Türk Nöroloji Derneği

UYKU
NÖROFİZYOLOJİSİ VE HASTALIKLARI

Gülçin BENBİR ŞENEL | Sevda İSMAİLOĞULLARI | Deniz TUNCEL BERKTAŞ | Aylin BİCAN DEMİR | Utku Oğan AKYILDIZ

Türk Nöroloji Derneği
Ankara - 2022

UYKU
NÖROFİZYOLOJİSİ VE HASTALIKLARI

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerekti̇ğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.

Bu eser Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Ankara - 2022

ISBN: 978-605-69205-8-5

YAYINCI:

Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11, D: 6, 34704 Ataşehir, İstanbul
Tel: +90 216 317 41 14
e-posta *(e-mail)*: info@baycinartibbiyayincilik.com
Yayıncı Sertifika No: 52284

BASKI:

EMSAL
Matbaa Tanıtım Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Bahçekapı Mah., 2477 Sokak, No: 6, Etimesgut, Ankara
Tel : +90 312-278 82 00 - Faks: +90 312-278 82 30
Etimesgut V.D.: 3340992742
Sertifika no: 46753

Basım tarihi: April 2022
Baskı adedi: 2000

Türk Nöroloji Derneği
Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA
Tel: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47
Faks: +90 312 431 60 90
E-Posta: info@noroloji.org.tr

ÖNSÖZ

Sayın Okurlarımız,

Türk Nöroloji Derneği Uyku Tıbbı Çalışma Grubu olarak bu kıymetli eseri sizlerle paylaşmaktan büyük bir gurur ve mutluluk duyuyoruz. Uzun zamandır planladığımız ve son bir yıldır hemen her gün ilmik ilmik işleyerek oluşturduğumuz kitabımızın hem Uyku Tıbbı camiasına, hem de uykuyu seven ve ilgilenen tüm hekimlere hayırlı ve faydalı olmasını dileriz. Her ne kadar Türk Nöroloji Derneği bünyesinde gerçekleştirilmiş olsa da, Türkiye'de Nöroloji Anabilim dalı dışında Göğüs Hastalıkları, Psikiyatri, Kulak Burun Boğaz hastalıkları, İç hastalıkları, Kardiyoloji, Biyofizik, Ağız ve Diş Sağlığı ve Eczacılık gibi pek çok Anabilim Dallarında görev yapmakta olan ve Uyku Tıbbı'na gönül veren çok sayıda hocalarımız da davetimizi kabul ettiler. Uyku Tıbbına kazandırdığımız eserimizin çok kıymetli yapıtaşları olan tüm hocalarımıza teşekkürü bir borç biliriz, sağ olsunlar, var olsunlar.

Kitabımız 9 ana bölüm ve 53 alt başlıktan oluşmaktadır; ilk bölümde uykunun tarihçesi, nöral mekanizmalar ve fizyolojisi ele alınmaktadır. İkinci bölümde uyku ile ilişkili şikâyetler ile başvuran hastaya yaklaşımlar ve üçüncü bölümde ise uyku ile ilişkili klinik ve laboratuvar testler ele alınmaktadır. Dördüncü bölüm, toplam altı ana başlıkta gruplanan uyku bozukluklarının detaylı anlatımını içermektedir. Kitabımızın beşinci bölümünde uykuda beynin elektrofizyolojisi ve uykunun farmakolojisi konuları ele alınmıştır. Altıncı bölüm, Uyku Tıbbı pratiğinde sık olarak karşılaştığımız, uyku bozuklukları ile birlikte görülen diğer hastalık gruplarını, yedinci bölüm ise özel hasta gruplarını içermektedir. Sekizinci bölümde, Uyku Tıbbının vazgeçilmezi olan ve büyük önem taşıyan uyku laboratuvarlarımızın ve uyku teknisyenlerimizin çalışma prensipleri ele alınmıştır. Dokuzuncu ve son bölümde ise, henüz bâkir konular olarak aydınlatılmayı bekleyen kognisyon, genetik ve immün sistem ile uyku ilişkisi ele alınmış, uyku tıbbının geleceğine dair yepyeni ümitlerimiz ile kitabımız tamamlanmıştır. Kitabımızın yazılması esnasında, tüm hocalarımız en güncel tanı ve tedavi kılavuzlarını esas olarak almışlardır. Benzer şekilde en güncel literatür bilgisi gözetilmiş, düzenleme aşamasında gündeme gelen en yeni bilgiler de titizlikle eklenmiştir. Kendi engin deneyimlerini de harmanlayarak bizlere sunan tüm hocalarımıza çok kıymetli katkıları için çok teşekkür ederiz.

Uyku tıbbı dünyanın pek çok ülkesinde bir üst ihtisas bilim dalı olarak eğitim sürecinin bir parçasını oluşturmaktadır. Belirli branşlardan uzmanlık eğitimini alan hekimler, belirli nesnel kriterlerin varlığında, süreleri bir ile iki yıl arasında değişen Uyku Tıbbı Programlarına giriş yapabilmektedirler. Ülkemizde, henüz böyle bir sürecin uzağındayız. Ancak hedefimiz, disiplinler arası etkileşimin vazgeçilmez olduğu Uyku Tıbbında, yüksek lisans ve doktora programlarının geliştirilmesi ve bu programların Sağlık Bakanlığınca tanınır bir şekilde uygulamaya geçmesidir. Kitabımızın yazım aşamasında yaşadığımız işbirlikçi süreç, belki de, hedefimize giden yolda atılan ilk adımlarımızın temellerini oluşturacaktır. Bu kıymetli eserin, hem Uyku Tıbbı camiasına hem de tüm Tıp Dünyasına hayırlı olmasını dileriz.

Tarihten günümüze hem dünyada hem Türkiye'de uyku tıbbına ait pek çok mihenk taşları bulmak mümkün... Bizler de yola çıkarken, bu kitabın ülkemizde Uyku Tıbbı adına kıymetli bir mihenk taşı olmasını ümit ettik. Çok kıymetli hocalarımızın bilgi, tecrübe ve deneyimlerini en güncel literatür eşliğinde harmanlayarak bizlerle paylaştıkları kitabımız ile, Uyku Tıbbına gönül veren ve tutkuyla seven herkese ulaşabilmeyi ümit ediyoruz. Tüm bu hayallerimiz ve emeklerimiz, ancak siz kıymetli okuyucularımızın bu kitaptan faydalanması, beğenisi ve takdiri sonucunda karşılık bulacaktır. Bu kıymetli eseri sizlerle paylaşabilmenin büyük sevinç ve gururu ile, Uyku Tıbbı'nı daha ileri seviyelere taşıma bayrağımızı, minnetle, genç nesillere devrediyoruz.

Uyku Tıbbı sevgisinin paylaşıldıkça artması dileğiyle...

Gülçin Benbir Şenel

Baş Editör

Editörler Kurulu Adına

EDİTÖR

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

YAZARLAR

Prof. Dr. Adile Öniz

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Kıbrıs

Prof. Dr. Ahmet Emre Süslü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nörolojik Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

Prof. Dr. Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Burcu Oktay Arslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Bozuklukları Merkezi, İzmir

Prof. Dr. Ceyda Erel Kirişoğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kozyatağı Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Demet İlhan Algın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Derya Karadeniz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Uzm. Dr. Duygu Yazıcı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), Istanbul, Türkiyeİsviçre Alerji ve Astım Araştırmaları Enstitüsü (SIAF), Davos, Graubünden, İsviçre

Uzm. Dr. Esra Ünverdi Bıçakcı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. F. İrsel Tezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Yrd. Doç. Dr. Ferda İlgen Uslu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Uzm. Dr. Figen Hanağası

Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Fuat Özgen

Özel Bayındır Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

Uzm. Dr. Gaye Yıldırım

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Yrd. Doç. Dr. Gonca İnanç

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Kıbrıs

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Doç. Dr. Gülin Sürter

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Gülnihal Kutlu

Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Muğla

Doç. Dr. Güray Koç

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Hande Görücü Coşkuner

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hikmet Fırat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hikmet Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Manisa

Prof. Dr. İbrahim Öztura

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İzmir

Uzm. Ecz. Kaan Raif

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kıbrıs

Prof. Dr. Kadriye Ağan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Kayıhan Uluç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Kezban Aslan Kara

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Uzm. Dr. Mehmet Koçer

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Murat Özgören

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Kıbrıs International Sleep Science and Technology Association

Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Prof. Dr. Nida Fatma Taşçılar

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Okan Doğu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Ömer Taşkın Yücel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Oya İtil

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Özlem Yalnız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Sadık Ardıç

Ankara Özel Koru Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Uyku Bozuklukları Merkezi, Ankara

Uzm. Dr. Semra Arı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nörolojik Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Serhan Sevim

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Sinan Yetkin

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Şule Duman

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Tülin Taner

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Turan Atay

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicana International İstanbul Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Dr. Öğr. Üyesi Nevra Öksüz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Vedat Semai Bek

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Uzm. Dr. Yağmur İnalkaç Gemici

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

Prof. Dr. Yüksel Peker

Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Harvard Üniversitesi, Uyku ve Sirkadyen Bozukluklar Bölümü, Boston, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri
Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji, Alerji ve Yoğun Bakım Bölümü, Pittsburgh, Pennsylvania, Amerika Birleşik Devletleri
Göteborg Üniversitesi Sahlgrenska Akademisi, Göteborg, İsveç
Lund Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji ve Alerji Bölümü, Lund, İsveç

Prof. Dr. Zeynep Zeren Uçar Hoşgör

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**İsim alfabetik olarak sıralanmıştır.*

KISIM 1

UYKU TIBBININ TEMELLERİ

Bölüm 1. Uykunun tarihçesi
Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel 3
Bölüm 2. Uyku-uyanıklık döngüsündeki nöral mekanizmalar
Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları 11
Bölüm 3. Sirkadiyen sistem ve kronobiyoloji
Prof. Dr. Murat Aksu 21
Bölüm 4. Homeostatik sistem ve yavaş dalga salınımı
Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş 27
Bölüm 5. Uykunun filogenezi
Doç. Dr. Aylin Bican Demir 33
Bölüm 6. Uykudaki fizyolojik değişiklikler
Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan, Prof. Dr. Kadriye Ağan 39
Bölüm 7. Uyku ve rüyalar
Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız 47
Bölüm 8. Uyku yoksunluğu ve etkileri
Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç 51

KISIM 2

UYKU İLE İLİŞKİLİ ŞİKÂYETLERİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Bölüm 9. Uykusuzluk
Prof. Dr. Turan Atay 58
Bölüm 10. Horlama
Prof. Dr. Vedat Semai Bek 67
Bölüm 11. Gece anormal hareketler
Prof. Dr. F. İrsel Tezer 74
Bölüm 12. Gündüz aşırı uykululuk
Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak 78

KISIM 3

UYKU TIBBINDA KULLANILAN TESTLER

Bölüm 13. Uyku süresi ve kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler
Doç. Dr. Gülin Sürter 102
Bölüm 14. Berlin anketi, STOP-BANG anketi
Yrd. Doç. Dr. Ferda İlgen Uslu 115
Bölüm 15. Polisomnografi
Prof. Dr. Kezban Aslan Kara 121
Bölüm 16. Çoklu uyku latans testi ve Uyanıklığı sürdürebilme testi
Prof. Dr. Gülnihal Kutlu 138

KISIM 4

UYKU BOZUKLUKLARI

Bölüm 17. İnsomniler
Uzm. Dr. Esra Ünverdi Bıçakcı, Prof. Dr. Fuat Özgen 146
Bölüm 18. Obstrüktif uyku apne sendromu
Prof. Dr. Hikmet Fırat 158
Bölüm 19. Santral uyku apne sendromları
Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir 165
Bölüm 20. Uyku ile ilişkili hipoksemi ve hipoventilasyon bozuklukları
Prof. Dr. Oya İtil 173

Bölüm 21. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında izole semptom ve normal varyantlar
Uzm. Dr. Figen Hanağası **179**
Bölüm 22. Pozitif hava yolu basıncı tedavileri
Prof. Dr. Zeynep Zeren Uçar Hoşgör, Uzm. Dr. Özlem Yalnız **183**
Bölüm 23. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında cerrahi tedavi
Prof. Dr. Ahmet Emre Süslü, Prof. Dr. Ömer Taşkın Yücel **190**
Bölüm 24. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında dental tedaviler
Prof. Dr. Tülin Taner, Doç. Dr. Hande Görücü Coşkuner **196**
Bölüm 25. Hipersomnolansın Santral Bozuklukları
Uzm. Dr. Gaye Yıldırım, Prof. Dr. İbrahim Öztura **207**
Bölüm 26. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
Prof. Dr. Murat Aksu **218**
Bölüm 27. Parasomniler
Prof. Dr. Barış Baklan **226**
Bölüm 28. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
Prof. Dr. Derya Karadeniz **233**

KISIM 5

UYKU VE NÖROFARMAKOLOJİ

Bölüm 29. Uykuda beynin elektrofizyolojisi
Prof. Dr. Adile Öniz, Yrd. Doç. Dr. Gonca İnanç **254**
Bölüm 30. Uyku, anestezi, bilinç durumları ve hipnotik ilaçlar
Prof. Dr. Murat Özgören, Uzm. Ecz. Kaan Raif **261**
Bölüm 31. Gündüz aşırı uykululuk tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları
Doç. Dr. Aylin Bican Demir **274**
Bölüm 32. Uykunun farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri
Prof. Dr. Hikmet Yılmaz, Uzm. Dr. Yağmur İnalkaç Gemici **286**

KISIM 6

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA UYKU

Bölüm 33. Epilepsi ve uyku
Prof. Dr. F. İrsel Tezer **298**
Bölüm 34. Nörodejeneratif hastalıklar ve uyku
Dr. Öğr. Üyesi Nevra Öksüz, Prof. Dr. Okan Doğu **307**
Bölüm 35. Nöromusküler hastalıklar ve uyku
Prof. Dr. Kayıhan Uluç **314**
Bölüm 36. Başağrısı ve uyku
Prof. Dr. Hikmet Yılmaz **321**
Bölüm 37. Nöroimmünolojik hastalıklar ve uyku
Prof. Dr. Serhan Sevim **330**
Bölüm 38. Serebrovasküler hastalıklar ve uyku
Uzm. Dr. Semra Arı, Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir **345**

KISIM 7

ÖZEL DURUMLARDA UYKU

Bölüm 39. Pediatri ve uyku
Prof. Dr. Ceyda Erel Kirişoğlu **362**
Bölüm 40. Yaşlılık ve uyku
Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız **372**
Bölüm 41. Gebelik ve uyku
Uzm. Dr. Şule Duman, Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları **380**
Bölüm 42. Dâhili hastalıklarda uyku ve bozuklukları
Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu **386**

KISIM 7

ÖZEL DURUMLARDA UYKU

Bölüm 43. Kardiyak hastalıklarda uyku ve bozuklukları
Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu **391**
Bölüm 44. Psikiyatrik hastalıklarda uyku ve bozuklukları
Uzm. Dr. Mehmet Koçer, Prof. Dr. Sinan Yetkin **408**

KISIM 8

UYKU LABORATUVARLARININ YÖNETİMİ

Bölüm 45. İdeal bir uyku laboratuvarının özellikleri ve yönetilmesi
Uzm. Dr. Gaye Yıldırım, Prof. Dr. İbrahim Öztura **418**
Bölüm 46. Hastaların değerlendirilmesi ve hazırlanması
Doç. Dr. Demet İlhan Algın **421**
Bölüm 47. Teknisyenlerin eğitimi ve görev tanımları
Prof. Dr. Nida Fatma Taşçılar **429**
Bölüm 48. Uyku laboratuvarlarında kullanılan cihazlar ve bakımı
Doç. Dr. Burcu Oktay Arslan, Prof. Dr. Sadık Ardıç **437**

KISIM 9

UYKU TIBBINA DAİR EK NOTLAR

Bölüm 49. Uyku ve Kognisyon
Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş **444**
Bölüm 50. Uyku ve Bağışıklık sistemi
Uzm. Dr. Duygu Yazıcı, Prof. Dr. Yüksel Peker **451**
Bölüm 51. Uyku ve Genetik
Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel **465**
Bölüm 52. Adli tıp ve uyku bozuklukları
Doç. Dr. Güray Koç **473**
Bölüm 53. Uyku tıbbının geleceği
Prof. Dr. Derya Karadeniz **482**

KISIM 1

UYKU TIBBININ TEMELLERİ

Bölüm 1. Uykunun tarihçesi 4

Bölüm 2. Uyku-uyanıklık döngüsündeki nöral mekanizmalar 12

Bölüm 3. Sirkadiyen sistem ve kronobiyoloji 22

Bölüm 4. Homeostatik sistem ve yavaş dalga salınımı 28

Bölüm 5. Uykunun filogenezi 34

Bölüm 6. Uykudaki fizyolojik değişiklikler 40

Bölüm 7. Uyku ve rüyalar 48

Bölüm 8. Uyku yoksunluğu ve etkileri 52

BÖLÜM 1
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0001

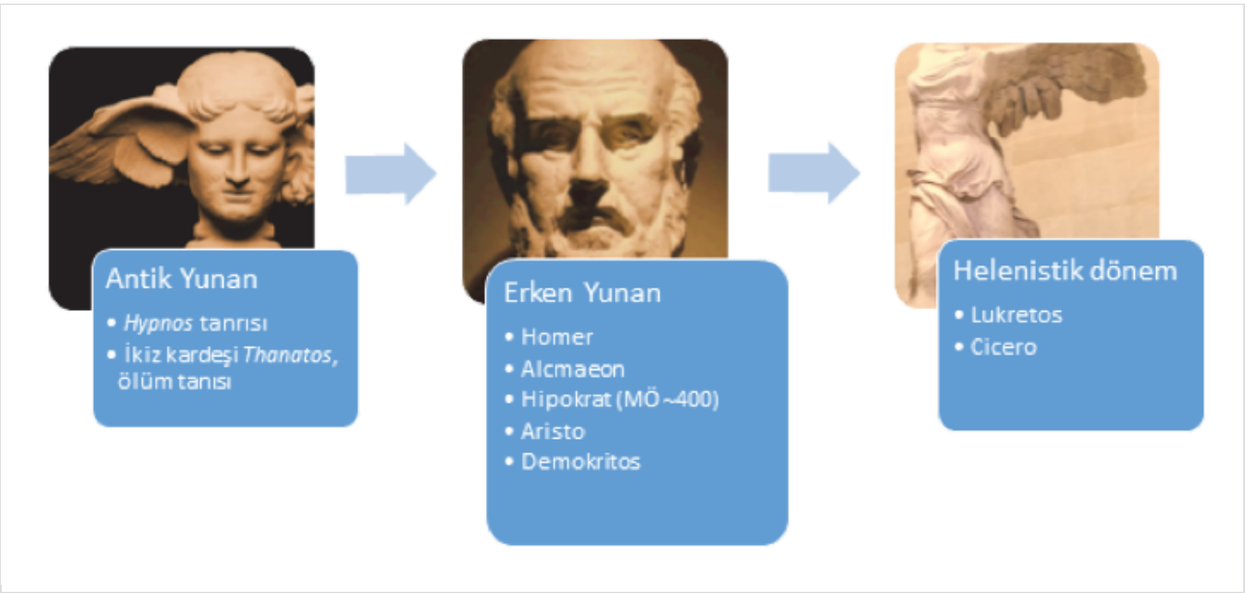
Uykunun Tarihçesi

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Uyku yüzyıllardır, hatta insanoğlunun ilk çağlarından beri, oldukça merak uyandıran bir konu olmuştur ve üzerine çok farklı teoriler oluşturulmuştur. Gerek uyku, gerekse rüyalar hakkında, günümüzdeki tüm gelişmelere ve güncel yaklaşımlara rağmen, halen cevaplanmayı bekleyen çok sayıda soru bulunmaktadır. Uykunun gelişimi, türler arasındaki farklılıklar, insanlarda uykunun yapısı ve önemi, uyku bozukluklarının patofizyolojisi ve diğer sistemler üzerindeki ikincil etkileri, kitabın ileriki bölümlerinde detaylı olarak ele alınacaktır. Ancak uyku tıbbına dair günümüzde ulaştığımız bilgilerin tarihsel süreçteki değişimi ayrı bir merak konusudur. Uyku tıbbının, mitolojik inanışlardan antik döneme, bilimin ilk adımlarından modern çağa değin tüm aşamalarda geçirdiği değişim ve gelişim hayranlık uyandırıcıdır. Yüzyıllar boyunca çok değerli bilim adamlarının uyku tıbbı üzerindeki emekleri, uyku tıbbı ile uğraşan her hekimin takdirini kazanacaktır.

MİLATTAN ÖNCEKİ DÖNEM



Şekil 1. Milattan önceki dönem

Antik Yunan Dönemi

Yunan mitolojisinde, çok tanrılı dönemde, uyku tanrısı *'Hypnos'*, yer altında güneş veya ay ışığı almayan bir mağarada yaşar (Littleton, 2005). İçinden *'Lethe'* adı verilen unutkanlık nehri geçen mağarada ölüm tanrısı olan ikiz kardeşi *'Thanatos'* ile birlikte yaşar. *'Hypnos'* ve *'Thanatos'*, gece tanrısı olan *'Nyx'* ile karanlık tanrısı olan *'Erebus'*un oğullarıdır. *'Hypnos'*un eşi gevşeme, meditasyon, halüsinasyonlar ve diğer tüm değiştirilmiş bilinç durumlarının tanrısı *'Pasithea'*dır. Rüyalar anlamına gelen ve *'Oneiroi'* adı verilen çok sayıda oğulları vardır; *'Morpheus'* rüyalardaki insan şekillerinden, *'Phobetor'* hayvan şekillerinden ve *'Phantasos'* nesnel şekillerden sorumlu tanrılardır.

Eski yunan mitolojisindeki aile ağacı incelendiğinde, uykuya dair yapılan tanımlamaların şifrelerine dair ipuçları göze çarpmaktadır. Çok sayıda tanrının uyku ile ilişkilendirilmesi, uykuya verilen önemi yansıtmaktadır. *'Hypnos'*un gece ve karanlık tanrısının oğlu olarak tanımlanması ve karanlık bir mağarada yaşaması, sirkadiyen uyku ritminin antik dönemde de dikkat çektiğini gösterebilir. Uyku tanrısı *'Hypnos'*un yaşadığı mağarada akan *'Lethe'* nehrinin unutkanlık nehri olması, uyku esnasındaki 'fizyolojik' bilinç/farkındalık kaybı ile ilişkilendirilebilir. En dikkat çekici özellik ise, uyku tanrısının, ölüm tanrısı ile ikiz kardeş olarak tanımlanmasıdır. Bu durum, ölümün bu dünyadan diğerine geçiş dönemi olan uyku benzeri bir durum olarak değerlendirildiği şeklinde yorumlanmaktadır.

Erken Yunan Dönemi

Mezopotamya ve eski Mısır medeniyetlerinde de, eski Yunan medeniyetlerinin etkisi altında, rüyalar ile tanrılar arasında bir bağ kurulmuş, Tanrıların ölümlüler ile bağlantı kurmak istediklerinde kullandıkları bir yöntem olduğu düşünülmüştür (Oppenheim, 1956; Noegel, 2001). Bu inancın en iyi örneğine, M.Ö. 800-600 dönemlerinde Homer tarafından yazılan epik Yunan şiiri *'Odyssey'*de rastlanılmaktadır (Homer, 1975). Homer'a göre, rüyaları yeraltından ölümlülere ileten iki boynuz vardır; biri gerçek ve diğeri aldatıcı rüyaların iletilmesinden sorumludur. Bu dönemde, rüyaların Tanrısal bir kaynağa sahip olduğu görüşü yaygın olarak kabul görmüş ve hatta bu inanış Romalılar dönemine değin etkisini sürdürmüştür. Antik çağlarda rüyaların kehanetine dair yaygın bir inanış da mevcuttu; rüya kâhinleri uyumaya ve kehanette bulunmaya

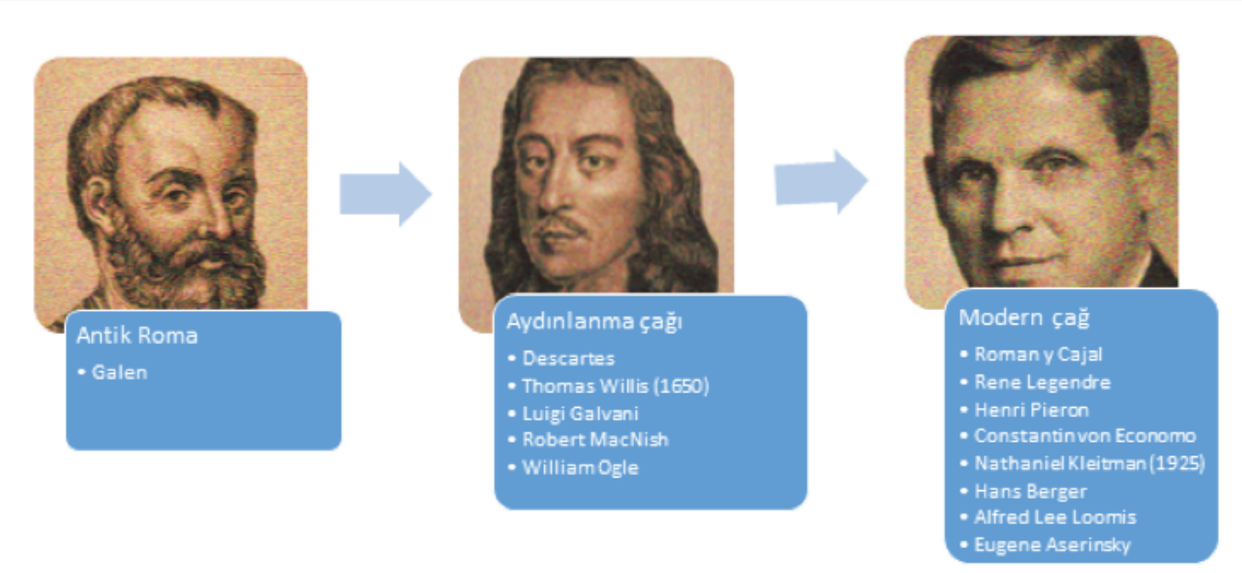
zorlanırlardı. Hatta bazı örneklerde, eski Yunan mitolojisinde sağlık tanrısı olan *'Asclepius'* tarafından gönderildiğine inanılan rüyaların medikal tedavide kullanıldığından bahsedilmektedir (Hughes, 2000).

En eski yazılı uyku teorisi, muhtemelen M.Ö. 500-450 yılları arasında, filozof ve hekim Alcmaeon tarafından ileri sürmüştür (Andriopoulos, 1990.). Uykunun, kanın vücudun yüzeyindeki damarlardan içeri doğru akması sonucu ortaya çıkan bir şuur kaybı olduğunu tarif etmiştir, kanın tamamen çekilmesi sonucunda ise ölümün gerçekleştiğini belirtmiştir. Daha sonraki dönemlerde Hipokrat ve Aristo gibi filozofların da bu fikirden hareketle kendi görüşlerini oluşturdukları gözlenmektedir. Nitekim Hipokrat koleksiyonlarında (M.Ö. ~400), uyuyan bir kişinin vücudunun soğuk olması, kanın vücudun iç kısımlarına çekildiğini göstermektedir ifadesi yer alır (Lloyd, 1978). Aristo (M.Ö. 350), şuurun merkezinin kalp olduğunu ve uykunun yemek sonrasında mideden oluşan ısı buharları sonucunda ortaya çıktığını düşünmüştür. Rüyaların ise, izlenimlerin kan akımında yol alarak kalbe ulaşması ve kalpteki algıları uyarması sonucunda ortaya çıktığını öne sürmüştür. İlk atomist filozoflardan olan Demokritos ise, evrenin çok sayıda farklı atomlardan oluştuğunu, çevredeki imajlara ait atomların vücuttaki kanallardan ruha ulaştığını ve rüyadan sorumlu olduğunu öne sürmüştür (Taylor, 1999).

Helenistik dönem

Bu dönemde, uyku ve rüyalar üzerindeki Tanrısal etkileri savunan filozofların olmasına karşın, büyük oranda Tanrısal rolün reddedildiği ve metafizik teorilerin ön plana çıktığı görülmektedir. Epikür, büyük oranda Demokritos'un etkisi altında, vücudun yüzeyinden iç duysal organlara doğru giden akımların zihne ulaşarak uyanıklıktan uykuya geçişi sağladığı hipotezini öne sürmüştür. Bu hipotez ve benzeri teorilerin yaygın kabul gördüğü bu dönemde, Lukretos, vücudun içinde yaygın bir şekilde bulunan ruh atomlarının, dışarıdan ve solunum hareketleri ile içeriden gelen hava bombardımanlarına maruz kalması sonucunda uykunun oluştuğunu söylemiştir (Taylor, 1999). Epikürcü anlayışın etkisini sürdürdüğü bu dönemde, Romalı bir filozof olan Cicero da uyku ve rüyalar üzerindeki Tanrısal etkilere karşı görüş sergilemiştir (Cicero, 1997). Kehanetlerin sadece birer tesadüften ibaret olduklarını belirtmiş ve rüyaların psikolojik bileşenlerinden bahsederek psikofizyolojik bir yaklaşım sunmuştur. Demokritus'un saf fiziksel yaklaşımına da karşı gelerek, rüyaların iç bir enerjiden kaynaklandığını öne sürmüştür. Dahası, aktif bilişsel bir bileşen de ekleyerek, hatıraların, kaygı ve endişelerin gevşek ve zayıf uyku döneminde akla geri geldiğini söylemiştir.

MİLATTAN SONRAKİ DÖNEM



Şekil 2. Milattan sonraki dönem

Antik Roma dönemi

Antik Roma'nın en önemli hekimlerinden bir olan Galen (M.S. 162), batı tıp geleneğinin oluşmasında oldukça önemli bir rol oynamıştır. Deneysel olarak beyni inceleyen ilk hekim olan Galen, Aristo'nun aksine, şuurun kalpte değil de beyinde bulunduğunu söylemiştir (Oberhelman, 1983). Ancak daha sonra, yaklaşık 1600 yıl boyunca, uykunun doğası üzerine büyük bir sessizlik hâkimiyet olmuştur. Bu dönemdeki genel görüş, uykunun bir takım vücut fonksiyonlarının kapatılması ya da kanın çekilmesi sonucu oluşan bir arındırma süreci olduğu şeklindedir. Her ne kadar, bu teoriler, modern çağlardaki okuyucular için "basit" ve hatta "saf" yaklaşımlar gibi görünse de, oldukça saygın fikirler olarak uzun yıllar kabul görmüşlerdir. Uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) evresinin keşfedilmesi ve tanımlanmasına kadar geçen yüzyıllar boyunca bu fikirlerin hâkimiyeti sürmüş ve bu süreçte çok az gelişme yaşanmıştır (Barbera, 2008).

Aydınlanma çağı

Uyku uzun yıllar gizemini korumasına karşın, insanoğlunun merakını cezbetmeye de devam etmiştir. Öyle ki, William Shakespeare'in pek çok eserinde, Hamlet yapıtında yer alan "Ölmek, uyumak, belki rüya görmek..." gibi çok ünlü dizeleri dâhil, uyku ve rüyalara dair pek çok atıf ve benzetmeler yer alır (http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline). Shakespeare'in pek çok eserindeki karakterlerde tılsımlı rüyalar veya kâbuslar, uyku–

suzluk ya da 4. Henry eserinde olduğu gibi uykuda apneler dâhil olmak üzere pek çok uyku ile ilişkili durum tasvir edilmiştir. Dehası ile ünlü bir hezârfen olan İtalyan Leonardo Da Vinci (~1490), insan vücuduna dair mükemmele yakın yaptığı çizimleri ile bilinmektedir. Bilinen 700'den fazla anatomik çizimleri arasında yer alan insan sinir sistemine dair eserleri, karmaşık sinir sistemi mekanizmalarına dair olağanüstü bir anlayış sunmuştur. Modern filozofinin öncüsü olarak kabul edilen Fransız filozof Descartes, ilk kez materyal vücut ile materyal olmayan ruhu birbirinden ayırarak devrimci bir yaklaşım getirmiştir. Materyal olmayan ruhun merkezini ise pineal bez ve ventriküller olarak belirlemiştir (Lokhorst ve Kaitaro, 2001).

Nöroloji'nin doğuşu 1650 yılı olarak kabul edilir; nitekim bu dönemde, İngiliz hekim Thomas Willis, çalışma arkadaşları Richard Lower ve Christopher Wren ile birlikte şuurun merkezini beyin olarak tanımlamışlardır. Hayvanlarda ve insanlarda yaptığı kesi çalışmaları sonucunda Willis, beyin üzerine yapılan ilk yazılı eser olan "Beynin Anatomisi" (1664) adlı kitabını yayınlamıştır (McNabb, 2014). Kitabında, zihinsel fonksiyonları özgün beyin merkezlerine atfederek nörolojide oldukça çığır açıcı olmuştur. İtalyan hekim Luigi Galvani, 1792 yılında yayınladığı kitabında, sinir sisteminde doğal elektriksel aktivitenin var olduğunu keşfetmiştir.

Nöroloji ile ilgili gelişmelere karşın, 19. yüzyılın başlarında halen uykunun, uyanıklık ile ölüm arasındaki bir ara dönem olduğu teorisi mevcuttu. İskoç bir hekim ve filozof olan Robert MacNish, 1830 yılında yayınladığı "Uykunun Filozofisi" isimli kitabında uykunun geçici bir metafizik ölüm dönemi olduğunu öne sürmekteydi (Mac Nish, 1830). Ancak 19. yüzyılın ikinci yarısında devam eden uyku ve rüyalar ile ilişkili yoğun çalışmalarda, rüya dönemi esnasındaki davranışların ve göz hareketlerinin tanımlanması ile birlikte, uykunun pasif bir süreç olmadığı, tersine aktif bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Ancak REM uyku evresinin tanımlanması 1953 yılından önce olmamıştır. Yine 19. yüzyılın ikinci yarısında, İngiliz bilim adamı William Ogle, insanlarda biyolojik ritimler ile ilgili yaptığı çalışmalarında vücut ısısında dış uyaranlardan bağımsız bir şekilde endojen ritmik değişiklikler olduğunu saptamıştır (Ogle, 1866).

Modern çağ

20. yüzyılın başında İspanyol hekim Ramon y Cajal'ın "nöron" doktrinin keşfi ile birlikte modern nörobilim çağı başlamıştır. İki Fransız bilim adamı, Rene Legendre ve Henri Pieron, 1911 yılında, köpekler üzerinde yaptıkları deneylerinde, uykudan yoksun bırakılan hayvanlardan elde ettikleri beyin omurilik sıvısını, uykusunu almış, dinç hayvanlara enjekte ettiklerinde uykunun tetiklendiğini gözlemişler ve beyin omurilik sıvısında uykuya neden olan "hipnotoksin" adını verdikleri bir maddenin varlığını öne sürmüşlerdir (Kubota, 1989). Avusturyalı nörolog Constantin von Economo, 1916 yılında, uykusuzluk ve gündüz aşırı uyuma şikâyetleri olan hastalarda yaptığı detaylı araştırmaları sonucunda uyanıklık ve uyku merkezinin hipotalamus olduğunu ortaya koymuştur (von Economo, 1930). Amerikan nörobilimci Horace Magoun'un yaptığı deneysel çalışmalar ise beyin sapının şuurun farklı dönemleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Modern uyku çalışmalarının babası olarak atfedilen Moldovya kökenli Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman, dünyadaki ilk uyku laboratuvarını 1925 yılında Chicago Üniversitesi'nde açmış, uyku-uyanıklık düzenlenmesi, uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritimler üzerine çok sayıda bilimsel çalışmalar yapmıştır (Kleitman, 1999). Alman psikiyatrist Hans Berger'in 1929 yılında elektroensefalografi (EEG) ile ilgili çalışmalarını yayınlaması sonrasında ise uyanıklıkta ve uykuda farklılık gösteren beyin dalgalarının kaydı mümkün olmuş ve bu keşif ile uyku yapısı daha detaylı bir şekilde incelenebilmiştir (Berger, 1929). İlk önceleri, uyku süresince beyin aktivitesinin oldukça düştüğü düşünülmekte ve hastalar uykuya daldıktan sonra kayıtlar sonlandırılmakta idi. Ancak 1937 yılında, Amerikalı bilim adamı Alfred Lee Loomis ve arkadaşları, ilk tüm gece EEG kaydını gerçekleştirmişler ve uyku esnasındaki beyin aktivitesinin sabit olmadığını, uykunun beş farklı evreden oluştuğunu göstermişlerdir (Loomis ve ark., 1937). 1953 yılında Nathaniel Kleitman ile birlikte öğrencisi Rus bilim adamı Eugene Aserinsky'nin REM uyku evresini keşfetmeleri ise uyku tıbbının gelişimine çok önemli katkılar sağlamıştır (Aserinsky ve Kleitman, 2003). Gerek EEG ile beyin aktivitesi kaydının mümkün olması, gerekse uyku esnasında farklı dönemlerin olduğunun gösterilmesi ve REM uyku evresinin keşfi, uyku çalışmalarına büyük bir ivme kazandırmıştır.

UYKU FİZYOLOJİSİNDEKİ GELİŞMELER

Sirkadiyen ritim ve homeostatik süreç

Modern çağ olarak adlandırılan 20. yüzyıldaki gelişmeler, uyku tıbbı için oldukça çığır açıcı olmuştur. Önce bitkilerde yapılan çalışmalarda, aydınlık ve karanlık dönemler arasındaki davranışsal farklılıkların gözlenmesi, ardından Kleitman ve Halberg'in insanlar üzerindeki çalışmaları sonucunda, uyku-uyanıklık düzenlenmesinin sırları açıklanmıştır. Aslında milattan önceki dönemde yaklaşık 400'lü yıllarda, Androsthenes demirhindi bitkisinin yapraklarının gündüz açıldığını, gece ise kapandığını tarif etmiştir. Yüzyıllar sonra aydınlanma çağında, 1729 yılında Fransız kronobiyolog Jean-Jacques d'Ortous deMairan, bambul otu bitkisinin yapraklarının gündüz açıldığını ve gece kapandığını, ancak bitkinin süreğen bir şekilde karanlıkta tutulması durumunda ise bu ritmin korunduğunu gözlemlemiş ve böylelikle ilk kez sirkadiyen ritmin endojen doğasını keşfetmiştir (Somers, 1999). Benzer şekilde insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, 1886 yılında İngiliz bilim adamı William Ogle, insanlarda da dış uyaranlardan bağımsız bir endojen ritim olduğunu göstermiştir (Ogle, 1866). Modern çağda, 1935 yılında Alman biyolog Erwin Bunning, fasülye bitkisi ile yürüttüğü çalışmalar sonucunda sirkadiyen ritmi kontrol eden bir kalıtım paterninin varlığını ortaya koymuştur (Chandrashekaran, 2006).

Modern uyku çalışmalarının babası Moldovya kökenli Amerikan fizyolog Nathaniel Kleitman, 1939 yılında, asistanı Bruce Richardson ile birlikte bir ay boyunca karanlıkta, Kentucky-Mammoth mağarasında yaşamış, uyanıklık-uyku ritmini ve vücut ısısı değişkenliklerini analiz etmiştir (http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline). Pineal bezden salgılanan melatoninin keşfi, 1958 yılında Amerikan dermatolog olan Aaron Lerner tarafından gerçekleşmiş, ancak bunu takip eden çalışmalarda uyku-uyanıklık düzenlenmesindeki önemi anlaşılmıştır. Kronobiyolojinin babası olarak bilinen Romanya kökenli Amerikan bilim adamı Franz Halberg, 1959 yılında, insanlardaki sirkadiyen ritmi tanımlamıştır (Halberg, 1959). İnsanlardaki sirkadiyen ritminin tanımlanmasını takiben hız kazanan çalışmalar, aslında günümüzden pek de uzak olmayan tarihlerde, uykunun sirkadiyen ve homeostatik süreçlerinin detaylı bir şekilde keşfedilmesini sağlamıştır.

İlk kez Halberg tarafından kullanılan "sirkadiyen" kelimesi, latince "yaklaşık" manasına gelen '*circa*' ve "gün" manasına gelen '*dies*' kelimelerinin birleşiminden oluşur ve "yaklaşık bir gün" manasına gelmektedir. 1962 yılında, İsveç bilim adamları Torbjorn Akerstedt ve Mats Gillberg, dış çevre uyaranlarından bağımsız sabit bir ortamda kalındığında, insanlardaki sirkadiyen ritmin 24 saatten daha uzun olduğunu göstermişlerdir (Akerstedt ve Gillberg, 1981). İtalyan uyku bilimci Pier Luigi Parmeggiani, uzun yıllardır yürüttüğü çalışmalarını 1967 yılında özetleyerek, uyku-uyanıklık ritminin ısı düzenlenmesi, kan akım ve solunum değişiklikleri gibi pek çok fizyolojik değişiklikler ile birliktelik gösterdiğini tanımlamış, REM uyku evresinde fizyolojik homeostazın kaybolduğunu

göstermiştir (Parmeggiani ve Rabini, 1967). Kronobiyoloji üzerine çalışmaları ile tanınan Amerikan genetik bilimci Ronald Konopka, 1971 yılında, Drosofili cinsi meyve sineğinde endojen sirkadiyen ritim ile ilişkili ilk geni tanımlamış ve bir 'periyod geni' olan *Per* olarak isimlendirmiştir (Konopka ve Benzer, 1971). Sirkadiyen saatin nöroanatomik merkezi olarak tanımlanan ve hipotalamusta yer alan suprakiyazmatik çekirdek, 1972 yılında iki Amerikan nörolog olan Robert Moore ve Victor Eichler tarafından keşfedilmiştir (Moore ve Eichler, 1972). Işık ile melatonin salgılanması arasındaki ilişki ise, 1980 yılında, Amerikan uyku bilimci olan Alfred Lewy tarafından tanımlanmıştır (Lewy ve ark., 1980). Sirkadiyen ritim ile ilişkili bir diğer önemli gen olan *Clock* geninin keşfi Japon genetik bilimci Joseph Takahashi tarafından 1997 yılında yapılmıştır (Antoch ve ark., 1997). Bu temeller zemininde, 2017 yılında Fizyoloji Nobel Ödülüne, sirkadiyen ritim üzerine yaptıkları çalışmaları dolayısı ile Amerikalı kronobiyolog ve genetik bilimci olan bilim adamları Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young layık görülmüştür (Van Laake ve ark., 2017).

Zürih Üniversitesi'nden Alexander Borbély, 1982 yılında uykunun düzenlenmesinde dual işlemci modelini oluşturmuştur. Bu modele göre, uyku-bağımlı (homeostatik) süreç (Process S) ve uykuya bağımlı olmayan sirkadiyen süreç (Process C) birlikte etki göstererek uyku ve uyanıklık zamanını belirler (Borbély, 1982). Homeostatik süreç (Process S) ile ilgili ilk keşif, modern çağın başlarında 1911 yılında iki Fransız bilim adamı Rene Legendre ve Henri Pieron tarafından beyin omurilik sıvısında uykuya neden olan "hipnotoksin" maddesinin tanımlanması ile olmuştur (Kubota, 1989). 1967 yılında, Amerikan fizyolog John Pappenheimer, Faktör S olarak bilinen maddeyi tanımlamış, 1984 yılında Sırp kökenli Amerikan farmakolog Misha Radulovacki, adenozin-uyku ilişkisini tanımlamıştır (Pappenheimer ve ark., 1967; Radulovacki ve ark., 1984). Sirkadiyen ve homeostatik süreçlerin birlikte çalışması prensibi ise, bahsedildiği üzere, ilk olarak Borbély tarafından tohumları atılmış, Hollandalı bilim adamı Serge Daan'ın çalışmaları ile 1984 yılında genişletilmiş ve detaylandırılmıştır.

Tablo 1. Sirkadiyen ve homeostatik süreçler ile ilgili tarihsel süreçte önemli gelişmeler.

M.Ö. 400	Androsthenes	Demirhindi bitkisinde sirkadiyen ritmin gözlenmesi
1729	Fransız kronobiyolog Jean-Jacques d'Ortous	Demirhindi bitkisinde sirkadiyen ritmin gözlenmesi
1886	İngiliz bilim adamı William Ogle	İnsanlarda dış uyaranlardan bağımsız bir endojen ritm varlığının keşfi
1911	Fransız bilim adamları Rene Legendre ve Henri Pieron	Hipnotoksin maddesinin tanımlanması
1935	Alman biyolog Erwin Bunning	Fasulye bitkisinde sirkadiyen rithmi kontrol eden kalıtım paterninin gösterilmesi
1939	Moldova kökenli Amerikan Fizyoloh Nathaniel Kleitman	Uyanıklık uyku ritmi ile ilişkili vücut ısı değişkenliklerinin tanımlanması
1958	Amerikan dermatolog olan Aaron Lerner	Pineal bezden salgılanan melatoninin keşfi
1959	Romanya kökenli Amerikan bilim adamı Franz Halberg	İlk kez 'sirkadiyen' isminin kullanılması ve insanlarda sirkadiyen ritmin tanımlanması
1962	İsveç bilim adamları Torbjorn Akerstedt ve Mats Gillberg	İnsanlardaki sirkadiyen ritmin 24 saatten daha uzun olduğunun gösterilmesi
1967	İtalyan uyku bilimci Pier Luigi Parmeggiani	Uyku-uyanıklık ritmi ile ilişkili ısı regülasyonu, kan akım ve solunum gibi fizyolojik değişikliklerin tanımlanması
1967	Amerikan fizyolog John Pappenheimer	Faktör S olarak bilinen maddenin keşfi
1971	Amerikan genetik bilimci Ronald Konopka	*Drosophila* cinsi meyve sineğinde endojen sirkadiyen ritim ile ilişkili ilk gen olan *per* geninin keşfi
1972	Amerikan nörolog Robert Moore ve Victor Eichler	Sirkadiyen saatin nöroanatomik merkezi olarak hipotalamusta yer alan suprakiyazmatik çekirdeğin tanınması
1980	Amerikan uyku bilimci olan Alfred Lewy	Işık ile melatonin salınımı arasındaki ilişkinin gösterilmesi
1982	Alexander Borbély	Process S ve Process C'nin tanımlanması
1984	Sırp kökenli Amerikan farmakolog Misha Radulovacki	Adenozin-uyku ilişkisinin tanımlanması
1997	Japon genetik bilinci Joseph Takahashi	Sirkadiyen ritim ile ilişkili bir diğer önemli gen olan *clock* geninin keşfi
2017	Amerikalı kronobiyolog ve genetik bilimci olan bilim adamları Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young	Sirkadiyen ritim üzerine yaptıkları çalışmaları dolayısı ile Fizyoloji Nobel Ödülünün verilmesi

Şekil 3. Uyku yapısı ile ilgili tarihsel süreçteki önemli gelişmeler

Uykunun yapısı ve evreleri

Uykunun farklı evrelerden oluştuğunu, ilk kez Loomis ve arkadaşları 1937 yılında ortaya koymuş, alfa, düşük voltaj, iğcik, iğcik artı rastgele ve rastgele adını verdikleri beş evre tanımlamışlardır (Loomis ve ark., 1937). Modern uyku çalışmalarının babası Kleitman'ın bir öğrencisi olan Amerikan uyku bilimci William C. Dement, 1954 yılında uykunun siklik bir yapısı olduğunu ve belirli evrelere ayrıldığını göstermiştir (Dement ve Kleitmanming, 1957).

REM uyku evresinin keşfi, uyku evrelerinin ötesinde uyku mekanizmalarının anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Aslında aydınlanma çağının ortalarında 1868 yılında Alman nöropsikiyatrist Wilhelm Griesinger, göz kapaklarında titremenin varlığını ve bu dönemin rüya görme ile ilişkili olduğunu ilk kez tanımlamıştır (Hoff ve Hippius, 2001). Ancak uzun yıllar süren sessizlikten sonra 1953 yılında, Kleitman'ın öğrencisi Rus bilim adamı Eugene Aserinsky'nin gözlemleri ve çalışmaları sonrasında ilk kez REM uyku evresi ismi ile tanımlanmıştır (Aserinsky ve Kleitman, 2003). Fransız nörobiyolog Michel Jouvet ise, 1959 yılında, REM uyku evresindeki beyin aktivitesinin uyanıklık düzeyinde olduğunu kaydetmiş, vücudun gevşek ve güçsüz olduğu bir dönemde beynin aktif olması ile şekillenen bu uyku evresi için 'paradoksal uyku' terimini kullanmıştır (Luppi, 2019). Bu konudaki yoğun çalışmalarına devam eden Jouvet, 1962 yılında REM uyku evresinin kontrol merkezini pons olarak tanımlamıştır. İlk uluslararası uyku sempozyumunu da Jouvet 1963 yılında Fransa'da düzenlemiştir.

Uykunun yapısı ve evreleri ile ilgili bilgilerin çoğalması ile birlikte, uluslararası skorlama kurallarına ihtiyaç duyulmuş, 1968 yılında Allan Rechtschaffen ve Anthony Kales tarafından ilk kılavuz yayınlanmıştır (Rechtschaffen ve Kales, 1968). Bu kılavuz 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından revizyonu yapılıncaya kadar kullanılmıştır. Yeni skorlama kuralları ile uykunun evreleri NREM (non-REM) 1,2,3 ve REM uyku evresi olmak üzere dört bölüm olarak tanımlanmıştır; uyku ve ilişkili olayların skorlama kuralları halen yaklaşık her yıl revizyonu yapılarak kullanılmaktadır (Berry ve ark., 2020).

UYKU HASTALIKLARININ TANIMLANMASI

Uykusuzluk

Latince kökenli 'uykusuzluk' manasına gelen insomni, uyku bozukluklarına dair literatür gözden geçirildiğinde, hakkındaki bilgilerin en eskiye dayandığı uyku bozukluğudur. Nitekim 14. yüzyıla ait uykusuzluk tasvirlerine ve hatta yağlı boya çizimlerine ulaşmak mümkündür. Fransız hekim François Boissier de Sauvages de Lacroix, 18. yüzyılda yayınladığı kitabında uykusuzluğa neden olan en az on farklı hastalık tanımlamıştır (Boissier de Sauvages, 1763). Bununla birlikte, uykusuzluk ilk kez 20. yüzyılın ikinci yarısında "nörastenik insomni" ve "melankolik insomni" şeklinde iki grup hastalık olarak tanımlanmıştır (Jung ve Kuhlo, 1965).

İnsomni tedavisinde, farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri kullanılırken, ilk uyku ilacı olan barbital, 1903 yılında Alman kimyagerler Emil Fischer ve Joseph von Mering tarafından keşfedilmiş ve hızla yüksek kullanım oranına sahip olmuştur (Fischer ve von Mering, 1903). 20. yüzyılın ikinci yarısında, benzodiazepinler başta olmak üzere diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir (Schulz ve Salzarulo, 2016).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) dair ilk tanımlamanın, Viktorya döneminin en iyi romancısı olarak kabul edilen ünlü İngiliz yazar Charles Dickens'ın 1836 yılında yayınladığı "The Pickwick Club" isimli romanındaki Joe karakterine ait olduğu bilinmektedir (http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline). Kilolu, uykulu ve horlayan bir karakter olan *Joe*, tıbbı literatürde OUAS'ın tanımlanmasından yaklaşık 100 yıl önce edebiyat literatüründe yer almıştır. Aslında horlamaya dair bilgilerin daha eski tıp literatüründe eski Yunan ve Roma dönemlerinde *'rhonchus'* (horlama) ve *'stertor'* (şiddetli horlama) şeklinde yer aldığı görülmektedir (Alberti ve Lust, 1745). Nitekim ancak 1956 yılında, Harvard Tıp Fakültesi Dekanı kardiyoloji profesörü Charles Sidney Burwell, Charles Dickens'ın romanına atıfta bulunarak, Pickwickian sendromu adı ile ilk kez tıbbi literatürde OUAS'ın tanımını yapmıştır. Burwell, tıp fakültesine kız öğrencilerini kabul eden ilk dekandır ve "Size öğrettiklerimizin yarısı doğru, yarısı yanlış. Ancak problem şu ki, hangi yarının doğru olduğunu biz de bilmiyoruz!" sözü ile ünlüdür. Günümüzde kullanıldığı adı ile "Obstrüktif uyku apne sendromu" tanımı ve apne-hipopne indeksi teriminin hastalığın tanısında kullanılması, Dement ve öğrencisi Fransız nöropsikiyatrist Christian Guilleminault tarafından uyku tıbbına kazandırılmıştır (Guilleminault ve ark., 1976).

OUAS'ın ilk tedavisi, trakeostomidir; yüzyıllardır bilinen ve farklı tıbbı durumlar için uygulanan bu tedavinin uyku apnesinde kullanımı 1970'li yıllarda başlamıştır (Lugaresi ve ark., 1971). OUAS'ın invaziv olmayan en etkin tedavisi olan pozitif havayolu basıncı tedavisi, 1981 yılında Avustralyalı Acil tıp hekimi Colin Sullivan tarafından kullanıma sunulmuştur (Sullivan ve ark., 1981).

Narkolepsi ve gündüz aşırı uykululuk

Tıbbı literatüre bakıldığında narkolepsiye dair ilk tanımlamanın, Fransız nöropsikiyatrist Jean-Baptiste Edouard Gélineau tarafından 1880 yılında yapıldığı görülmektedir; Gélineau, bir grup hastada, gün içinde uygun olmayan koşullarda kontrol edilemeyen garip bir uykululuk halini ve epilepsiden farklı düşme ataklarını tanımlamıştır (Janković ve ark., 1996). Bu kronik nörolojik tabloya, Yunanca uyku anlamına gelen *'nárchosis* (νάρχωσις)*'* ve almak anlamına gelen *'lamvánein* (λαμβάνειν) kelimelerinin birleşiminden oluşan ve "uyku hali ile ele geçirilme" manasına gelen *'narcolepsie'* adını vermiştir.

Hastalığın tanımı ve uykunun REM uyku evresi ile başladığının gösterilmesi, 1960 yılında Amerikan psikiyatrist Gerald Vogel tarafından yapılmıştır (Vogel, 1960). Dement ve öğrencisi Amerikan kronobiyolog Mary Carskadon, 1977 yılında "Çoklu Uyku Latans Testi"ni, gündüz aşırı uykululuk tanısında kullanıma sunmuşlardır (Carskadon ve Dement, 1977). Narkolepsinin HLA antijenleri ile ilişkisi ise ilk kez 1984 yılında Japon araştırmacılar tarafından keşfedilmiş, takibinde diğer ırklarda da HLA ilişkisi tanımlanmıştır (Juji ve ark., 1984). Narkolepsinin tanımlanmasında, patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde çığır açıcı olan keşif ise, Stanford Üniversitesi ve Teksas Üniversitesi'nde köpeklerde ve farelerde yapılan eş zamanlı çalışmalar sonucunda 1998 yılında tanımlanan hipokretin ya da oreksin maddesinin tanımlanmasıdır (de Lecea L ve ark., 1998; Sakurai ve ark., 1998).

Tekrarlayan hipersomni ile ilk veriler Rus vaka bildirimlerinden oluşmakla birlikte (Kaplinsky ve Schulmann, 1935), ilk tanımı Willi Kleine ve Max Levin tarafından yapılmıştır (Kleine, 1925; Levin, 1936).

Artmış gün içi uykululuk tedavisinde 1930'lu yıllarda efedrin ve amfetamin gibi uyarıcı ilaçların kullanıldığı görülmektedir. 1977-1978 yıllarında Jouvet, adrafinil maddesi ile narkolepsi tedavisinde bir takım sonuçlar bildirmiş, ancak etkin tedavi 1983 yılında modafinil etken maddesi ile sağlanmıştır (Billiard ve Broughton, 2018). Sodyum oksibat, her ne kadar çok daha erken yıllarda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş bir molekül olsa da (Broughton ve Mamelak, 1979), 2000'li yılların başında narkolepsi ve katapleksi tedavisinde tekrar gündeme gelmiş ve tedavi onayı almıştır.

Huzursuz bacaklar sendromu / Willis-Ekbom hastalığı

Huzursuz bacaklar sendromunun ilk tanımı 1684 yılında İngiliz nörolog Sir Thomas Willis tarafından bacak hareketleri ve uyku bozukluğu birlikteliğinden oluşan *'anxietas tibiarum'* şeklinde olmuştur (Willis, 1684). Aslen, Antik Roma döneminde Galen'in kore benzeri tarif ettiği bir klinik tablonun aynı hastalığı tarif ettiğine dair düşünceler de bulunmaktadır. Hastalığın gebelik ile ilişkisi 1800'lü yıllarda farklı hekimlerce bildirilmiştir. Benzer tanımlamalar yapan hekimler olsa da, ancak yaklaşık üç yüzyıl sonra 1945 yılında İsveç nörolog Karl-Axel Ekbom tarafından kapsamlı bir tanımı yapılmış ve "Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı" (HBS/WEH) adı verilmiştir (Ekbom, 1945). HBS/WEH ile demir metabolizması arasındaki ilişki ise 1994 yılında İngiliz geriatrist Shaun O'Keeffe tarafından ortaya konulmuştur (O'Keeffe ve ark., 1994). HBS/WEH'in genetik temelleri 20. yüzyılın ikinci yarısında ailesel birlikteliğin fark edilmesi ile atılmış (Huizenga, 1957), genetik bilimdeki gelişmeler ile birlikte ileri çalışmalar çok sayıda genetik bölge, HBS/WEH yatkınlığında artış ile ilişkilendirilmiştir. HBS/WEH ile ilgili en önemli gelişme, 1987 yılında Türk nörolog Şevket Akpınar'ın dopaminerjik tedavinin etkisini göstermesi ile yaşanmıştır (Akpinar, 1987). Nitekim böylelikle, hem HBS/WEH tedavisinde hem de hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında çığır açıcı gelişmeler yaşanmıştır.

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu olan *'jactatio capitis nocturna'* ile ilgili tasvirlerin 19. yüzyılın başlarında yapıldığı görülmektedir (Frank, 1811; Putman-Jacobi, 1880).

Parasomniler

Parasomni terimi ilk kez muhtemelen 1905 yılında İsveç psikiyatrist Edouard Claparède tarafından kullanılmıştır; Claparède uyku ile ilişkili bozuklukları insomni, hipersomni ve parasomni olmak üzere iç grupta ele almıştır (Claparède, 1905). Birkaç yıl sonra Fransız nöropsikiyatrist Albert Salmon, kâbusları, uykuda konuşmayı ve uykuda yürümeyi parasomni olarak tanımlamıştır (Salmon, 1910). Aslında gerek uykuda yürüme, gerekse kâbuslara dair tasvirler, eski Yunan ve Roma çağı olmak üzere çok daha öncesine dayanmaktadır (Bertrand, 1823; Adams, 1884), ancak parasomni olarak tanımlanmaları aydınlanma çağında gerçekleşmiştir.

Fransız kökenli Kanadalı nörolog Roger Broughton, 1968 yılında yatak ıslatma, uykuda yürüme ve uyku terörünün NREM uyku evresinde ani uyanmayı takiben "konfüzyonel" bir dönemde ortaya çıkan uyanma bozuklukları olduklarını tanımlamıştır (Broughton, 1968). Yine, uyku terörüne dair kayıtlara bakıldığında 17. yüzyıla dayanan tasvirlere rastlamak mümkündür (Timaeus von Guldenklee, 1667). *'Pavor nocturnus'* olarak isimlendirilen uyku terörünün ilk kapsamlı tarifi Sakson bir hekim olan Carl Gustav Hesse tarafından 1845 yılında yapılmış ve bu tablonun kâbuslardan ve uykuda yürümeden farklı bir tablo olduğu betimlenmiştir (Hesse, 1845). REM uykusu davranış bozukluğu ise kapsamlı bir şekilde ilk kez 1986 yılında Amerikan uyku bilimcileri Carlos Schenk ve Mark Mahowald tarafından tanımlanmıştır (Schenck ve ark., 1986).

BİR BİLİM DALI OLARAK "UYKU TIBBI"

Uyku ve ilişkili bozuklukların ilk kez "Uyku Tıbbı" şeklinde yeni bir bilim dalı olarak tohumlarının atılması, 1965 yılında Fransız nörolog Henri Gastaut'un OUAS'a eşlik eden beyin aktivitesi, solunum, kalp hızı ve diğer fizyolojik parametreleri kaydetmesi ve ileri çalışmaları ile mümkün olmuştur (Gastaut ve ark., 1965). İlk uyku merkezi, Stanford Üniversitesi'nde modern uyku çalışmalarının babası Kleitman'ın öğrencisi Dement tarafından kurulmuştur. Aslen 1964 yılında "Narkolepsi merkezi" olarak kurulan "Stanford Üniversitesi Uyku Araştırmaları Merkezi", uyku tıbbının gelişiminde, araştırmalarda ve bilim adamı yetiştirme konularında yönlendirici önemli bir merkez olmuştur. "Uyku Bozuklukları Merkezleri Birliği" (The Association of Sleep Disorders Center, ASDC), 1975 yılında uluslararası bir akreditasyon birliği olarak kurulmuş ve bir bilim dalı olarak uyku tıbbının gelişmesine önemli katkılar sunmuştur. Nitekim birkaç yıl sonra, uyku tıbbının Amerika'da ayrı bir bilim dalı olarak tanınmasını takiben, günümüzde de bilindiği adı ile "Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi" (The American Academy of Sleep Medicine, AASM) adını almıştır.

Avrupa'da ise, 1972 yılında İsviçreli fizyolog Werner Koella tarafından ilk uyku tıbbı birliğinin tohumları atılmış, bugünkü adı ile "Avrupa Uyku Araştırmaları Derneği" (The European Sleep Research Society, ESRS) kurulmuştur. "Asya Uyku Araştırmaları Derneği" (Asian Sleep Research Society, ASRS) ise 1992 yılında kurulmuştur. Ülkemizde uyku tıbbı derneğinin temelleri, 1992 yılında Prof. Dr. İsmet Karacan'ın önderliğinde gerçekleşmiştir. Amerika'da ülkemizi uzun yıllar başarı ile temsil eden Karacan, uykuda noktürnal penil tümesansı ilk tanımlayan hekimdir (Karacan ve ark., 1972). İlk olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde "Uyku Araştırmaları Derneği" adı ile oluşturulan ve kısa sürede ulusal bir kimlik kazanan derneğimiz, halen "Türk Uyku Tıbbı Derneği" adı ile faaliyetlerini başarı ile sürdürmektedir.

Uyku tıbbı ile ilgili ilk dergi olan *'SLEEP'*, 1978 yılında yayınlanmaya başlamış ve ilk editörü Guilleminault, yardımcı editörü ise Dement olmuştur (Morgenthaler ve Pack, 2014). Uyku tıbbı üzerine kapsamlı bir şekilde yazılan ilk kitap, Meir Kryger, William Dement ve Thomas Roth editörlüğünde 1989 yılında basılan "Uyku Tıbbının Temelleri ve Pratiği" (Principles and Practice of Sleep Medicine), yıllar boyunca bu alandaki en yetkili kitap olarak değerlendirilmiştir. Uyku bozukluklarının tanı kriterlerinin belirlenmesi ve bir kılavuz oluşturulması ise 1990 yılında "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (The International Classification of Sleep Disorders, ICSD-1) kitabının ilk baskısı ile gerçekleşmiş, en son 2014 yılında revize edilerek üçüncü baskısı yayınlanmıştır (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ülkemizde, Türk

Uyku Tıbbı Derneği'nin sürekli ve resmi yayını "Türk Uyku Tıbbı Dergisi" 2014 yılında yayın hayatına başlamış ve halen, Türk Uyku Tıbbına gönül veren değerli bilim insanlarının çalışmaları ile başarıyla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- *Adams F. The medical work of Paulus Aegineta, the Greek physician, transl. into English with a copious commentary containing a comprehensive view of the knowledge possessed by the Greeks, Romans, and Arabians, on all subjects connected with medicine and surgery. Vol. ILondon: Welsh, Treuttel, Würtz, & Co.; 1884.*
- *Akerstedt T, Gillberg M. The Circadian Variation of Experimentally Displaced Sleep. Sleep. 1981;4(2):159-169.*
- *Akpinar S. Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol. 1987;10(1):69-79.*
- *Alberti M, Lust FW. Diss. inaug. med. de rhoncho dormientium. Vom Schnarchen der Schlafenden Halae: JC Hendelii; 1745.*
- *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Andriopoulos, DZ. Alcmeon's and Hippocrates's Concept of Aetia. Nicolacopoulos, Pantelis (ed.). Greek studies in phylosophy and history of science. Dordrecht: Kluwer; 1990.*
- *Antoch MP, Song EJ, Chang AM, et al. Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. Cell. 1997;89(4):655-667.*
- *Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. 1953. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15(4):454-455.*
- *Barbera J. Historical Issues in Sleep Medicine Sleep and dreaming in Greek and Roman philosophy. Sleep Med. 2008;9:906-910.*
- *Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;87(1):527-570.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.*
- *Bertrand A. Traité du somnambulisme, et des différentes modifications qu'il présente. Paris: J.G. Dentu; 1823.*
- *Billiard M, Broughton R. Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. Sleep Med. 2018;49:69-72.*
- *Boissier de Sauvages F. Nosologia methodica morborum. Classes, genera et species. Amsterdam; 1763.*
- *Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Human Neurobiology. 1982;1(3):195-204.*
- *Broughton R. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". Science. 1968;159(3819):1070-1078.*
- *Broughton R, Mamelak M. The treatment of narcolepsy–cataplexy with nocturnal gammahydroxybutyrate. Can J Neurol Sci. 1979;6:1-6.*
- *Carskadon MA, Dement WC. Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. Sleep Research. 1977;6:200.*
- *Chandrashekaran MK. Erwin Bünning (1906-1990): A centennial homage. Journal of Biosciences. 2006;31(1):5-12.*
- *Cicero MT. On divination. In: Younge CD, editor. The nature of the Gods and on divination. Amherst: Prometheus Books; 1997; pp., 141-263.*
- *Claparède E. Esquisse d'une théorie biologique du sommeil. Arch Psychol. 1905;4:246-349.*
- *de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(1):322-327.*
- *Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Supplement. 1957;9(4):673-690.*
- *Ekbom KA. Restless legs. Acta Med Scand. 1945;158:1-123.*
- *Fischer E, von Mering J. Ueber ein neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie Gegenwart. 1903;44:97-101.*
- *Frank J. Praxeos medicae universae praecepta. 2 Vols. (Partis secundae volumen primum, sectio prima, continens Doctrinam de morbis systematis nervosi in genere, et de iis cerebri in specie). Lipsiae: Bibliopolii Kuehniani; 1811.*
- *Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. Rev Neurol (Paris). 1965;112(6):568-579.*
- *Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med. 1976;27:465-484.*
- *Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. Z. Vit. Hormon. Fermentforsch. 1959;10:225-296.*
- *Hesse CG. Über das nächtliche Aufschrecken der Kinder im Schlafe und die psychisch-gerichtliche Bedeutung des Aufschreckens in den späteren Lebensaltern. Altenburg: HA Pierer; 1845.*
- *Hoff P, Hippius H. Wilhelm Griesinger (1817-1868)--sein Psychiatrieverständnis aus historischer und aktueller Perspektive [Wilhelm Griesinger (1817-1868)--his knowledge of psychiatry from the historical and current perspective]. Nervenarzt. 2001;72(11):885-892.*
- *Homer. The Odyssey of Homer [Lattimore R, Trans.]. New York: Harper and Row; 1975.*
- *http://healthysleep.med.harvard.edu/interactive/timeline*
- *Hughes JD. Dream interpretation in ancient civilizations. Dreaming. 2000;10(1):7-18.*
- *Huizenga J. Hereditary acromyalgia or "restless legs". Acta Genet. 1957:7;121-123.*
- *Janković S, Susić V, Sokić D, Lević Z. Doktor Zan Baptist Eduar Zelino [Dr. John Baptiste Edouard Gélineau]. Srp Arh Celok Lek. 1996;124(11-12):331-335.*
- *Juji T, Satake M, Honda Y, et al. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. Tissue Antigens. 1984;24:316-319.*
- *Jung R, Kuhlo W. Neuropliysiological Studies of Abnormal Night Sleep and the Pickwickian Syndrome. In : Albert K Bally C, Stradlé JP eds. Sleep mechanisms. Elsevier. Amsterdam 1965; pp., 140-159.*
- *Kaplinsky MS, Schulmann ED. Über die periodische Schlafsucht. Acta Med Scand. 1935;85:107-128.*
- *Karacan I, Hursch CJ, Williams RL. Some characteristics of nocturnal penile tumescence in elderly males. J Gerontol. 1972;27(1):39-45.*
- *Kleine W. Periodische Schlafsucht. Monatsschr Psychiat Neurol. 1925;57:285-320.*
- *Kleitman, father of sleep research. The University of Chicago Chronicle. 1999;19(1).*
- *Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68(9):2112-2116.*
- *Kubota K. Kuniomi Ishimori and the first discovery of sleep-inducing substances in the brain. Neurosci Res. 1989;6(6):497-518.*
- *Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. Brai; 1936;59:494-504.*
- *Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science. 1980;210(4475):1267-1269.*
- *Littleton SC. Gods, Goddesses, and Mythology, Volume 4. Marshall Cavendish/Tarrytown, New York (US) 2005; pp., 474-476.*
- *Lloyd GER. Hippocratic writings. London: Pelican Books; 1978.*
- *Lokhorst GJC, Kaitaro T. The originality of Descartes - Theory about the pineal gland. J History Neurosci. 2001;10(1):6-18.*
- *Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. J Exp Psychol. 1937;21:127-144.*
- *Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:373-374.*
- *Luppi PH. Michel Jouvet, de la découverte du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire au rôle des neuropeptides [Michel Jouvet, from*

the discovery of paradoxical sleep and muscle atonia to the role of neuropeptides]. Biol Aujourdhui. 2019;213(3-4):81-86.

- *Mac Nish R. The Philosophy of Sleep, by Robert Macnish. Glasgow: W.R. Mc Phun; 1830.*
- *McNabb J. Thomas Willis: the faculties and his two cognitive frameworks. Brain Cogn. 2014;91:131-137.*
- *Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Research. 1972;42(1):201-206.*
- *Morgenthaler TI, Pack AI. Celebrating a rare privilege to announce a new editor-in-chief of the flagship journal for the sleep field. Sleep. 2014;37(12):1877-1878.*
- *Noegel S. Dreams and dream interpreters in mesopotamia and the Hebrew Bible (Old Testament). In: Bulkeley K, editor. Dreams: a reader on the religions, cultural and psychological dimensions of dreaming. New York: Palgrave; 2001; pp., 45-71.*
- *Oberhelman SM. Galen, on diagnosis from dreams. J. Hist. Med. Allied Sci. 1983;38:36-47.*
- *Ogle W. On the diurnal variations in the temperature of the human body in health. St. George's Hosp Rep. 1866;1:221-245.*
- *O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. Age Ageing. 1994;23:200-203.*
- *Oppenheim L. The interpretation of dreams in the Ancient Near East, with a translation of an Assyrian dream-book. Transaction of the American Philosophical Society. New Ser. 1956;46(3):179-373.*
- *Pappenheimer JR, Miller TB, Goodrich CA. Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. Proc Natl Acad Sci. 1967;58:513-517.*
- *Parmeggiani PL, Rabini C. Shivering and panting during sleep. Brain Res. 1967;6:789-791.*
- *Putman-Jacobi M. Case of nocturnal rotary spasm. J Nerv Ment Dis. 1880;7:390-401.*
- *Radulovacki M, Virus RM, Djuricic-Nedelson M, Green RD. Adenosine analogs and sleep in rats. J Pharmacol Experiment Therapeutics. 1984;228(2):268-274.*
- *Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.*
- *Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573-585.*
- *Salmon A. La fonction du sommeil. Paris: Vigot Frères; 1910.*
- *Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. 1986;9(2):293-308.*
- *Schulz H, Salzarulo P. The development of sleep medicine: a historical sketch. J Clin Sleep Med. 2016;12(7):1041-1052.*
- *Somers DE. The physiology and molecular bases of the plant circadian clock. Plant Physiology. 1999;121(1):9-20.*
- *Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of Obstructive Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure Applied Through the Nose. Lancet. 1981:1(8225):862-865.*
- *Taylor CCW. The atomists Leucippus and Democritus. Fragments: a text and translation with a commentary. Toronto: University of Toronto Press; 1999.*
- *Timaeus von Guldenklee B. Casus medicinales praxi trigenta sex annorum observati. Accessere et modicamentorum singularium quae in casibus proponuntur descriptiones. Lipsiae: Christian Kirchner; 1667.*
- *Van Laake LW, Lüscher TF, Young ME. The circadian clock in cardiovascular regulation and disease: Lessons from the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. Eur Heart J. 2018;39(24):2326-2329.*
- *Vogel G. Studies in the psychophysiology of dreams, III: the dream of narcolepsy. Arch Gen Psychiatry. 1960;3:421-428.*
- *von Economo C. Sleep as a problem of localization. J Nerv Ment Dis. 1930;71:249-249.*
- *Willis T. Practice of physick. London: T Dring, C Harper, J Leigh; 1684.*

BÖLÜM 2
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0002

Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Nöral Mekanizmalar

Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Merkezi, Kayseri

GİRİŞ

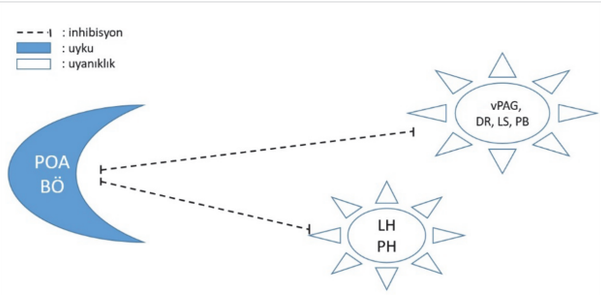
Aristonun zamanından 20. yüzyılın başlarına kadar, çoğu filozof uykunun sadece azalmış duyusal girdinin ve düşük beyin aktivitesinin bir sonucu olduğunu düşünmüştür. Fakat uyku biyolojisine bakış açıları son yıllarda çarpıcı bir şekilde değişmiş ve araştırmacılar artık uyanıklık, hızlı göz hareketleri (rapid eye movements; REM) uykusu ve REM olmayan (non-REM, NREM) uykunun oluşumunu ve zamanlamasını düzenleyen birçok beyin sistemi tanımlamışlardır.

Uyku-uyanıklık kontrolü, beyinde yaygın olarak dağılmış birden fazla merkez tarafından sağlanır. Tarihsel olarak, asendan retiküler sistemin monoaminerjik ve kolinerjik nöronları ilk keşfedilenlerdir. Gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) ve glutamaterjik sistemlerin uyanıklık ve uykuyu sağlamadaki rolleri nispeten yakın zamanda anlaşılmıştır.

UYANIKLIK VE UYKUYA GENEL BAKIŞ

Yakın geçmişte, 1920'li yıllarda bir *'ensefalitis letarjika'* salgını olmuş ve etkilenen hastalar aylarca günde yirmi saatten fazla uyumuştur. Viyanalı nörolog Constantin von Economo, bu hastaların orta beyin ve arka hipotalamuslarında (posterior hypothalamus, PH) lezyonları olduğunu keşfetmiş ve bu bölgelerin uyanıklığı sağlayan devreler içerdiğini öne sürmüştür (von Economo, 1930). Sonraki yıllarda Moruzzi ve Magoun, anestezi uygulanmış kedilerde retiküler formasyon uyarımının elektroensefalografiyi (EEG) yavaş aktiviteden hızlı aktiviteye çevirdiğini bulmuştur (Moruzzi ve Magoun, 1949). Bu çalışmalar daha çok uyanıklık merkezleri ile ilgilidir. Bundan 40 yıl sonra uykudan sorumlu alanlarla ilgili ilk çalışmalar gelmeye başlamıştır. Sallanon ve arkadaşları, 1989 yılında yaptıkları çalışmada preoptik alan (POA) lezyonunun insomni yaptığını ve GABA agonisti müsimol (mantarlardan ayrıştırılan zehirli, psikoaktif madde) verilmesinin insomniyi düzelttiğini yayınlamışlardır (Sallanon ve ark., 1989). Uyku esnasında aktif olan nöronlar ise bundan yedi yıl sonra 1996'da Sherin ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Ventrolateral preoptik (VLPO) alan nöronlarının uyku esnasında aktifleştiği, bu nöronlarda biriken Fos proteini miktarının uyku miktarı ile oranına bakılarak anlaşılmıştır; uykusu fazla olan kemirgenlerde Fos boyalı nöronların daha fazla olduğu görülmüştür (Sherin ve ark., 1996).

Uyku-uyanıklık döngüsünde sistem kabaca uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonuna dayanır. Uykuyu sağlayan sistemler uyanıklığı sağlayan sistemleri engellediğinde uyku gerçekleşir, uyanıklığı sağlayan sistemler uykuyu sağlayan sistemleri engellediğinde ise uyanıklık gerçekleşir (Şekil 1). Uykuyu sağlayan sistemler GABA ve galanin aracılığıyla uyanıklık merkezlerini engeller. Uyanıklık merkezleri ise asetilkolin, norepinefrin ve serotonin aracığıyla uyku merkezlerini engeller (Scammell ve ark., 2017).

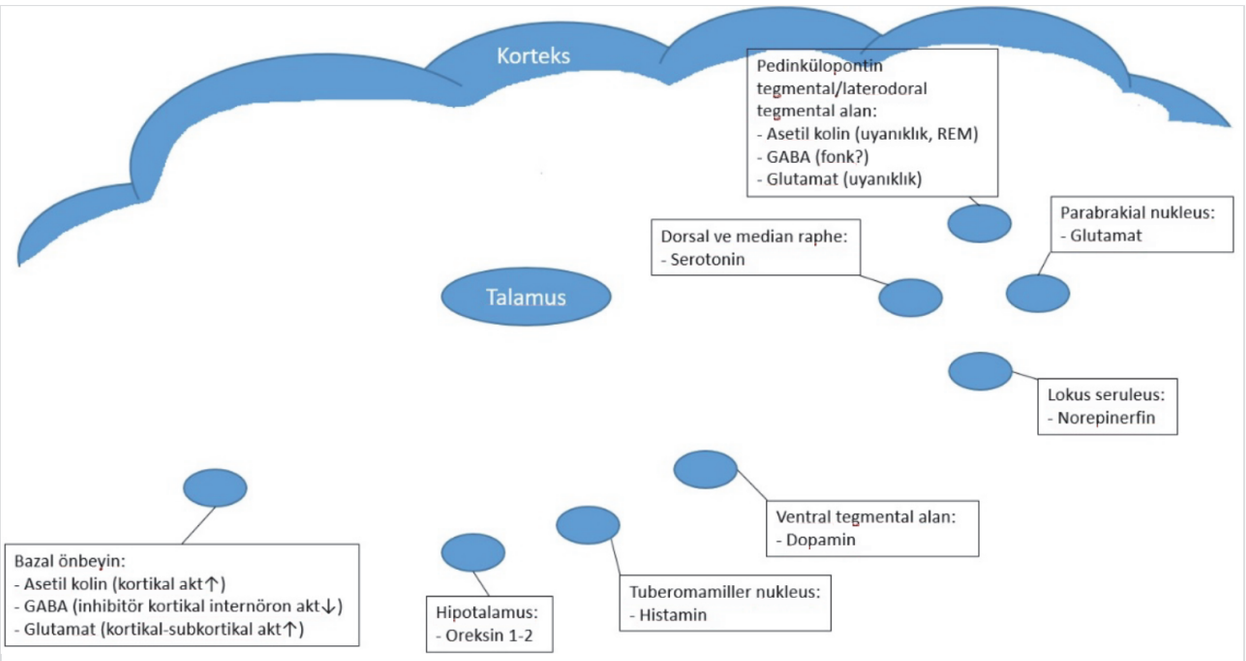


Şekil 1. Uyanıklık ve uykuyu sağlayan sistemlerin karşılıklı inhibisyonu (BÖ: bazal önbeyin; DR: dorsal rafe; LH: lateral hipotalamus; LS: lokus seruleus; PH: arka hipotalamus; PB: parabrakial;; POA: preoptik alan; vPAG: ventral periakuaduktal gri madde).

Uyku-uyanıklık döngüsü; uyanıklıktan, NREM uykusuna ve ardından REM uykusuna doğru ilerler. Bu dönemlerin her biri karmaşık bir düzenleme yoluyla birden fazla nöron grubu tarafından kontrol edilir. Son yıllarda yeni moleküler genetik araçlar sayesinde, uyku-uyanıklık kontrolünde yer aldığı bilinen kolinerjik ve monoaminerjik sistemlere ek olarak yeni GABAerjik ve glutamaterjik sistemler keşfedilmiştir (Gompf ve Anaclet, 2020). Aşağıda, son yıllardaki gelişmeler ışığında uyanıklık, NREM ve REM uykusunu oluşturan nöral mekanizmalar anlatılacaktır.

UYANIKLIĞIN DÜZENLENMESİ

Uyanıklık esnasında oluşan kortikal durum, uyanıklığı sağlayan birden fazla nörokimyasal sistemin aktivitesi ile oluşur. Bunlardan bazıları asendan retiküler aktive edici sisteme (ARAS) aittir. Bu nörokimyasal sistemler; serotonerjik nöronları içeren dorsal rafe (DR) çekirdeği, noradrenerjik nöronları içeren lokus seruleus (LS), ponstaki kolinerjik nöronlar, medial parabrakial (PB) çekirdeğin glutamaterjik nöronları (Anaclet ve ark., 2014) ve ventral tegmental alanın (VTA) dopaminerjik nöronlarıdır (Şekil 2) (Eban-Rothschild ve ark., 2016). Diğer sistemler bazal ön beyindeki (BÖ) kolinerjik nöronlar, tüberomamiller çekirdekteki (TMÇ) histaminerjik nöronlar ve hipotalamustaki (HT) GABAerjik ve hipokretinerjik (oreksin) nöronlardır (Şekil 2) (Fort ve ark., 2009; Herrera ve ark., 2016). Bu sistemler talamusa ve neokortekse geniş uzantıları yoluyla uyanıklığı sağlar (Fort ve ark., 2009). Talamusun paraventriküler bölgesi de uyanıklık için kritik öneme sahiptir. Farelerde canlı ortamda (in vivo) fiber ışıkölçer (fotometre) ve çok kanallı elektrofizyolojik kayıtlar kullanarak yapılan bir çalışmada, paraventriküler talamusun glutamaterjik nöronlarının uyanıklık sırasında yüksek aktiviteler sergilediği rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2018).



Şekili2. Uyanıklığı sağlayan merkezler ve nörotransmiterleri.

Monoaminler

Uyanıklığı sağlayan monoaminerjik hücre grupları, norepinefrin (NE), serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin (DA) ve histamin salgılar ve bunlar serebral korteks, BÖ, lateral hipotalamus (LH) ve diğer birçok bölgeyi yaygın olarak uyarır. Talamusa olan uzantıları genellikle talamusun orta hat, intralaminer ve retiküler çekirdeklerini hedef alır ve bunlar aracılığıyla talamokortikal aktiviteyi arttırırlar. Monoaminerjik nöronlar uyanıklık sırasında genellikle yüksek oranda, NREM uykusu sırasında yavaş oranda ateşlenirken ve REM uykusu sırasında ateşlemeleri kesilir.

Norepinefrin

LS, ön beyindeki NEnin ana kaynağıdır. Diğer monoamin sistemleri gibi, LS nöronları da santral sinir sisteminde geniş çapta uzantılar gönderir ve diğer uyanıklık sistemlerinden, beyin sapı ve prefrontal korteksten girdi alır (Luppi ve ark., 1995). NE agonistleri (α1) uyanıklığı arttırır ve LSnin ışık ile aktivasyonu fareleri uykudan uyandırır (Carter ve ark., 2010). Tersine, α2 agonistleri gibi NE salınmasını azaltan ilaçlar sedatiftir ve LS nöronlarının ışık ile inhibisyonu da NREM uykusuna geçişi kolaylaştırıp uyanıklığı azaltır (Carter ve ark., 2010). LS aktivitesi, aynı zamanda stres, yeni uyaranlar veya ödül veya tehdit içeren uyaranlar ile de artmaktadır (Aston-Jones ve Cohen, 2005).

Serotonin

Serotoninin çoğu, DR ve medyan rafe (MR) çekirdeklerinden kaynaklanır. Bu çekirdekler, amigdala, insula ve prefrontal korteks dâhil birçok beyin bölgesi ile karşılıklı iletişim halindedir (Weissbourd ve ark., 2014).

Rafe çekirdeklerinin büyük lezyonları veya 5-HTnin akut tükenmesi kemirgenlerde ve kedilerde uykusuzluğa neden olduğundan, önceden bu çekirdeklerin uykuyu kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Fakat 5-HT nöronları ısı üretimi için de gereklidir ve 5-HT tükenmesi ile uykunun bozulmasının, hipoterminin bir sonucu olduğu sonradan anlaşılmıştır (Murray ve ark., 2015). Yeni kanıtlar 5-HT nöronlarının uyanıklığı desteklediğini göstermektedir. Serotonin, diğer uyanıklığı sağlayan nöronları doğrudan uyarır ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) gibi 5-HT etkisini arttıran ilaçlar genellikle uyanıklığı arttırır. Serotonin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, uyanıklık miktarını arttırır ve NREM uykusunu böler (Ito ve ark., 2013); bu etkinin bir kısmına glutamatın birlikte salınması aracılık eder (Liu ve ark., 2014). Serotonerjik nöronlar aynı zamanda ruh hali, ödül, sabır gibi durumlarda da rol oynadığından, uyanıklığa en çok katkıda bulundukları belirli koşulları tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dopamin

Dopaminin uyanıklığı sağlama etkisi, DA sinyalini arttıran veya azaltan ilaçların güçlü etkilerinden açıkça anlaşılmaktadır. Amfetaminler ve modafinil, esas olarak DAnın sinaptik konsantrasyonlarını arttırarak uyanıklığı arttırırken, antipsikotikler gibi DA antagonistleri sedatif etkilidir (Wisor ve ark., 2001).

Bununla birlikte, birçok beyin bölgesi DA ürettiğinden, uyanıklığı sağlayan DAnın kaynağı net değildir. VTA'daki DA nöronlarının, özellikle yüksek motivasyon koşulları altında uyanıklığı sağladığı düşünülmektedir (Eban-Rothschild ve ark., 2016).

Ek olarak, DRnin hemen lateralindeki ventral periakuaduktal gri maddedeki küçük bir DA nöron grubu, uyanıklık esnasında Fos proteini sergilerler ve bu nöronların lezyonu, uyanıklığı yaklaşık %20 oranında azaltır (Lu ve ark., 2006). DA yolaklarının uyanıklığı hangi koşullar altında sağladığının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Histamin

TMÇ beyindeki tek nöronal histamin kaynağıdır ve uyanıklık sırasında TMÇ nöronları korteks, talamus ve diğer uyanıklığı sağlayan merkezlerdeki nöronları uyarır. Santral olarak etkili histamin H1 antagonistleri sedatiftir. Uyanıklık esnasında histamin seviyeleri sürekli olarak yüksektir ve TMÇnin kemogenetik uyarımı hareketi ve uyanıklığı arttırır (Yu ve ark., 2014).

Bazal Ön Beyin

BÖ, medial septumdan substansiya innominataya uzanır ve kolinerjik, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlar içerir. Tüm bu nöronlar doğrudan korteksi besler ve yerel bağlantılar yoluyla da komşu BÖ nöronlarının aktivitesini etkiler (Xu ve ark., 2015; Zant ve ark., 2016). Bir bütün olarak, BÖ uyarımının uyanıklığı arttırdığı ve büyük BÖ lezyonlarının EEG'de yavaş dalga ve hatta koma üretmesi bu bölgenin uyanıklıktaki rolünü desteklemektedir (Buzsaki ve ark., 1988; Fuller ve ark., 2011).

Kolinerjik BÖ Nöronları

BÖ'deki kolinerjik nöronlar, uyanıklığın karakteristik hızlı kortikal aktivitesinin oluşumu ve dikkat, hafıza, duyusal işleme, kortikal plastisite dâhil olmak üzere birçok kortikal fonksiyonun oluşumunda görevlidir. Kolinerjik BÖ nöronları, doğrudan ve dolaylı olarak korteksi besler. Kaudal BÖdeki kolinerjik nöronlar da amigdalaya uzanır, medial septumdaki kolinerjik nöronlar ise dorsal hipokampusu besler ve teta aktivitesinin oluşmasına yardımcı olur. Kolinerjik nöronlar, uyanıklık ve REM uykusu sırasında hızlı kortikal ritimlerle bağlantılı olarak ateşlenir, ancak NREM uykusu sırasında çok az ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

GABAerjik BÖ Nöronları

GABAerjik BÖ nöronları uyanıklığı arttırır. Bu hücreler, inhibitör kortikal ara nöronların aktivitesini azaltarak kortikal aktivasyonu destekler ve talamusun orta hat çekirdeklerine ve uyanıklığı sağlayan diğer birçok subkortikal bölgeye uzantılar verir. GABAerjik BÖ nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklık ve hızlı EEG aktivitesini önemli ölçüde arttırırken, inhibisyonu NREM uykusunu yaklaşık üç saat arttırır (Anaclet ve ark., 2015).

GABAerjik BÖ nöronları anatomik ve fonksiyonel olarak heterojendir. Somatostatin, parvalbumin, kalretinin, kalbindin, voltajkapılı potasyum kanalı olan Kv2.2 ve diğer belirteçlerin ekspresyonlarına göre alt bölümlere ayrılmıştır ve bazıları esas olarak uyanıklık ve REM uykusu sırasında aktifken, diğerleri NREM uykusunda daha aktiftir (Hassani ve ark., 2009; Xu ve ark., 2015). Örneğin, parvalbümin nöronlarının ışık uyarımı, uyanıklık ve hızlı EEG aktivitesini arttırırken, somatostatin nöronlarının ışık uyarımı NREM uykusunu hafifçe arttırır (Kim ve ark., 2015; Xu ve ark., 2015). Yeni yapılan bir çalışmada BÖ'deki parvalbumin nöronlarının hiperkarbi ve işitsel uyaranla tetiklenen uyanıklık reaksiyonlarına aracılık ettiği gösterilmiştir (McKenna ve ark., 2020).

Glutamaterjik BÖ Nöronları

Glutamaterjik BÖ nöronları korteksi ve uyanıklığı sağlayan subkortikal bölgeleri besler ve çoğu uyanıklık ve REM uykusunda orta oranlarda ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

Pedinkülopontin ve Laterodorsal Tegmental Çekirdekler

Pedinkülopontin tegmental (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdekler, pons ve orta beynin birleştiği yerde bulunan kolinerjik nöron kümeleridir ve BÖ gibi, bu çekirdekler de GABAerjik ve glutamaterjik nöron gruplarını içerir (Wang ve Morales, 2009).

PPT/LDT Çekirdeklerdeki Kolinerjik Nöronlar

PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlar, uyanıklığı etkileyen birçok subkortikal bölgeyi besler, ancak BÖ'deki kolinerjik nöronların aksine, korteksi beslemeleri seyrektir. Bu nöronlar uyanıklık sırasında, özellikle aktif uyanıklık ve REM uykusu sırasında en hızlı şekilde ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014). PPT bölgesinin elektriksel uyarımı, talamokortikal nöronların kolinerjik uyarımı yoluyla hızlı EEG aktivitesini tetikler (Steriade ve ark., 1991). PPT çekirdeğindeki kolinerjik nöronların seçici kemogenetik aktivasyonu, NREM uykusu sırasında yavaş EEG aktivitesini güçlü bir şekilde bastırır (Kroeger ve ark., 2017) ve bu hücrelerin ışık uyarımı, epileptik nöbetler sırasında yavaş dalga aktivitesini azaltır (Furman ve ark., 2015). Bu nedenle, BÖ'deki kolinerjik nöronlar gibi, PPT/LDT çekirdeklerinin kolinerjik nöronları da yavaş kortikal aktiviteyi baskılayabilir, ancak uyanıklığı arttırıp arttırmadıkları bilinmemektedir.

PPT/LDT Çekirdeklerdeki Glutamaterjik ve GABAerjik Nöronlar

PPT/LDT çekirdeklerdeki glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar da hızlı EEG frekanslarıyla bağlantılı olarak ateşlenir (Boucetta ve ark., 2014; Cox ve ark., 2016). Glutamaterjik PPT nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklığı arttırır, ancak GABAerjik nöronların işlevleri bilinmemektedir (Kroeger ve ark., 2017).

Parabrakial Çekirdek

PB çekirdek, duysal sinyalleri ön beyne iletmek için gereklidir. PB bölgesindeki hasar, hem hayvanlarda hem de insanlarda koma veya kalıcı bitkisel (vejetatif) durum ürettiğinden, PB çekirdeğinin uyanıklıkta rol aldığı düşünülmektedir (Fischer ve ark., 2016).

Medial PB çekirdek BÖ'yü besler. Medial PB nöronların hasarı veya veziküler glutamat taşıyıcı-2'nin (VGlut2) lokal hasarı uyanıklığı azaltır ve NREM uyku sırasında EEG delta gücünü arttırır (Fuller ve ark., 2011). Bu nedenlerle bu bölge uyanıklığı sağlamada önemlidir.

Lateral PB çekirdeğin glutamaterjik nöronları, hiperkarbi tarafından aktifleştirilir ve lateral PBde bozulmuş glutamat sinyalinin, obstrüktif uyku apne sendromunun bir fare modelinde hiperkarbiye karşı uyanıklık reaksiyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (Kaur ve ark., 2013). Ağrı, soğuk ve mide bulantısı gibi iç organ duyuları ile ilişkili (interoseptif) uyarılar da lateral PBdeki nöronları aktifleştirdiğinden, bu yol çeşitli iç organ duyuları ile ilişkili uyaranlara yanıt olarak uyanıklığı sağlıyor olabilir.

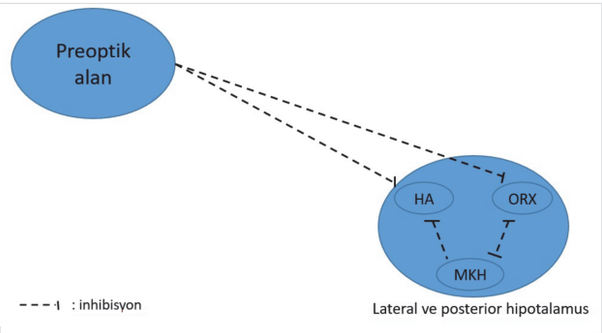
Lateral Hipotalamus ve Arka Hipotalamus

Hipokretin nöronları LH'de bulunur. Hipokretin-1 ve 2 (aynı zamanda oreksin-A ve B olarak da bilinir) uyanıklık ve REM uykusunu düzenlemek için gerekli nöropeptitlerdir (De Lecea ve ark., 1998; Sakurai ve ark., 1998). Hipokretinler yukarıda bahsedilen tüm uyanıklığı sağlayan beyin bölgeleriyle birlikte talamusu ve korteksi güçlü bir şekilde uyarır. Hipokretin nöropeptitleri, HCRT-1R ve HCRT2R reseptörlerine bağlanır ve hedef nöronları dakikalarca uyarır. Hipokretin nöronları ayrıca glutamat ve inhibitör nöropeptit olan dinorfin üretir ve glutamatın hipokretin nöronları ile birlikte salınması hedef nöronları ayrıca uyarır (Schöne ve ark., 2014).

Hipokretin nöropeptitleri, uzun uyanıklık sürelerini sürdürmek için özellikle önemlidir. Hipokretin nöron aktivitesi ve hücre dışı hipokretin-1 seviyeleri, uyanıklık sırasında yüksektir. Ventrikül içine hipokretin-1 enjeksiyonu uyanıklığı arttırır ve REM uykusunu birkaç saat bastırır. Benzer şekilde, hipokretin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, fareleri uykudan uyandırır (Adamantidis ve ark., 2008). Hipokretin nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, uyanıklığı arttırır ve REM uykusunu güçlü bir şekilde bastırır (Sasaki ve ark., 2011). Hipokretin sisteminin önemi, hipokretin üreten nöronların seçici kaybının neden olduğu yaygın bir uyku bozukluğu olan narkolepside en belirgindir. Narkolepsisi olan kişilerde gün içi uyku atakları ve REM uykusu düzenleme bozukluğu vardır.

Preoptik alan, bu bölgedeki histaminerjik ve hipokretinerjik nöronları engeller. Melanin konsantre-edici hormon (melanin-

concentrating hormone, MCH) histaminerjik nöronları engelleyerek NREM uykusundan REM uykusuna geçişi kolaylaştırır. MCH ve hipokretinerjik nöronlar birbirlerini karşılıklı olarak engellerler (Şekil 3). Hipokretinlerin uyanıklığı arttırıcı etkisinin TMÇ ve LS çekirdeklerine yaptığı uzantılar yoluyla olduğu düşünülmektedir (Hasegawa ve ark., 2014).



Şekil 3. Hipotalamusun uyanıklığı sağlamada rolü olan nörotransmiterleri (HA: Histamin; MKH: Melanin konsantre-edici hormon; ORX: oreksin)

Hipokretin sinyali ayrıca hayvanlar stresliyken, ödül ararken veya homeostatik baskılara yanıt verirken uyanıklığı arttırmaya yardımcı olur (Mahler ve ark., 2014; Bonnavion ve ark., 2015). Hipokretin nöronlarının kaybı uykululuğa neden olur, ancak 24 saatlik toplam uyku miktarını arttırmaz, bu nedenle araştırmacılar bu bölgelerde diğer uyanıklığı sağlayan sistemleri araştırmaktadır.

LHdeki bir GABAerjik nöron grubu, talamusun retiküler çekirdeğini besler ve bu LH nöronlarının ışık ile aktivasyonu fareleri NREM uykusundan uyandırırken, ışık ile inhibisyonu yavaş dalgaları arttırır ve NREM uykusunu uzatır (Herrera ve ark.,2016). GABAerjik LH nöronlarının başka bir grubu ise uykuyu sağlayan beyin bölgelerini besler ve bu nöronların kemogenetik aktivasyonu, birkaç saat boyunca uyanıklığı arttırır (Venner ve ark., 2016).

NREM UYKUSUNUN DÜZENLENMESİ

NREM Uyku Homeostazı ve Somnojenler

Uzun süreli uyanıklık dönemlerini uzun süreli derin NREM uykusu izler ve bu homeostatik yanıta muhtemelen adenozin (AD), prostaglandin D2, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-α gibi sitokinler gibi NREM uykusunu arttıran maddeler (somnojenler) aracılık eder (Krueger ve ark., 2011).

AD, bu somnojenlerin en iyi anlaşılanıdır. BÖ, korteks ve hipokampusta, hücre dışı AD seviyeleri, uzun süreli uyanıklık periyotları boyunca artar ve uyku sırasında azalır (Porkka-Heiskanen ve ark., 1997; Schmitt ve ark., 2012). Astrositler bu hücre dışı AD-nin ana kaynağıdır (Halassa ve ark., 2009; Schmitt ve ark., 2012). AD astrositlerdeki AD kinaz tarafından sağlanır (Bjorness ve ark., 2016). AD reseptör agonistlerinin beyne enjeksiyonu NREM uykusunu arttırırken, kafein gibi AD antagonistleri uyanıklığı arttırır (Radulovacki ve ark., 1984). AD, uyanıklığı sağlayan nöronları doğrudan engelleyerek ve uykuyu sağlayan nöronları aktifleştirerek uykuyu arttırır (Fredholm ve ark., 1999).

Somnojenler, lokal uyku olarak bilinen kortikal yavaş dalgalarda fokal artışlara da katkıda bulunabilir. Korteksteki yoğun fokal aktiviteyi genellikle o bölgedeki yüksek EEG delta aktivitesi takip eder. Fokal epileptik nöbetler sonrası aynı bölgede fokal EEG yavaşlaması sıktır. Yeni bir motor görevi öğrendikten sonraki gece NREM uykusu sırasında yardımcı (suplementer) motor korteksin karşılık gelen bölgesinde delta aktivitesinde artış izlenir (Huber ve ark., 2004).

Preoptik Alan

von Economo *'encephalitis lethargica'* üzerine yaptığı araştırmasında, hipotalamusun en rostral kısmı olan POA'da lezyonlarla birlikte şiddetli uykusuzluk olduğunu bulmuştur (von Economo, 1930). POAnın uykuyu oluşturan nöronlar içerdiğini öne sürmüş ve bu fikir daha sonra ön hipotalamus lezyonlarından sonra az uyuyan kedi ve sıçanlarda doğrulanmıştır (McGinty ve Sterman, 1968). Hücre dışı kayıtlar, POA ve bitişik BÖnün, NREM ve REM uykusu sırasında seçici olarak aktif olan nöronlar içerdiğini göstermiştir (Szymusiak ve McGinty, 1986).

Sonraki çalışmalarda, VLPO ve medyan preoptik (MnPO) çekirdeğin NREM uykusu esnasında Fos proteini sergileyen nöronlar içerdiği ve lezyonlarında da uyku miktarının azaldığı keşfedilmiştir (Sherin ve ark., 1998; Alam ve ark., 2014; John ve Kumar, 1998; Lu ve ark., 2000). Yakın tarihli bir çalışmada da, POAdaki c-Fos proteini etiketli nöronların farmakogenetik aktivasyonunun uykuyu tetiklediği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2015)

VLPO ve MnPO'daki uykuda aktif olan nöronlar GABAerjiktir. VLPO nöronları ayrıca bir nöropeptit olan galanini üretir. Her iki hücre grubunun uzantıları uyanıklığı sağlayan beyin bölgelerini kuvvetli bir şekilde engeller (Sherin ve ark.,1998). Bu uzantıların hedefleri, histaminerjik TMÇ, serotonerjik DR ve MR ve noradrenerjik LS gibi uyanıklığı sağlayan monoaminerjik merkezleri içerir (Steininger ve ark., 2001). Ayrıca uyanıklıkta görevli diğer alanlar olan hipokretin salgılayan LH (Yoshida ve ark., 2006), vPAG (Lu ve ark., 2006) ve PB çekirdeğe de (Sherin ve ark., 1998) inhibitör uzantıları vardır. Bu hedefler arasında, PH'de bulunan TMÇye olan POA uzantıları daha güçlüdür (Sherin ve ark., 1998; Steininger ve ark., 2001; Gaus ve ark., 2002) ve uyku sırasında TMÇ nöronlarını güçlü bir şekilde engeller (Steininger ve ark., 1999).

Mikrodiyaliz ölçümleri, LS ve DRdeki hücre dışı GABA konsantrasyonlarının da uyku sırasında arttığını ve GABA düzeylerinin bu monoaminerjik nöronların neredeyse sessiz olduğu REM uykusu sırasında en yüksek olduğunu göstermiştir (Nitz ve Siegel, 1997; Nitz ve Siegel, 1997).

Hangi girdiler uyku sırasında POA nöronlarını aktifleştirir ve/veya uyanıklık sırasında onları bastırır? Anatomik olarak POAda histaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik akson lifleri gözlenir (Chou ve ark., 2002). Yapay ortamdaki (in vitro) kayıtlar, VLPO nöronlarının ~%70inin noradrenalin ve asetilkolin tarafından engellendiğini ve bir alt grubun da serotonin tarafından engellendiğini göstermiştir (Gallopin ve ark., 2000). Histamin, VLPO nöronlarını doğrudan engellemese de, noradrenalin ile uyarılan ara nöronları aktif hale geçirebilir ve bu da uyku nöronlarını engelleyebilir (Liu ve ark., 2010). Histaminerjik nöronlar, GABAnın birlikte salınması yoluyla da uyku nöronlarını engelleyebilir (Yu ve ark., 2015).

Ek olarak, uykuda aktif olan POA nöronları, her ikisi de potasyum kanallarını aktifleştiren ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarını engelleyen, böylece nöronların uyarılabilirliğini azaltan κ ve μ opioid reseptörlerini bulundururlar (Greco ve ark.,2008). Bir μ reseptör agonistinin VLPO içine lokal olarak uygulanması uyanıklığı arttırırken, bir κ reseptör agonistinin uygulanması NREM uykusunu arttırır. Yerinde melezleme (*'in situ hibridizasyon'*) tekniği, TMÇdeki nöronların endomorfin (bir μ reseptör agonisti) saldığını, buna karşın lateral PB çekirdektekilerin dinorfin (bir κ reseptör agonisti) saldığını gösterir. Dinorfin ayrıca POA içinde salınır ve uykuyu sağlamak için yerel bir kaynak olabilir.

Son zamanlarda VLPO nöronlarının fizyolojik glikoz konsantrasyonları tarafından uyarıldığı ve dolayısıyla VLPOya glikoz infüzyonunun uykuyu arttırabileceği gösterilmiştir (Varin ve ark., 2015). Yüksek sükroz seviyeleri ise hipokretin nöronlarını

engeller (Yamanaka ve ark., 2003). Bu etkiler şeker oranı yüksek bir yemek yedikten sonra neden uykulu hissedildiğini açıklayabilir.

POA ısıya duyarlı (termosensitif) nöronlar da içerir (Boulant ve Dean, 1986). MnPOA'daki sıcaklığa hassas nöronlar uykuyu aktifleştirici etki gösterir. Suprakiazmatik çekirdek kor vücut ısısı ve uyanıklık ritimlerini eşleştirir. Kor vücut ısısındaki azalma uyku ile, artma ise uyanıklık ile eşleştirilmiştir (Szymusiak, 2018). Periferik damar vazodilatasyonuna bağlı cilt ısısındaki artış ısı kaybı yaparak kor vücut ısısında düşmeye neden olur. Kor vücut ısısında düşme ve uyku fazı başlangıcı beraber gerçekleşir. Uyku başlangıcında yüksek olan distal-proksimal fark, uykunun ilerleyen zamanlarında sabit kalır (hem cilt hem kor vücut ısısı beraber düştüğünden) (Szymusiak, 2018).

NREM uykusunu desteklemeye ek olarak, VLPO ve MnPO nöronları uyku yoksunluğuna verilen homeostatik yanıta aracılık etmeye de yardımcı olur. Artan uyku basıncı ile her iki bölgedeki nöronlar da uyku yoksunluğu döneminde ve sonraki uyku sırasında daha hızlı ateşlenir (Alam ve ark., 2014). VLPO aktivitesindeki bu artış, bir AD antagonisti tarafından bloke edilebilir ve yapay ortamdaki elektrofizyolojik çalışmalar, ADnin VLPO nöronlarını doğrudan ve dolaylı olarak, GABAerjik aferentleri presinaptik olarak engelleyerek uyardığını gösterir (Chamberlin ve ark., 2003; Gallopin ve ark., 2005).

VLPO ve MnPO, en çok çalışılan NREM uykusunu oluşturan beyin bölgeleridir, ancak bu nöronların kesin kimliği ve işlevi kısmen anlaşılmıştır. Bunun nedeni, bu çekirdeklerin birçok uykuda aktif olan nöron içermesine rağmen, uyanıkken aktif olan nöronlarla karışmış olmaları ve bu grubun kesin nörokimyasal kimliklerinin bilinmemesidir. Ek olarak, VLPO iki tip uykuda aktif olan nöron içerir: bir grup AD tarafından uyarılır ve homeostatik uyku basıncına yanıt olarak uykuyu başlatır ve diğer grup ADye yanıt vermez ancak asetilkolin, NE ve 5-HT tarafından engellenir (Gallopin ve ark., 2005).

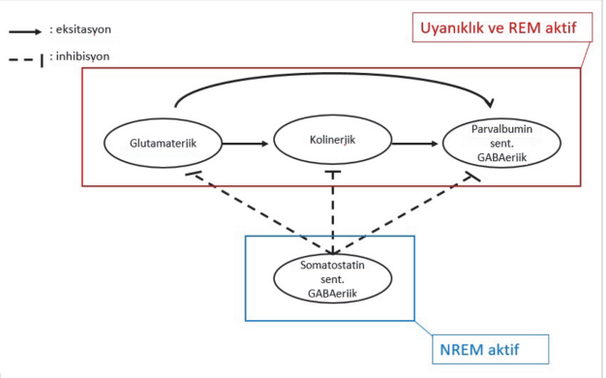
Bazal Ön Beyin

BÖdeki çoğu nöron uyanıkken aktif olmasına rağmen, diğerleri esas olarak NREM uykusunda aktiftir (Hassani ve ark.,2009). Bu nöronlar çoğunlukla GABAerjiktir ve genellikle NREM uykusunun başlamasından birkaç saniye önce ateşlenmeye başlarlar ve daha sonra NREM uykusu boyunca en yüksek hızlarında ateşlenirler (Hassani ve ark., 2009). Bu uykuda aktif olan nöronların bazıları korteksi besler, böylece kortikal nöronların doğrudan inhibisyonu yoluyla NREM uykusunu başlatırlar (Manns ve ark., 2000).

BÖde üç ana hücre tipi vardır: kolinerjik, glutamaterjik ve GABAerjik. GABAerjik nöronlar ise iki tiptir: parvalbumin sentezleyen ve somatostatin sentezleyen (Şekil 4). Bazal ön beyindeki glutamaterjik, kolinerjik ve parvalbumin sentezleyen GABAerjik nöronlar uyanıklıkta ve REM uykusunda aktiftir, somatostatin sentezleyen GABAerjik nöronlar ise diğer bölgeleri engelleyerek NREM uykusunda aktiftir (Han ve ark., 2014; Xu ve ark., 2015).

Akkumbens Çekirdeğinin GABAerjik Uyku Nöronları

Yakın zamanda yapılan bir araştırma, kafeinin tetiklediği uyanma etkisinin VLPO aracılığıyla değil, akkumbens çekirdeğindeki (nucleus accumbens, NA) GABAerjik nöronlar ve adenozin A2R ve dopamin D2 reseptörlerinin bulunması aracılığı ile olduğunu göstermiştir (Lazarus ve ark., 2011). NA'daki GABAerjik nöronlar, hipotalamustaki hipokretin ve histamin nöronları ve LS'deki NE nöronlarını engelleyerek uykuyu başlatabilir (Lazarus ve ark., 2013).



Şekil 4. Bazal ön beyindeki glutamaterjik, kolinerjik ve parvalbumin sentezleyen GABAerjik nöronlar (GABA: gama aminobütirik asit).

Retiküler Talamik Çekirdeğin GABAerjik Uyku Nöronları

Retiküler talamik çekirdekteki GABAerjik nöronlar uykunun başlatılması, sürdürülmesi ve NREM uykusu esnasında uyku iğciği ve delta oluşumundan sorumludur (Huguenard ve McCormick, 2007). Uyanıklık esnasında retiküler talamik çekirdekteki GABAerjik nöronlar LH'deki GABAerjik nöronlar ve kolinerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve histaminerjik nöronlar tarafından engellenir (Herrera ve ark., 2016). Bu inhibisyon ortadan kalktığında uyku başlar.

Parafasiyal Bölge

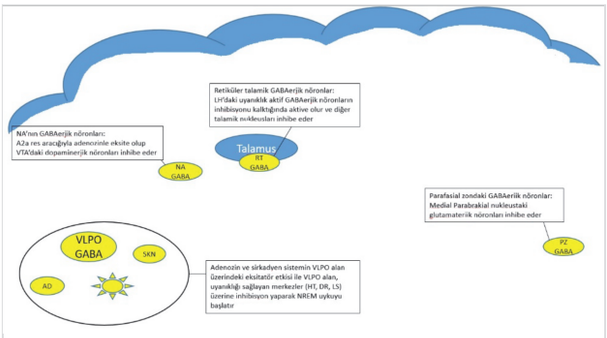
NREM uykusu üzerine yapılan çoğu araştırma, POA ve BÖye odaklanmıştır, ancak erken dönem kesi çalışmaları, kaudal beyin sapının ayrıca NREM uykusunu destekleyen nöronlar içerdiğini ileri sürmüştür (Batini ve ark., 1958). Parafasiyal bölgedeki GABAerjik/glisinerjik nöronlar, NREM uykusu sırasında Fos proteini sergilerler (Anaclet ve ark., 2014).

Kortikal Uykuda Aktif Olan Nöronal Nitrik Oksit Sentaz Nöronları

Çoğu kortikal nöron uyanıkken aktif olmasına rağmen, bir grup özellikle NREM uykusu sırasında aktiftir. Bu hücreler nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) üretir. Kortikal nNOS nöronlarının Fos proteini sergilemeleri, NREM uykusu ve NREM uykusu sırasındaki yavaş dalga aktivitesi miktarları ile ilişkilidir (Gerashchenko ve ark., 2008; Morairty ve ark., 2013). nNOS nöronlarının homeostatik uyku dürtüsüne yanıt verdiği ve korteks içinde uzun uzantılar aracılığı ile yavaş kortikal ritimleri senkronize ettiği ve GABA ve nitrik oksit salgıladığı düşünülmektedir (Morairty ve ark., 2013).

REM UYKUSUNUN DÜZENLENMESİ

Hobson ve McCarley 1975te, REM uykusunun, REM uykusunu oluşturan kolinerjik PPT/LDT nöronları ile REM uykusunu baskılayan monoaminerjik nöronlar arasındaki karşılıklı etkileşimler tarafından düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (Hobson ve ark., 1975). Yeni çalışmalar ise sublaterodorsal (SLD) çekirdeğin glutamaterjik nöronlarının temel bölge olduğu ve kolinerjik ve monoaminerjik nöronların düzenleyici olarak kabul edildiği yeni bir modele yol açmıştır (Şekil 5). SLD bölgesinin, EEG aktivasyonu için çıkan uzantılar ve kas atonisini tetikleyen inen uzantılar sağladığı düşünülmektedir. REM uykusu sırasında, SLD çekirdek nöronları ventrolateral periakuaduktal gri madde (vlPAG) / lateropontin tegmental (LPT) çekirdeğin REM uykusunu baskılayan nöronlarını engeller, ancak uyanıklık ve NREM uykusu sırasında SLD çekirdek, vlPAG/LPT çekirdek tarafından karşılıklı olarak engellenir (Boissard ve ark., 2002; Lu ve ark., 2006; Weber ve ark., 2015).



Şekil 5. NREM uykusunu sağlayan sistemler (NREM: hızlı göz hareketleri [rapid eye movements, REM] olmayan [non-REM]; AD: adenozin; A2a: adenozin 2a reseptörü; LH: lateral hipotalamus; PZ: parafasiyal zon; RT: retiküler talamus; SKN: suprakiazmatik çekirdek; VLPO: ventrolateral preoptik alan; VTA: ventral tegmental alan).

SLD çekirdek ve vlPAG/LPT çekirdek arasındaki bu dinamik etkileşim, birkaç beyin bölgesi tarafından düzenlenir. PPT/LDT çekirdeklerden gelen asetilkolin, medulladan çıkan uzantılar ve MCH sistemi REM uykusuna yönlendirirken, monoaminler ve hipokretinler bunun tersini yapar.

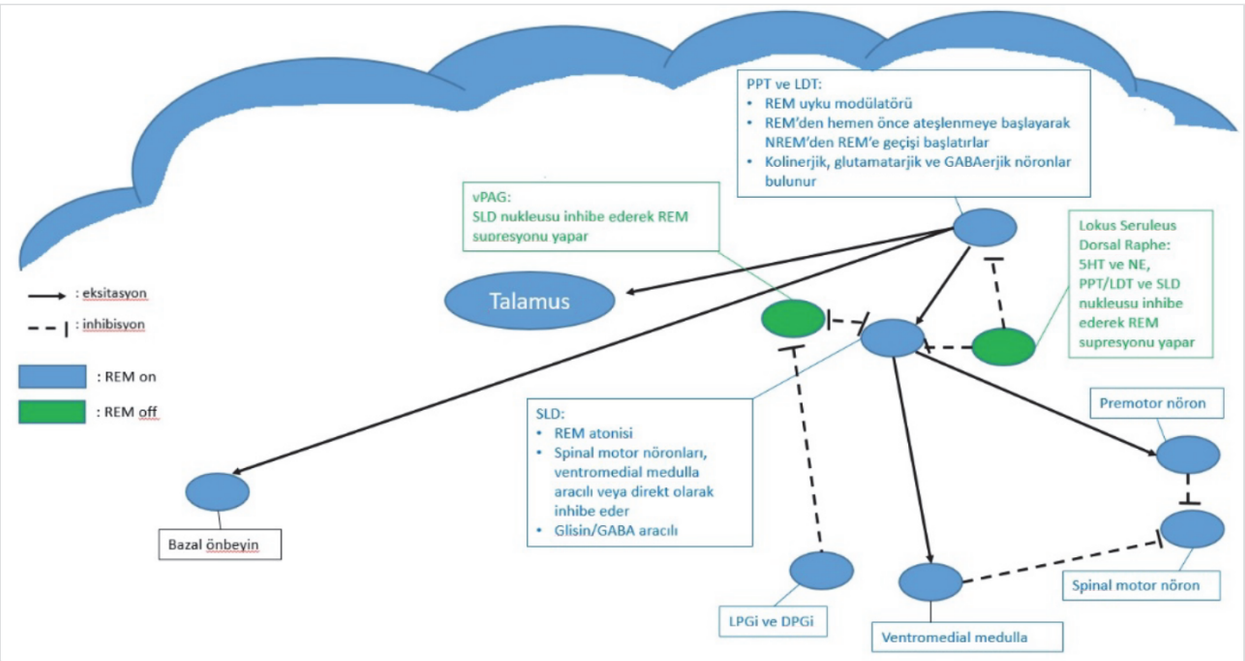
REM uykusunun başlangıcı, LH bölgesinde yerleşen REM-açık (REM uykusunu tetikleyen, REM-on) MCH/GABAerjik nöronların iç (intrinsik) ve dış (ekstrinsik) kaynaklı aktivasyonu sonucu oluşur. REM uykusu başlangıcında bu nöronlar REM-kapalı (REM uykusunu baskılayan, REM-off) GABAerjik nöronları engeller. Glutamaterjik SLD nöronlarının inhibisyonu da, premotor nöronlara GABAerjik/glisinerjik eksitatör uyarılar göndererek kas atonisine neden olur. LH, dorsal paragigantoselüler retiküler (DPGi) çekirdek ve vlPAGdaki GABAerjik nöronlar, REM uykusu esnasında, REM-kapalı hipokretinerjik ve aminerjik nöronları engeller. REM uykusundan çıkış uyanıklık sistemlerinin aktivasyonuyla olur. Uyanıklık sistemleri REM-açık GABAerjik nöronları engeller (Şekil 6).

REM uykusu kas atonisini kontrol eden inen yollar daha net açıklanabilirken, REM uykusu sırasında kortikal aktiviteyi ve rüya görmeyi kontrol eden çıkan yollar henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

REM-Açık Nöronlar

Pedinkülopontin ve Laterodorsal Tegmental Çekirdekler

Tarihsel olarak, PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlar, pontin REM uykusu jeneratörünün temel unsurları olarak kabul edilmiştir, ancak son zamanlardaki çalışmaların ışığında artık bu nöronlar merkezi unsurlardan ziyade düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir. Dorsal ponsdaki asetilkolin seviyeleri, REM uykusu sırasında, uyanıkken olduğu gibi yüksektir ve kolinerjik bir agonist olan karbakolün laterodorsal ponsa mikroenjeksiyonu, kedilerde uzun süreli, kemirgenlerde ise daha az derecede REM uykusu benzeri bir durum üretir (Kubin, 2001). Jukstaselüler kayıtlar, kolinerjik nöronların esas olarak REM uykusu ve uyanıklık sırasında ateşlendiğini göstermiştir (Boucetta ve ark., 2014). PPT/LDT çekirdeklerdeki kolinerjik nöronların ışık uyarımı da, NREM uykusundan REM uykusuna geçişi teşvik eder (Van Dort ve ark., 2015).



Şekil 6. 'REM-açık' ve 'REM-kapalı' sistemler (REM: hızlı göz hareketleri [rapid eye movements] uykusu; DPGi: dorsal paragigantoselüler retiküler çekirdek; 5-HT: serotonin; LDT: laterodorsal tegmental; LPGi: lateral paragigantoselüler retiküler; NE: norepinefrin; PPT: pedinkülopontin tegmental; SLD: sublaterodorsa; vPAG: ventral periakuaduktal gri madde).

Son çalışmalar, PPT/ LDT çekirdeklerin kolinerjik olmayan nöronlarına ışık tutmaya başlamıştır (Boucetta ve ark., 2014; Cox ve ark., 2016). Bu bölgedeki çoğu glutamaterjik nöron, REM uykusundan hemen önce ateşlenmeye başlar ve REM uykusu sırasında devam eder. PPT/LDT bölgesindeki diğer bir nöron grubu olan GABAerjik nöronlar esas olarak uyanıkken aktif görünmektedir, ancak bazıları REM uykusu sırasında NREM uykusuna göre daha aktiftir. Bu üç PPT/LDT grubunun REM uykusunu düzenlemek için birlikte nasıl çalıştığı henüz bilinmemektedir.

Sublaterodorsal Çekirdek

Çığır açan araştırmalar, 1960larda ve 1970lerde, REM uykusu sırasında kas atonisi oluşturmak için çok önemli olan başka bir pontin bölgeyi tanımlamıştır. Bu bölge, kaudal LDT çekirdek ve LSnin hemen ventralinde yer alır ve SLD çekirdek olarak adlandırılır.

REM-açık nöronları SLD'de bulunur. SLD, REM uykusunun tüm özelliklerini aktif olarak destekleyen glutamaterjik nöronlar içerir ve biri ön beyne rostral uzanan ve kortikal aktivasyon ve hipokampal teta aktivitesi oluşturan, diğeri kaudal olarak kas atonisini oluşturmak üzere ventromedial medullaya (VMM) ve spinal motor nöronlara uzanan iki gruba ayrılır (Erickson ve ark., 2019). SLD ayrıca REM-kapalı nöronlarına yansıyan ve bunları engelleyen GABAerjik nöronlar da içerir (Lu ve ark., 2006).

REM uykusu sırasında, SLD nöronları muhtemelen PPT/LDT çekirdeklerin kolinerjik nöronları tarafından aktifleştirilir. Canlı ve yapay ortamdaki kayıtlar, karbakolün REM uykusunda aktif olan ve spinal olarak uzanan SLD nöronlarını uyardığını göstermektedir (Sakai ve ark., 2001; Weng ve ark., 2014). Bununla birlikte, SLD çekirdekteki kolinerjik sinyallemenin bloke edilmesi REM uykusu miktarını ve sürelerini değiştirmediği için bu kolinerjik girdi gerekli olmayabilir (Grace ve ark.,2014).

SLD çekirdeğinin nasıl kas atonisi ürettiğine dair iki model önerilmektedir. Birinci model, SLD çekirdeğinin spinal motor nöronları engelleyen VMM'deki nöronları uyardığını öne sürer (Chase ve ark., 1984). Diğer model ise, SLD nöronlarının medullayı atladığını ve motor nöronları engellemek için glisin ve/veya GABA kullanan spinal ara nöronları doğrudan uyardığını önerir (Lu ve ark., 2006). Bu nöronlar motor nöronları esas olarak glisin kullanarak hiperpolarize eder, fakat aynı zamanda GABA-A ve GABA-B reseptörleri üzerinde etkili olan GABAyı da küçük bir ölçüde kullanır. SLD, PPT ve LDT çekirdeklerde yer alan kolinerjik ve kolinerjik olmayan nöronların ve retiküler formasyonda yer alan glutamaterjik nöronların hem uyanıkken hem de REM uykusu esnasında aktif olduğu ve REM uykusu sırasında talamus ve hipotalamusa rostral olarak uzandığı ve kortikal aktivasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (Boissard ve ark., 2002; Fort ve ark., 2009).

REM uykusu sırasında dentat girus, ön singulat, retrosplenial ve medial entorinal korteksler dâhil olmak üzere bazı limbik kortikal yapıların da aktif hale geçtiği gösterilmiştir. Supramamiller çekirdeğin lateral kısmı, REM uykusu sırasında dentat granül hücrelerini aktifleştirirken, klaustrum diğer kortikal yapıları aktifleştirir (Renouard ve ark., 2015; Billwiller ve ark., 2017). Bu yapılar ve REM uykusu oluşturan diğer çekirdekler arasındaki bağlantı henüz tanımlanmamıştır.

Ventromedial Medulla

VMMde ventral gigantoselüler retiküler (GiV) ve alfa gigantoselüler retiküler (GiA) çekirdeklerdeki nöronlar REM uykusu atonisi için gereklidir (Luppi ve ark., 2012). Bu glisinerjik ve muhtemelen GABAerjik nöronlar REM uykusu sırasında aktiftir; SLD çekirdekten girdi alırlar; omurilik ve beyin sapı motor nöronlarına yansıtırlar ve uyarıldığında motor nöronlarda glisinerjik postsinaptik potansiyeller üretirler (Soja ve ark., 1987; Boissard ve ark., 2002). Hayvanlar REM uykusuna girdiğinde VMMdeki glutamat seviyeleri artar ve bu nöronlar üzerindeki glutamaterjik sinyallemenin bloke edilmesi kas atonisi olmadan REM uykusu ile sonuçlanır (Lai ve Siegel, 1988). Ek olarak, kaudal GiVdeki bir glutamaterjik hücre grubu da, REM uykusu atonisini tetikliyor gibi görünmektedir (Vetrivelan ve ark., 2009).

Diğer medullar nöronlar da LS, DR ve vlPAG/LPT çekirdek gibi ponsun REM-kapalı nöronlarını engeller. Bu nöronlar DPGi ve lateral paragigantosellüler retiküler (LPGi) çekirdeklerde, GiV ve GiAnın lateral ve dorsal bölgelerinde bulunur. DPGi ve LPGinin REM uykusunda aktif GABAerjik nöronları, LS ve vlPAG/LPT çekirdeği engeller (Goutagny ve ark., 2008). LPGi nöronlarının veya vlPAGdeki terminallerinin ışık uyarımı ise, REM uykusunu uzatır veya REM uykusuna geçişleri arttırırken, bu nöronların kemogenetik inhibisyonu REM uykusunu azaltır (Weber ve ark., 2015).

REM-Kapalı Nöronlar

REM uykusunun uyanıklıkla pek çok benzerliği vardır; kortikal aktivite senkronize değildir, kortikal metabolizma yüksektir ve zihinsel aktivite karmaşıktır. Ayrıca hem insanlar hem de hayvanlar hızlı bir şekilde REM uykusundan uyanıklığa geçebilir, fakat uyanıklıktan REM uykusuna geçişleri ne engeller?

LS ve DRnin monoaminerjik nöronları da dâhil olmak üzere, ponstaki birkaç nöronal grup uyanıklık esnasında REM uykusunu baskılamaktadır. Bu nöronlar uyanıklık sırasında çok aktiftir, ancak REM uykusu sırasında neredeyse sessizdir. NE ve 5-HT, PPT/LDT çekirdeklerinin kolinerjik nöronlarını engeller (Luebke ve ark., 1992; Williams ve Reiner, 1993) ve monoamin seviyelerini arttıran antidepresanlar sıklıkla REM uykusunu bastırır.

Diğer bir REM-kapalı nöron grubu, vlPAG ve LPT çekirdeğinde bulunur (Boissard ve ark., 2003). vlPAG/LPT çekirdeği, SLD çekirdeğine GABAerjik uzantılar gönderir ve vlPAG/LPT bölgesinin lezyonları veya farmakolojik olarak engellenmesi REM uykusunu arttırır (Lu ve ark., 2006; Sapin ve ark., 2009). vlPAG/LPT çekirdeği, SLD çekirdeğine gönderdiği GABAerjik uzantılar yoluyla REM uykusunu baskılar (Hayashi ve ark., 2015; Weber ve ark., 2015).

REM Uykusunun Hipotalamik Kontrolü

Onlarca yıldır, REM uykusu araştırması beyin sapına odaklanmış, ancak araştırmacılar son zamanlarda POA, LH ve PHde REM uykusunu oluşturmaya ve düzenlemeye yardımcı olan nöronları tanımlamışlardır. Bu bölgeler, hem NREM hem de REM uykusu sırasında en yüksek düzeyde aktif olan birçok nöron içerir, ancak bazıları ağırlıklı olarak REM uykusunda aktiftir. Bu nöronların çoğunun nörokimyasal kimliği bilinmemekle birlikte, iki özgün grup tanımlanmıştır: bunlardan biri VLPOnun hemen dorsalinde ve medialinde bulunan GABAerjik/galaninerjik nöronlardır. Bu nöronlar REM uykusu sırasında aktiftir ve lezyonları REM uykusunu azaltır (Lu ve ark., 2002). Bu nöronlar aynı zamanda DR, LS ve vlPAG/LPT çekirdeği besler, bu da VLPOnun REM uykusunu baskılayan beyin sapı nöronlarını engelleyerek REM uykusunu destekleyebileceğini düşündürür. Diğeri ise, LH ve PH boyunca dağılır ve bir nöropeptit olan MCH'yi üretir. Bu hücreler SLD çekirdeği ve diğer birçok bölgeyi besler ve REM uykusu sırasında en yüksek düzeyde ateşlenir (Hassani ve ark., 2009). Birkaç çalışma, MCH nöronlarının ışık ile aktivasyonunun veya kimyasal aktivasyonunun REM uykusunu arttırdığını göstermektedir (Jego ve ark.,2013; Tsunematsu ve ark., 2014; Vetrivelan ve ark., 2016).

MCH nöronları, GABA ve/veya glutamatın birlikte salınması yoluyla da hedef nöronları etkileyebilir. MCH nöronlarından glutamat salınması, pontin REM-açık nöronları doğrudan aktifleştirirken, MCH ve GABA salınması, REM-kapalı nöronları engeller (Jego ve ark., 2013; Chee ve ark., 2015).

LH'nin hipokretin nöronları, MCH nöronları ile karışmıştır ancak REM uykusu üzerinde tamamen zıt etkilere sahiptir. Hipokretin-Anın ventrikül içi enjeksiyonu, REM uykusunu azaltır (Mieda ve ark., 2011) ve hipokretin nöronlarının ışık ile aktivasyonu, fareleri REM uykusundan uyandırır (Adamantidis ve ark., 2007). Benzer şekilde, hipokretin nöronlarının kemogenetik aktivasyonu, REM uykusunu güçlü bir şekilde bastırır (Sasaki ve ark., 2011), hipokretin antagonistleri REM uykusunu arttırır ve REM uykusuna geçişi hızlandırır. Kemirgenlerde ve narkolepsili kişilerde hipokretin nöronlarının kronik kaybı, REM uykusunun

düzenlenmesinde bozukluğa, günün herhangi bir saatinde REM uykusuna ve kas atonisi ve rüya benzeri halüsinasyonlar gibi REM uykusu parçalarının uyanıklığa karışmasına neden olur. Hipokretin nöronları, LS, DR, vlPAG/LPT çekirdek gibi REM-kapalı nöronları yoğun bir şekilde engeller (Hasegawa ve ark., 2014). Hipokretin nöronları esas olarak uyanıklık sırasında aktif olduğundan, hipokretinin uyanıklık esnasında REM uykusunu tonik olarak baskılaması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

- *Adamantidis A, Salvert D, Goutagny R, Lakaye B, Gervasoni D, Grisar T, et al. Sleep architecture of the melanin–concentrating hormone receptor 1–knockout mice. European journal of neuroscience 2008; 27(7): 1793-1800.*
- *Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. Nature 2007;450(7168): 420-424.*
- *Alam MA, Kumar S, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep. Journal of neurophysiology 2014;111(2): 287-299.*
- *Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, and P. M. Fuller (2014). "The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center." Nature neuroscience 17(9): 1217-1224.*
- *Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL, Venner A, Bass CE, Arrigoni E, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. Nature communications 2015; 6(1): 1-14.*
- *Aston-Jones G. and Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu. Rev. Neurosci. 2005; 28: 403-450.*
- *Batini C, Moruzzi G, Palestini M, Rossi GF, Zanchetti A. Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science 1958; 128(3314): 30-32.*
- *Billwiller F, Renouard L, Clement O, Fort P, Luppi PH. Differential origin of the activation of dorsal and ventral dentate gyrus granule cells during paradoxical (REM) sleep in the rat. Brain Structure and Function 2017; 222(3): 1495-1507.*
- *Bjorness TE, Dale N, Mettlach G, Sonneborn A, Sahin B, Fienberg AA, et al. An adenosine-mediated glial-neuronal circuit for homeostatic sleep. Journal of Neuroscience 2016; 36(13): 3709-3721.*
- *Boissard R, Fort P, Gervasoni D, Barbagli B, Luppi PH. Localization of the GABAergic and non–GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. European Journal of Neuroscience 2003; 18(6): 1627-1639.*
- *Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi PH. The rat ponto–medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. European Journal of Neuroscience 2002. 16(10): 1959-1973.*
- *Bonnavion P, Jackson AC, Carter ME, De Lecea L. Antagonistic interplay between hypocretin and leptin in the lateral hypothalamus regulates stress responses. Nature communications 2015; 6(1): 1-14.*
- *Boucetta S, Cissé Y, Mainville L, Morales M, Jones BE. Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. Journal of Neuroscience 2014; 34(13): 4708-4727.*
- *Boulant JA. Dean JB. Temperature receptors in the central nervous system. Annual review of physiology 1986; 48(1): 639-654.*
- *Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal L, Mandel R, Gage FH. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. Journal of neuroscience 1988; 8(11): 4007-4026.*
- *Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. Nature neuroscience . 2010; 13(12): 1526-1533.*
- *Chamberlin N, Arrigoni E, Chou T, Scammell T, Greene R, Saper C. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. Neuroscience 2003; 119(4): 913-918.*
- *Chase M, Enomoto S, Hiraba K, Katoh M, Nakamura Y, Sahara Y, et al. Role of medullary reticular neurons in the inhibition of trigeminal motoneurons during active sleep. Experimental neurology 1984; 84(2): 364-373.*
- *Chee MJ, Arrigoni E, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone neurons release glutamate for feedforward inhibition of the lateral septum. Journal of Neuroscience 2015; 35(8): 3644-3651.*
- *Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. Journal of Neuroscience 2002; 22(3): 977-990.*
- *Cox J, Pinto L, Dan Y. Calcium imaging of sleep-wake related neuronal activity in the dorsal pons. Nature communications 2016; 7(1): 1-7.*
- *De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao XB, Foye P, Danielson P, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proceedings of the National Academy of Sciences 1998; 95(1): 322-327.*
- *Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. Nature neuroscience 2016; 19(10): 1356-1366.*
- *Erickson E, Ferrari LL, Gompf HS, Anaclet C. Differential role of pontomedullary glutamatergic neuronal populations in sleep-wake control. Frontiers in neuroscience 2019. 13: 755.*
- *Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, Evrard HC, Laureys S, Edlow BL, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. Neurology 2016; 87(23): 2427-2434.*
- *Fort P, Bassetti CL, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. European Journal of Neuroscience 2009; 29(9): 1741-1753.*
- *Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. Pharmacological reviews 1999; 51(1): 83-133.*
- *Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, Saper CB, Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. Journal of Comparative Neurology 2011; 519(5): 933-956.*
- *Furman M, Zhan Q, McCafferty C, Lerner BA, Motelow JE, Meng J, et al. Optogenetic stimulation of cholinergic brainstem neurons during focal limbic seizures: Effects on cortical physiology. Epilepsia 2015; 56(12): e198-e202.*
- *Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. Nature 2000; 404(6781): 992-995.*
- *Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, et al. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. Neuroscience 2005; 134(4): 1377-1390.*
- *Gaus S, Strecker R, Tate B, Parker R, Saper C. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. Neuroscience 2002; 115(1): 285-294.*
- *Gerashchenko D, Wisor JP, Burns D, Reh RK, Shiromani PJ, Sakurai T, et al. Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences 2008; 105(29): 10227-10232.*
- *Gompf HS, Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. Current opinion in physiology 2020;15: 143-151.*
- *Goutagny R, Luppi PH, Salvert D, Lapray D, Gervasoni D, Fort P. Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. Neuroscience 2008; 152(3): 849-857.*
- *Grace KP, Vanstone LE, Horner RL. Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur. Journal of Neuroscience 2014; 34(43): 14198-14209.*
- *Greco M, Fuller PM, Jhou TC, Martin-Schild S, Zadina JE, Hu Z, et al. Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. Brain research 2008; 1245: 96-107.*
- *Halassa MM, Florian C, Fellin T, Munoz JR, Lee SY, Abel T,et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. Neuron 2009; 61(2): 213-219.*
- *Han Y, Shi Yf, Xi W, Zhou R, Tan Zb, Wang H, et al. Selective activation of cholinergic basal forebrain neurons induces immediate sleep-wake transitions. Current Biology 2014; 24(6): 693-698.*

- *Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. The Journal of clinical investigation 2014; 124(2): 604-616.*
- *Hassani OK, Lee MG, Henny P, Jones BE. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. Journal of Neuroscience 2009; 29(38): 11828-11840.*
- *Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. Proceedings of the National Academy of Sciences 2009; 106(7): 2418-2422.*
- *Hayashi Y, Kashiwagi M, Yasuda K, Ando R, Kanuka M, Sakai K, et al. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. Science 2015; 350(6263): 957-961.*
- *Herrera CG, Cadavieco MC, Jego S, Ponomarenko A, Korotkova T, Adamantidis A.. Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. Nature_neuroscience 2016;19(2): 290-298.*
- *Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 1975; 189(4196): 55-58.*
- *Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. Nature 2004; 430(6995): 78-81.*
- *Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. Trends in neurosciences 2007; 30(7): 350-356.*
- *Ito H, Yanase M, Yamashita A, Kitabatake C, Hamada A, Suhara Y, et al. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons. Molecular brain 2013; 6(1): 1-10.*
- *Jego S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. Nature neuroscience 2013; 16(11): 1637-1643.*
- *John J, Kumar VM. Effect of NMDA lesion of the medial preoptic neurons on sleep and other functions. Sleep 1998; 21(6): 587-598.*
- *Kaur S, Pedersen NP, Yokota S, Hur EE, Fuller PM, Lazarus M, et al. Glutamatergic signaling from the parabrachial nucleus plays a critical role in hypercapnic arousal. Journal of Neuroscience 2013; 33(18): 7627-7640.*
- *Kim T, Thankachan S, McKenna JT, McNally JM, Yang C, Choi JH, et al. Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. Proceedings of the National Academy of Sciences 2015; 112(11): 3535-3540.*
- *Kroeger D, Ferrari LL, Petit G, Mahoney CE, Fuller PM, Arrigoni E. et al. Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. Journal of Neuroscience 2017; 37(5): 1352-1366.*
- *Krueger JM, Clinton JM, Winters BD, Zielinski MR, Taishi P, Jewett KA, et al. Involvement of cytokines in slow wave sleep. Progress in brain research 2011; 193: 39-47.*
- *Kubin L. Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions. Archives italiennes de biologie 2001; 139(1): 147-168.*
- *Lai Y, Siegel J. Medullary regions mediating atonia. Journal of Neuroscience 1988; 8(12): 4790-4796.*
- *Lazarus M, Chen JF, Urade Y, Huang ZL. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. Current opinion in neurobiology 2013; 23(5): 780-785.*
- *Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, Qu WM, Huang ZL, Bass CE, et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. Journal of Neuroscience 2011; 31(27): 10067-10075.*
- *Liu YW, Li J, Ye JH. Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. The Journal of physiology 2010; 588(21): 4103-4116.*
- *Liu Z, Zhou J, Li Y, Hu F, Lu Y, Ma M, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. Neuron 2014; 81(6): 1360-1374.*
- *Lu J, Bjorkum AA, Xu M, Gaus SE, Shiromani PJ, Saper CB. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. Journal of Neuroscience 2002; 22(11): 4568-4576.*
- *Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. Journal of Neuroscience 2000; 20(10): 3830-3842.*
- *Lu J, Jhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. Journal of Neuroscience 2006; 26(1): 193-202.*
- *Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature 2006; 441(7093): 589-594.*
- *Luebke J, Greene R, Semba K, Kamondi A, McCarley R, Reiner P. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. Proceedings of the National Academy of Sciences 1992; 89(2): 743-747.*
- *Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. Neuroscience 1995; 65(1): 119-160.*
- *Luppi PH, Clement O, Sapin E, Peyron C, Gervasoni D, Léger L, ET AL. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology 2012; 463(1): 43-52.*
- *Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. Nature neuroscience 2014; 17(10): 1298-1303.*
- *Manns ID, Alonso A, Jones BE. Discharge properties of juxtacellularly labeled and immunohistochemically identified cholinergic basal forebrain neurons recorded in association with the electroencephalogram in anesthetized rats. Journal of neuroscience 2000; 20(4): 1505-1518.*
- *McGinty DJ, Sterman MB. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. Science 1968; 160(3833): 1253-1255.*
- *McKenna JT, Thankachan S, Uygun DS, Shukla C, McNally JM, Schiffino FL, et al. Basal forebrain parvalbumin neurons mediate arousals from sleep induced by hypercarbia or auditory stimuli. Current Biology 2020; 30(12): 2379-2385. e2374.*
- *Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. Differential roles of orexin receptor-1 and-2 in the regulation of non-REM and REM sleep. Journal of Neuroscience 2011; 31(17): 6518-6526.*
- *Morairty SR, Dittrich L, Pasumarthi RK, Valladao D, Heiss JE, Gerashchenko D, et al. A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013; 110(50): 20272-20277.*
- *Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia caused by serotonin depletion is due to hypothermia. Sleep 2015; 38(12): 1985-1993.*
- *Nitz D, Siegel J. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 1997; 273(1): R451-R455.*
- *Nitz D, Siegel J. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. Neuroscience 1997; 78(3): 795-801.*
- *Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjørkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. Science 1997; 276(5316): 1265-1268.*
- *Radulovacki M, Virus R, Djuricic-Nedelson M, Green R. Adenosine analogs and sleep in rats. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1984; 228(2): 268-274.*
- *Ren S, Wang Y, Yue F, Cheng X, Dang R, Qiao Q, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness. Science 2018;362(6413): 429-434.*
- *Renouard L, Billwiller F, Ogawa K, Clément O, Camargo N, Abdelkarim M, et al. The supramammillary nucleus and the claustrum activate the cortex during REM sleep. Science advances 2015; 1(3): e1400177.*
- *Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. Archives italiennes de biologie 2001; 139(1): 93-107.*
- *Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998; 92(4): 573-585.*

- *Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, Aubert C, Gay N, Jouvet M. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. Neuroscience 1989; 32(3): 669-683.*
- *Sapin E, Lapray D, Bérod A, Goutagny R, Léger L, Ravassard P, et al. Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. PLoS One 2009; 4(1): e4272.*
- *Sasaki K, Suzuki M, Mieda M, Tsujino N, Roth B, Sakurai T. Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. PloS one 2011; 6(5): e20360.*
- *Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. Neuron 2017. 93(4): 747-765.*
- *Schmitt LI, Sims RE, Dale N, Haydon PG. Wakefulness affects synaptic and network activity by increasing extracellular astrocyte-derived adenosine. Journal of Neuroscience 2012; 32(13): 4417-4425.*
- *Schöne C, Apergis-Schoute J, Sakurai T, Adamantidis A, Burdakov D. Coreleased orexin and glutamate evoke nonredundant spike outputs and computations in histamine neurons. Cell reports 2014; 7(3): 697-704.*
- *Sherin J, Shiromani P, McCarley R, Saper C. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science 1996; 271(5246): 216-219.*
- *Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. Journal of Neuroscience 1998; 18(12): 4705-4721.*
- *Soja PJ, Morales FR, Baranyi A, Chase MH. Effect of inhibitory amino acid antagonists on IPSPs induced in lumbar motoneurons upon stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis during active sleep. Brain research 1987; 423(1-2): 353-358.*
- *Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. Brain research 1999; 840(1-2): 138-147.*
- *Steininger TL, Gong H, Mcginty D, Szymusiak R. Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal–related monoaminergic cell groups. Journal of Comparative Neurology 2001; 429(4): 638-653.*
- *Steriade M, Dossi RC, Pare D, Oakson G. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. Proceedings of the National Academy of Sciences 1991; 88(10): 4396-4400.*
- *Szymusiak R. Body temperature and sleep. Handbook of clinical neurology 2018; 156: 341-351.*
- *Szymusiak R, McGinty D. Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. Brain research 1986; 370(1): 82-92.*
- *Tsunematsu T, Ueno T, Tabuchi S, Inutsuka A, Tanaka KF, Hasuwa H, et al. Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. Journal of Neuroscience 2014; 34(20): 6896-6909.*
- *Van Dort CJ, Zachs DP, Kenny JD, Zheng S, Goldblum RR, Gelwan NA, et al. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. Proceedings of the National Academy of Sciences 2015; 112(2): 584-589.*
- *Varin C, Rancillac A, Geoffroy H, Arthaud S, Fort P, Gallopin T. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism. Journal of Neuroscience 2015; 35(27): 9900-9911.*
- *Venner A, Anaclet C, Broadhurst RY, Saper CB, Fuller PM. A novel population of wake-promoting GABAergic neurons in the ventral lateral hypothalamus. Current Biology 2016; 26(16): 2137-2143.*
- *Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. Journal of Neuroscience 2009; 29(29): 9361-9369.*
- *Vetrivelan R, Kong D, Ferrari LL, Arrigoni E, Madara JC, Bandaru SS, et al. Melanin-concentrating hormone neurons specifically promote rapid eye movement sleep in mice. Neuroscience 2016; 336: 102-113.*
- *von Economo C. Sleep as a problem of localization. J Nerv Ment Dis 1930; 71(3): 249-259.*
- *Wang HL, Morales M. Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. European Journal of Neuroscience 2009; 29(2): 340-358.*
- *Weber F, Chung S, Beier KT, Xu M, Luo L, Dan Y. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. Nature 2015; 526(7573): 435-438.*
- *Weissbourd B, Ren J, DeLoach KE, Guenthner CJ, Miyamichi K, Luo L. Presynaptic partners of dorsal raphe serotonergic and GABAergic neurons. Neuron 2014; 83(3): 645-662.*
- *Weng F, Williams R, Hawryluk J, Lu J, Scammell T, Saper C, et al. Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. The Journal of physiology 2014; 592(7): 1601-1617.*
- *Williams JA, Reiner PB. Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro. Journal of Neuroscience 1993; 13(9): 3878-3883.*
- *Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. Journal of Neuroscience 2001; 21(5): 1787-1794.*
- *Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. Nature neuroscience 2015; 18(11): 1641-1647.*
- *Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. Neuron 2003; 38(5): 701-713.*
- *Yoshida K, McCormack S, España RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. Journal of Comparative Neurology 2006, 494(5): 845-861.*
- *Yu X, Ye Z, Houston CM, Zecharia AY, Ma Y, Zhang Z, et al. Wakefulness is governed by GABA and histamine cotransmission. Neuron 2015; 87(1): 164-178.*
- *Yu X, Zecharia A, Zhang Z, Yang Q, Yustos R, Jager P, et al. Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture. Current Biology 2014; 24(23): 2838-2844.*
- *Zant JC, Kim T, Prokai L, Szarka S, McNally J, McKenna JT, et al. Cholinergic neurons in the basal forebrain promote wakefulness by actions on neighboring non-cholinergic neurons: an opto-dialysis study. Journal of Neuroscience 2016; 36(6): 2057-2067.*
- *Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, Moro A, Steinberg EA, Ye Z, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α 2 adrenergic agonists. Nature neuroscience 2015; 18(4): 553-561.*

BÖLÜM 3
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0003

Sirkadiyen Sistem ve Kronobiyoloji

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yeryüzünde yaşamın varlığı ve sürdürülmesi sırasında temel enerji kaynağının güneş ve uzayda var olan döngüsel hareket olduğu bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte bu enerjiye ulaşabilme kolaylığı döngüsel farklılıklar göstermektedir. Burada dünyanın kendi ekseni etrafındaki döngüsü, dünyanın güneş etrafındaki döngüsü ve ayın dünya etrafındaki döngüsü, canlıların enerjiyi elde etme ve tüketme kapasitelerini belirlemektedir. Sonuç olarak da canlılar metabolizmalarını, yani enerji tüketme hızlarını, sürekli olarak aynı tempoda tutamazlar. Bu nedenle yeryüzündeki tek hücreli canlılardan itibaren tüm var olan türlerde zamansal-işlevsel farklılık söz konusudur. Yani canlı işlevi sürekli olarak aynı şekilde değil; bunun yerine ritmik değişkenlik gösteren bir yapıdadır. İşte bu da sirkadiyen ritim olarak adlandırdığımız yapıyı oluşturur. Kelime anlamı olarak sirkadiyen "güne bağlı" anlamına gelir. Sirkadiyen ritim gerçekten de ortalama olarak 24 saatlik bir ritmi içerir. Bu da ortalama olarak dünyanın kendi ekseni etrafındaki dönme süresine eşittir. Ancak tüm kişilerde sirkadiyen ritmin eşit sürede olmadığı ve bazı kişilerde 23 saatte bazı kişilerde de 24,8 saatte tamamlandığı bilinmektedir. Bu 24 saate uymayan sirkadiyen ritim, çevresel etkiler ile ortalama 24 saate sabitlenmektedir.

SUPRAKİAZMATİK ÇEKİRDEK

Sirkadiyen ritim temel olarak güne bağlı bir yapı şeklindedir. Yani 24 saate yakın bir döngüde belirlenir. Bu ritmi sağlayan temel organ suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek hipotalamusda bulunan bir yapıdır. Aslında suprakiazmatik çekirdek, sirkadiyen sistemin bir orkestra şefi gibidir. Bu orkestra şefi temelde retinadan olmak üzere değişik veriler alır. Bu arada homeostazın sağlanması amacıyla, organların gereksinim bilgisini edinir. Sonuç olarak da hem sirkadiyen ritmi belirleyen hormonların salgılanmasını sağlar, hem de hücrelerin sirkadiyen yapısını belirleyen uyarıları gönderir.

Suprakiazmatik Çekirdeğin Anatomisi ve Fizyolojisi

Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak hipotalamusta yer alır. Suprakiazmatik çekirdek pineal bezden melatonin salınmasını sağlayan temel uyarıyı oluşturur. Pineal bez insanda beynin iki hemisferinin orta hattında, üçüncü ventrikülün arkasında bulunur. Şekli bir çam kozalağını andırdığı için latince bu anlama gelen *'pinea'* sözcüğünden türemiştir. Erişkin bir insanda yaklaşık 0,8 mm uzunluğunda ve yaklaşık 100 miligram ağırlığındadır. Pineal bez, tarih boyunca en çok ilgi çeken kafa içi yapılardan biri olmuştur. Milattan önce 2. yüzyılda yaşamış olan Galen'in yazılarında dahi anatomik lokalizasyonu belirtilmiştir. Pineal beze tarihte "üçüncü göz" adı da verilmiştir. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi, özellikle erken omurgalılarda görme sinirinden uyarı alması ve optik sinirin bazı liflerinin burada sonlanmasıdır. Yani balıklar, sürüngenler gibi erken omurgalılarda pineal bez görme merkezi gibi çalışır. İnsanda ise böyle bir işlevi yoktur. Ama insanda da pineal bez az sayıda retinosit hücresi içerir. İkincisi ise Descartes'ın pineal bezi ruhun bulunduğu yer olarak tanımlamasıdır. Bugün hiçbir geçerliliğinin olmadığı bilinmesine rağmen, Descartes, pineal bezi düşüncelerin oluştuğu yer olarak tanımlamıştır.

Hipotalamusda bulunan suprakiazmatik çekirdek yaklaşık 10,000 nörondan oluşur. Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak kabuk (korteks) ve çekirdek (kor) olmak üzere iki bölümden oluşur (Ibata, 1999) Suprakiazmatik çekirdeğe gelen lifler (aferent lifler) hem kabuk hem de çekirdek bölümüne ulaşırlar. Retinadan gelen lifler çekirdeğe gelirler. Bu lifler suprakiazmatik çekirdeğin ana aferent lifleridir. Bu sinir lifleri retinada gangliyon hücrelerinden başlar ve optik sinirin içerisinde ilerlerler. Bu liflerin başladığı retina hücreleri melanopsin içeren gangliyon hücreleridir. Buradaki gangliyon hücreleri özellikle 460 nanometre dalga boyundaki ışığa duyarlıdır. Bu da mavi renkli ışığı oluşturur. Bu gangliyon hücreleri aynı zamanda kon ve rod hücrelerinden de uyarı alır. Yani retinal gangliyon hücreleri aynı zamanda görmeyi sağlayan retinal hücrelerden de sirkadiyen ritim oluşturucu bilgi alır. Ancak kon ve rod hücrelerinin bulunmaması yani tam görme kaybı olması durumunda da karanlık-aydınlık siklusu, sirkadiyen ritim korunur (Rae, 2021).

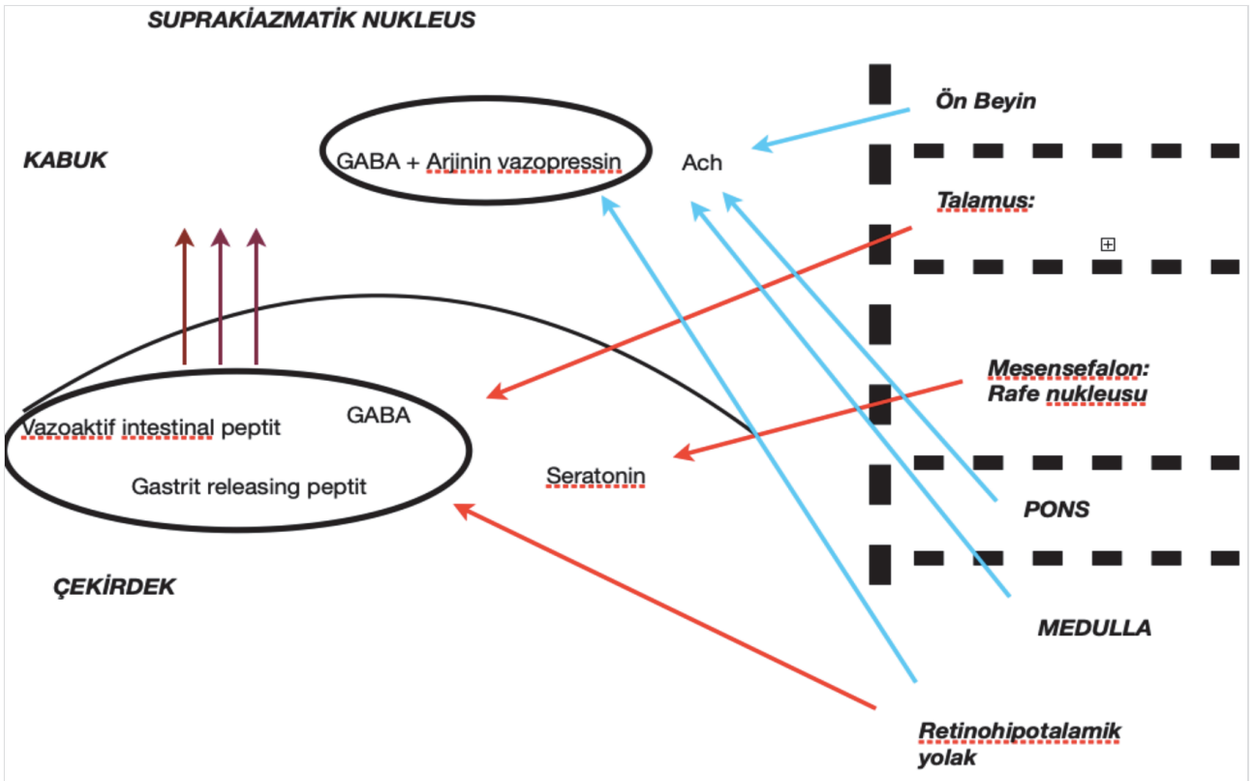
Retinal gangliyon hücrelerinden çıkan bu liflerin büyük kısmı hipotalamusa ilerler ve suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek bölümünde sonlanırlar. Bu lifler nörotrasmiter olarak da çoğunlukla gama aminobütirik asit (GABA) salgılarlar. Bu çekirdek bölgesindeki GABA salan nöronlara ek olarak vazoaktif intestinal peptit ve gastrin salıcı peptit salan nöronlar da bulunur (Rae, 2021; Ibata, 1999).

Retinadan çıkan nöronların bir kısmı ise talamusdaki lateral genikulat cisme ulaşır. Buradan da suprakiazmatik çekirdeğe aferent uyarı gelir. Bu uyarının, ay ışığı gibi doğal ışıkların sirkadiyen ritmi etkilemesini engellediği ve bunun ötesinde sirkadiyen ritim düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülür. Bu bölge, lateral genikulat cisimde intergenikulat yaprak denilen ve lateral genikulat cismin ön ve arka bölümleri arasında kalan ince bir tabakadır. Buradan suprakiazmatik çekirdeğe uyarı gittiği gibi aynı zamanda talamusa, periakuaduktal gri maddeye ve dorsomedial hipatalamik çekirdeğe de lif gider.

Suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek kısmına gelen uyarıların üçüncü kısmı da mezensefalondaki rafe çekirdeğinden gelen uyarılardır. Rafe çekirdeğinden gelen nöronlar seratonerjik nöronlardır. Bu nöronların sirkadiyen saatin hem ışığa bağlı olarak hem de ışıktan bağımsız olarak düzenlenmesinde rol oynadığı kabul edilir.

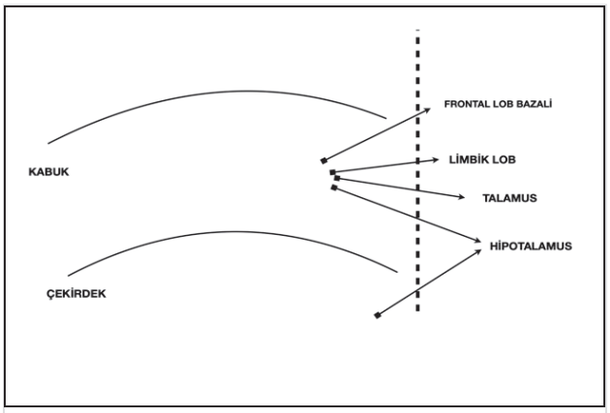
Retinadan çıkan ve ışık uyarısını taşıyan nöronlar suprakiazmatik çekirdekte sadece çekirdeğe değil kabuk kısmına da uyarı taşırlar. Bu alandaki nöronlar, çekirdektekinin aksine GABA ile birlikte arjinin vazopressin içeren nöronlardır.

Suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine gelen tek uyarı çekirdekten değildir. Bunun dışında ponstan, medulladan bazal ön beyinden ve hipotalalamusdan da suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine aferent sinir lifi ulaşır. Pons ve ön beyinden gelen lifler kolinerjik, medulladan gelen lifler ise noradrenerjik sinirlerdir. Suprakiazmatik çekirdeğe gelen uyarıların şematik görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Suprakiazmatik çekirdeğin aferent yolları: Çekirdek kısmına lifler (kırmızı ile gösterilmiştir) retinohipotalamik yolaktan, talamusdan ve mezensefalondaki rafe çekirdeğinden gelir. Rafe çekirdeğinden gelen lifler serotonerjiktir. Retinohipotalamik yolaktan gelen lifler GABAerjiktir ve ayrıca vazoaktif intestinal peptit ve gastrin salıcı peptit ile birlikte bulunur. Kabuk bölgesine gelen lifler ise şekilde mavi ile gösterilmiştir. Bu bölgeye retinohipotalamik yolaktan gelen lifler GABA ile birlikte arjinin vazopressin salar. Kabuk bölgesine ayrıca ön beyin, pons ve medulladan da lif gelir. Pons ve ön beyinden gelen lifler kolinerjik, medulladan gelen lifler ise noradrenerjik sinirlerdir. Bununla birlikte suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölümüne uyarı en çok çekirdek bölümünden gelir.

Suprakiazmatik çekirdek içerisindeki ileti yönü çekirdekten kabuğa doğrudur. Suprakiazmatik çekirdeğin giden uyarılarının çoğu kabuk bölümünden çıkar. Bununla birlikte çekirdek bölgesinden özellikle hipatalamusun diğer bölümlerine eferent uyarı gider. Kabuk bölgesinden ise frontal lobun bazal bölümüne, limbik yapılara ve talamusa uyarı gider (Şekil 2). Bunlardan özellikle hipotalamusa (dorsomedullar hipotalamik çekirdek) ulaşan lifler, uyku-uyanıklığın sirkadiyen ritminin oluşmasında önemlidirler. Buradan ventrolateral preoptik bölgeye GABAerjik ve galaninerjik uyarı ulaştırılır. Bu da uykunun oluşturulmasında önemli rol oynar. Dorsomedullar hipotalamik çekirdeğin uyanıklık oluşturucu etkisi de vardır. Bu etki de lateral hipotalamusun glutaminerjik uyarılması ile oluşur. Lateral hipotalamusun bu şekilde uyarılması, hipokretin hormonunun salgılanmasını uyarır. Bu şekilde uyku ve uyanıklık arasındaki dengenin sağlanmasında dorsomedullar hipotalamik çekirdek anahtar rollerden birini oynar (Ibata, 1999).

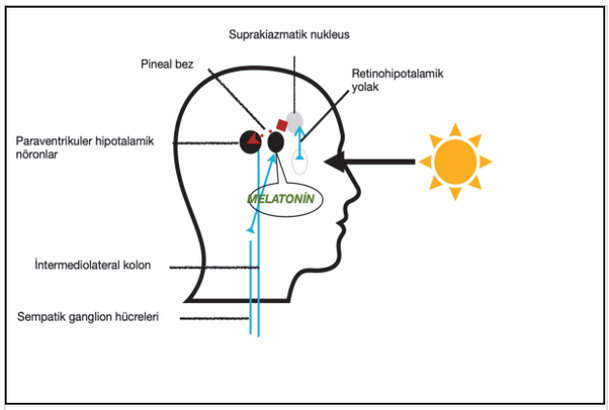


Şekil 2. Suprakiazmatik çekirdeğin giden yolakları: Hipotalamusa hem çekirdekten hem de kabuktan uyarı gelir. Hipotalamusa gelen bu uyarılar uyku-uyanıklık döngüsünün oluşumunda da önemli rol oynarlar (metne bakınız). Kabuktan ayrıca frontal lobun bazal bölümüne ve talamusa da uyarı gider.

MELATONİN

Suprakiazmatik çekirdeğin salgılanmasını büyük ölçüde kontrol ettiği melatoninin işlevi nedir? Melatoninin santral sinir sistemindeki salgılanması asıl olarak pineal bezde olur. Aslında melatonin salgılanması karmaşık bir yolakla olmaktadır. Bu yolakta başlangıç paraventriküler hipotalamik nöronlardır. Paraventriküler hipotalamik nöronlara suprakiazmatik çekirdeğin etkisi inhibitördür. Bu şekilde, günışığı ile aktif hale geçen suprakiazmatik çekirdek, paraventriküler hipotalamik nöronları baskılar. Ancak günışığı etkisi ortadan kalkınca suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi de azalır. Bunun sonucunda paraventriküler hipotalamik çekirdek üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar. Buradaki nöronlar spinal kordda intermediolateral kolonun özellikle torakal segmentte olan nöronlarını uyarır. İntermediolateral kolon, spinal korddaki sempatik nöron grubudur. Torakal intermediolateral kolon nöronları ise üst servikal sempatik spinal gangliyon hücrelerini uyarır.

Servikal spinal gangliyon hücreleri de pineal bezi noradrenalin ile uyarır. Pineal bezde bulunan noradrenerjik reseptörlerin etkisi ile de melatonin salgılanması olur (Claustrat, 2005). Melatonin salınmasını sağlayan nöral yapıların ilişkileri Şekil 3'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Melatonin salınması ile ilişkili nöral yolaklar: Paraventriküler hipotalamik nöronlar spinal korddaki sempatik yol olan intermediolateral kolon nöronlarını uyarır. Bu preganglliyonik nöronlar servikal sempatik gangliyonları uyarır. Servikal bölgedeki sempatik gangliyon hücreleri ise pineal bezden melatonin salınmasını sağlar. Bu yolu, suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi engeller. Güneş ışığı ile aktivitesi artan suprakiazmatik çekirdek, paraventriküler hipotalamik nöronları engeller. Böylece melatonin salgılanması durur. Işık etkisi ortadan kalkınca, suprakiazmatik çekirdeğin paraventriküler nöronlar üzerine inhibisyonu olmaz ve melatonin salgılanmasını sağlayan nöral yapı aktifleşir.

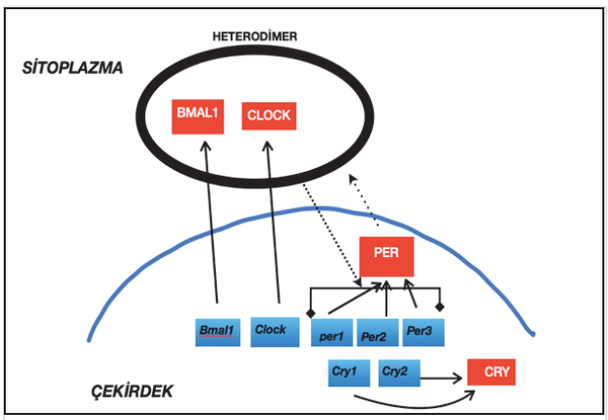
Suprakiazmatik çekirdekte melatonine duyarlı MT1 ve MT2 reseptörleri vardır. Melatoninin suprakiazmatik çekirdekteki bu reseptörlere bağlanması ile suprakiazmatik çekirdeğin aktivitesi azalır. Yani melatonin aslında suprakiazmatik çekirdeği baskılayarak kendi salgılanmasının ve aktivitesinin devam etmesini sağlar. Bu etki ancak retinohipotalamik yolak ile gelen ışığın suprakiazmatik çekirdeği uyarması ile sonlanır.

SİRKADİYEN SİSTEMİN HÜCRESEL KONTROLÜ

Memelilerde sirkadiyen sistemin hücresel salınımı hemen hemen tüm sistemlerde mevcuttur; ancak en belirgin olduğu yapı suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek memelilerde sirkadiyen genlerin ilk belirlendiği yapıdır. Aslında memelilerde saptanan sirkadiyen genler, meyve sineklerinde daha eskiden keşfedilmiş olan genlerin benzerleridir. Memelilerde sirkadiyen genlerin en önemlileri *Clock* ve *Bmal1* genleridir. *Clock* geni aslında memelilerde saptanan ilk sirkadiyen gendir (Vitaterna ve ark.,1994). Bu gen 5. kromozomda bulunur. *Clock* geninin mesajcı ribonükleik asiti (mRNA) tarafından oluşturulan proteini, *'BMAL1'* (Brain and Muscle ARNT-Like 1) proteini ile bir heterodimer oluşturur. Bu *'CLOCK-BMAL1'* heterodimeri *'CLOCK'* proteininin hücre çekirdeğinde birikimini sağlar (Kondratov ve ark., 2003). Bu heterodimer çekirdeğe girdikten sonra diğer bir sirkadiyen genin kontrolünü sağlar. Bu da *Per* genidir. *Per* geni Drosofililerde saptanmış olan ilk sirkadiyen genlerdendir. *Clock* proteini *Per* geninin E kutu elementlerine (CACGTG) bağlanarak genin aktivasyonunu sağlar (Gekakis ve ark., 1998). Böylece *'PER'* proteini üretilir. Aslında *Per1*, *Per2* ve *Per3* genleri ile kriptokrom genleri (*Cry1* ve *Cry2*) *'CLOCK-BMAL1'* protein heterodimerinin hücre içerisinde uyardığı genlerdir. *'CLOCK-BMAL1'* proteini bunların dışında yine hücre çekirdeğinde çok sayıda genin uyarılmasını ve mRNA oluşturmasını sağlar. Bu sayede bu genlerde sirkadiyen salınım oluşur. Hücrelerde farklı işlevlere sahip bu genlere de genel olarak *CCG* (*clock controlled genes*) adı verilir. Bu genler hücrelerde sirkadiyen olarak çalışan birçok işlevin yerine getirilmesi için gerekli proteinleri üretirler.

Per genleri ile *Cry* genlerinin ürettikleri proteinler *'PER'* ve *'CRY'* proteinleridir. Bu proteinler sirkadiyen salınımı hem hücre çekirdeğinde hem de sitoplazmada sağlarlar. *'PER'* ve *'CRY'* proteinleri çekirdekten sitoplazmaya geçtiklerinde, buradaki *'CLOCK-BMAL1'* heterodimerinin oluşumunu engeller. Böylece bu döngü ile kendi üretimlerini de kontrol etmiş olurlar (Shearman ve ark., 2000).

Memelilerdeki *Cry1* ve *Cry2* kriptokrom genleri özellikle suprakiazmatik çekirdekte önemli rol oynarlar. Bu genler ışığa duyarlı genlerdir. Hem retinada hem de suprakiazmatik çekirdekte bulunurlar (Miyamato ve Sancar, 1998). Bu genlerin mRNA'larının ürettiği *'CRY'* proteinleri sirkadiyen ritmin santral salınımında önemli rol oynarlar. Burada da diğer hücrelerde olduğu gibi, *'CRY'* proteini, *'CLOCK-BMAL1'* proteininin etkisini azaltıcı olumsuz geri bildirim sağlar (Şekil 4).



Şekil 4. Sirkadiyen genlerin ve bu genlere bağlı üretilen proteinlerin hücresel kontrolünün şematik görünümü. Şemada mavi kutular genleri, kırmızı kutular ise bu genler tarafından üretilen proteinleri göstermektedir. *Bmal1* geninin ürettiği *'BMAL1'* proteini, *Clock* geninin ürettiği *'CLOCK'* proteini ile bir heterodimer oluşturur. Bu heterodimer aracılığı ile *'CLOCK'* proteini çekirdeğe daha kolay ve yoğun girer. *'CLOCK'* proteini *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* ve *Cry2* genlerinin aktivasyonunu sağlar. Bunun sonucunda *'PER'* ve *'CRY'* proteinleri oluşur. *'PER'* ve *'CRY'* proteinleri aynı zamanda *'BMAL1'* ve *'CLOCK'* proteinlerini de engeller.

SİRKADİYEN SİSTEMİN FİLOGENETİĞİ

Sirkadiyen sistemin evrensel döngünün bir parçası olduğu yukarıdaki bölümlerde vurgulanmıştır. Gerçekten yeryüzünde yaşamın başlangıcından itibaren bir sirkadiyen döngünün var olduğunun kanıtları mevcuttur. Bu döngüyü belirleyen üç temel faktör, dünyanın kendi ekseni etrafında dönüşü, dünyanın güneş etrafında dönüşü ve ayın dünya etrafındaki dönüşüdür. Kuşkusuz bu üç faktörün de süresi milyonlarca yıllık süreçte değişikliğe uğramıştır. Bu da sirkadiyen ritmin evrimini anlamakta bize yardımcı olur. Bu bölümde sirkadiyen ritmin nasıl evrimleştiği konusunda fikir sahibi olabilmek amacıyla siyanobakterlerde, filamantöz mantarlarda ve bitkilerde sirkadiyen ritim özellikleri vurgulanacaktır.

Sirkadiyen ritmin ve sirkadiyen genlerin gösterildiği en eski organizma siyanobakterlerdir. Siyanobakterler aslında 3,5 milyar öncesinde var olduğu fosiller ile gösterilmiş olan tek hücreli canlılardır. Siyanobakterlerin bazıları fotosentez yapma ve nitrojen sabitleştirme (fiksasyon) yetisine sahiptir. Ama bu iki işlev aynı anda gerçekleştirilemez; çünkü oksijen varlığında nitrojen sabitleştirmesini sağlayan enzimler aktifleşemez. Bu durumda siyanobak–

terlerin fotosentez yapan alt türleri günışığına bağlı olarak oksijen üretimi-nitrojen sabitleştirmesi döngüsünü oluştururlar (Bhadra ve ark., 2017). Siyanobakterler gündüz fotosentez, gece de nitrojen sabitleştirmesi yaparlar. Siyanobakterler günümüzde de atmosferdeki oksijenin çoğunu üreten canlılardır ve denizlerde, okyanuslarda koloniler halinde yaşarlar. Siyanobakterlerin sirkadiyen ritmini sağlayan genler *kaiA*, *kaiB*ve *kaiC* genleridir (Ishiura ve ark., 1998).

Sirkadiyen sistemin varlığının gösterildiği bir diğer canlı türü de mantarlardır. Mantarlar içerisinde özellikle *'neurospora crassa'* adlı filamantöz mantar, sirkadiyen ritim çalışmalarının yapıldığı bir tür olmuştur. (Liu ve ark., 2006). *'Neurospora'*da mavi ışığa duyarlı beyaz yaka kompleksi (white collar complex, WCC), *Frq* geninin aktivasyonuna yol açar. Bu ışığa bağlı genetik aktivasyon, özellikle eşeyli sporların oluşumunda önemlidir. Bu sporlar bir tek döngünün karanlık fazında oluşur (Bell-Pedersen ve ark., 2002).

Sirkadiyen ritmin evrimini incelerken, bitki dünyasındaki sirkadiyen yapıyı da bilmek gerekir. Bitkilerde birçok işlevin sirkadiyen ritminin olduğu bilinmektedir. Örneğin fotosentez, hareket, yaprak oluşumu, gövdelenme, çiçek açma bunlardan bazılarıdır. Bitkilerde ısı ve ışık sirkadiyen ritmi belirleyen en önemli faktörlerdir. Bitkilerdeki ilk sirkadiyen bulgular bezelye ve buğdayda elde edilmiştir (Kloppstech, 1985; Nagy ve ark., 1988). Sonraki yıllarda ise farekulağı teresi bitkisinde (arabidopsis) tam genetik dizilim yapılmış ve gen ekspresyonunun sirkadiyen ritmi gösterilmiştir (Millar ve Kay, 1991). Arabidopsis bitkisinde gövde ve yapraklardaki sirkadiyen hareketlerin *Clock* genlerinin etkisi ile olduğu ortaya çıkarılmıştır (Pokhilko ve ark., 2012).

Sonuç olarak evrimin ilk basamağındaki canlılardan memelilere kadar geçen süreçte, tüm türlerde bir sirkadiyen ritim ve bunu düzenleyen değişik genetik materyallerin olduğu söylenebilir. Bazı türlerde genetik kodlama ve oluşturulan geri besleme sistemleri ile sirkadiyen ritim oluşturulmaktadır. Memelilerde ise genetik kodlama suprakiazmatik çekirdek gibi sirkadiyen merkezlerin veri oluşturmasında rol oynamaktadır. Tüm canlılarda ışık sirkadiyen ritim oluşmasında en önemli faktördür. Bunun dışında ısı, özellikle memelilerde besine ulaşabilme, güvenlik gibi faktörler sirkadiyen ritmi belirleyen önemli ögelerdir.

SİRKADİYEN RİTMİN BEDEN İŞLEVLERİNE ETKİSİ

Bu bölümde değişik vücut sistemlerindeki sirkadiyen ritim üzerinde durulacaktır. Bu noktada her sistemin işlevsel değişkenliğinde sirkadiyen ritim kadar uykunun ve uyku evresinin de etkisinin olduğunu vurgulamak gerekmektedir. Yani gün içerisindeki işlevsel değişkenlik hem sirkadiyen ritim sonucunda hem de uyku-uyanıklık siklusunun etkisi ile olur. Bu ikisinin ayırımını belirleyen en önemli veri uyku yoksunluğu çalışmalarından gelir. Uykunun zorlu kısıtlanması ile işlevsel ritimde değişkenliğin ölçüldüğü bu çalışmalarda, sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık ritminin farklı etkileri ölçülebilir.

Vücut Isısı ve Endokrin İşlevler

Vücut ısısı uykuda düşer. Bu, uyku ile vücut ısısı arasındaki iki yönlü ilişkiden kaynaklanır. Bunun ile birlikte 24 saat uyanıklık döngülerinde de gece saatlerinde vücut ısısının düştüğü görülür. Ancak bu düşüş, gece uyku sırasında olan düşüşten daha azdır. Aslında vücut ısısındaki gün boyu olan değişim 20. yüzyılın başlarında dahi fark edilmiştir. Benedict'in "Vücut Isısı Çalışmaları" (Studies in Body Temperature) başlıklı 1904 yılındaki yazısında, gece çalışıp gündüz uyuyan kişilerde vücut ısısındaki değişkenlik vurgulanmıştır. Kısaca bugün bilinmektedir ki gece vücut ısısı azalır. Eğer gece uykuda geçirilirse, vücut ısısındaki azalma daha da belirginleşir. Yani vücut ısısını hem sirkadiyen sistem hem de uyku-uyanıklık döngüsü etkiler.

Hipofizden salgılanan iki hormon olan büyüme hormonu (growth hormone) ve prolaktinin salgılanma ritimleri birbirine benzer. Her ikisinin de salgılanması, gecenin ilk yarısında, saat 02:00 civarında en yüksek düzeye ulaşır. Ancak uyku yoksunluğu yapıldığında, bu salgılanmanın artışı çok sınırlı olur. Uyku yoksunluğunun ardından gündüz uyunduğunda ise, uykunun ilk döneminde yine salgılanması artar. Yani bu iki hormonun salgılanması sirkadiyen ritimden çok, uyku-uyanıklık ritmine bağlıdır. Uykunun ilk döneminde, özellikle yavaş dalga uykusunda bu salgılanma en yüksek seviyeye ulaşır (Gronfier ve ark., 1996). Bununla birlikte hem büyüme hormonunun hem de prolaktinin salgılanmasında kısıtlı da olsa bir sirkadiyen etki söz konusudur. Bu bölümün amacını aşmakla birlikte, büyüme hormonunun salgılanmasını arttıran iki maddenin büyüme hormonu salıcı hormon (growth hormone releasing hormone, GHRH) ve ghrelin olduğunu, azaltan maddenin ise somatostatin olduğu belirtilebilir. GHRH hipotalamusdan salgılanırken, ghrelin mideden salgılanır. Aslında uykuda ghrelin ve büyüme hormonu birlikte artış gösterir. GHRH'nin yavaş dalga uykusu oluşturmada etkili olduğu düşünülmektedir (Ismailogulları ve ark., 2009). Bu mekanizmanın yavaş dalga uykusunun oluşumundaki rolü diğer bölümlerde belirtilmiştir.

Buna karşılık, kortizol salgılanmasında uyku-uyanıklık döngüsünün etkisi çok azdır. Plazma kortizol seviyesi sabah 06:00 civarında en yüksek seviyesine ulaşır; sonra gittikçe azalır ve gece 22:00 civarında da en düşük seviyesine gelir. Eğer gece uyku gerçekleşmez ise, yani uyku yoksunluğu yapılır ise bu ritim değişikliğe uğramaz. Bu da kortizol salgılanmasında uyku-uyanıklık döngüsünün değil, sirkadiyen ritmin etkili olduğunu gösterir (Son ve ark., 2008).

Sirkadiyen ritmin olduğu bir diğer hormon aksı ise tiroit aksıdır. Tiroit hormonlarının salgılanmasının kontrolü temelde hipofizden salgılanan tiroit uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) ile yapılır. TSH salgılanması ise hipotalamusun kontrolü altındadır. Ayrıca tiroit hormonlarının da TSH üzerine güçlü bir geri bildirimi mevcuttur. TSH salgılanması gece saat 22:00 civarında yükselir. Gece boyunca düşer ve gündüz düşük seviyelerde salgılanması devam eder. Eğer uyku yoksunluğu yapılacak olursa gece yükselme daha geç saatte olur; ama çok daha yüksek seviyelerde salgılanma gerçekleşir. Bu durum, aslında uyku yoksunluğunun TSH salgılanmasını arttırdığını gösterir. Bu da uykunun TSH salgılanmasına negatif bir etkisinin olduğunu düşündürür. Ama TSH'nin normal koşullarda, yani yoksunluğun olmadığı durumlarda akşam saatlerinde artması, gece boyunca da azalması sirkadiyen bir etkidir (Braband ve ark., 1990).

Bu bölümde belirtilmesi gereken son hormon grubu da seks hormonlarıdır. Seks hormonları içerisinde, gün içerisinde seviyesi en belirgin şekilde değişkenlik gösteren hormon, erkeklerde testosterondur. Testosteronun salgılanması uyku ile belirgin ilişkilidir. Uykunun ilk dönemi ve ilk hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku süresi testosteron salgılanmasının artmasını sağlayan önemli bir faktördür. Bununla birlikte uyku yoksunluğu testosteron salgılanmasında anlamlı düşmeye neden olur. Yani testosteron salgılanmasının sirkadiyen ritim ile değil uyku-uyanıklık ritmi ile ilişkisi vardır (Axelsson ve ark., 2005).

Glikoz Metabolizması ve İştahın Düzenlenmesi

Yukarıda da belirtildiği gibi, sirkadiyen ritmin varoluş nedenlerinden biri enerji metabolizmasının düzenlenmesidir. Sirkadiyen ritmin oluştuğu ilk canlılardan beri gece enerji üretim ve tüketiminin yeniden düzenlenmesi söz konusu olmuştur. Bu da gündüz aktif canlılarda güne hazırlık şeklinde belirlenmiştir. Gündüz aktif memelilerde (bunların içinde insan ve birçok primat da mevcuttur), gece uykuda dışarıdan enerji alımı gerçekleşmemektedir.

Yani glikoz alımı sıfıra yakındır. Buna karşılık kan glikoz seviyesi gece boyunca neredeyse sabit tutulur. Ama özellikle gecenin ilk yarısında ve özellikle yavaş dalga uykusu sırasında glikoz kullanımı belirgin azalır. Bu azalma santral sinir sisteminde en belirgindir.

Gündüz aktif memelilerde, gece ile besin alımı arasında ters ilişki vardır. Burada rol oynayan hormonlar, hipokretin, leptin ve ghrelindir. Hipokretin lateral hipotalamusdan salınan ve uyanıklığı sağlayan temel maddelerdendir (Sakurai, 2007). Leptin ise adipositlerden salınan bir hormondur. Leptin salgılanması anlık enerji gereksinimine göre belirlenir. Aslında enerji gereksinimine en hızlı verilen yanıtlardan biri leptin ile olur. Leptin iştahı ve dolayısıyla besin alımını azaltan bir özelliğe sahiptir. Leptin ile hipokretinin santral sinir sisteminde etkilediği nöronal yapı benzerdir. Leptin bu şekilde hipokretin salgılanmasını ve hipokretinerjik nöronların aktivitesini azaltır (Shiraishi ve ark., 2000; Shin ve ark., 2019). Leptin salgılanması gecenin başlangıcında aniden artar ve gece boyunca yüksek kalır. Bu şekilde gece boyunca acıkmama sağlanır. Leptin salgılanmasındaki bu artış gündüz uykularında gerçekleşmez. Ama uyku yoksunluğu, leptin salgılanmasındaki gece artışını bozar (Korkmaz ve ark., 2016). Yani leptinin salgılanmasında hem sirkadiyen ritim mevcuttur; hem de uyku-uyanıklık ritminin etkisi vardır.

Besin alımını düzenleyen üçüncü hormon ise ghrelindir. Ghrelin asıl olarak gastrointestinal sistemden, burada da en fazla mideden salınır. Ghrelin iştah açılmasını sağlayan ve besin alımını uyaran bir hormondur. Ghrelin salgılanması her yemekten sonra hızlı bir şekilde azalır (Cummings, 2004). İlginç bir şekilde, gecenin ilk yarısında aynen leptin seviyesindeki artış gibi ghrelin seviyesinde de artış olur. Ancak bu artış gecenin ikinci yarısında ortadan kaybolur ve plazma ghrelin seviyesi düşer. Sirkadiyen ritim de ghrelin seviyesini belirleyen diğer bir faktördür. Yani açlık ve tokluk dışında sirkadiyen ritim de ghrelin salgılanmasını etkilemektedir (Qian ve ark., 2019).

Vasküler Sistem

Sirkadiyen ritmin ve uyku-uyanıklık ritminin etkisinin en iyi belirlendiği vasküler etki kan basıncı üzerine olan etkidir. Kan basıncının gece uykuda düştüğü bilinmektedir (Pepin ve ark., 2014). Ancak bu etki, hem sirkadiyen ritme hem de uykuya bağlıdır. Hatta gece uykuda yatar pozisyonda olmanın da kan basıncını düşürücü etkisi vardır (Van de Borne ve ark., 1994). Bu etkiye çukurlaşma (dipping) adı verilir. Aslında insomninin, obstrüktif uyku apne sendromunun ve periyodik ekstremite hareket bozukluğunun bu çukurlaşma etkisini bozması, kan basıncının düşmesinde uykunun etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2012; Guggisberg ve ark., 2007) . Bununla birlikte gece uyku saatinden ortalama iki saat önce kan basıncında düşme başlar. Bu da sirkadiyen ritmin etkisini gösterir (Ohkubo ve ark., 2002). Sirkadiyen ritmin etkisi ile kan basıncının düşmesi iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi akşam saatlerinde sempatik tonusun azalması, parasempatik tonusun artmasıdır (Burgess ve ark., 1999). İkincisi ise renin anjiotensin sistemindeki sirkadiyen ritim etkisidir (Ohashi ve ark., 2017). Aslında gece kan basıncında düşme olmaması kardiyovasküler mortalitenin artması ile direkt ilişkilidir. Bu ilişki, kan basıncındaki 24 saatlik yükselişten bağımsız bir etkiye sahiptir (Okhubo ve ark., 2002). Yani kan basıncının sirkadiyen ritminin bozulması ve gece kan basıncındaki düşmenin azalması, tek başına kardiyovasküler nedenli ölüm için risk faktörüdür.

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemdeki sirkadiyen ritim hem gıda alımı hem de gastrointestinal yolun ritmik hareketindeki değişkenlik ile ilişkilidir. Sirkadiyen ritim ve beslenme ilişkisi yukarıdaki bölümlerde anlatılmıştır. Ancak gastrointestinal yolun ritmik hareketinde de sirkadiyen ritmin etkisi mevcuttur. Bu etkiye "bağırsak saati" adı da verilmektedir. Gastrointestinal yolun hareketindeki sirkadiyen ritme bağlı değişkenliğin hem melatonin etkisi ile hem de buradaki hücrelerdeki sirkadiyen genlerin etkisi ile olduğu bilinmektedir (Hoogerwerf, 2009). Gastrointestinal yolun hareketi gece saatlerinde yavaşlar. Bununla birlikte sabaha karşı hareket hızında artma olur. Bu artış, uyanıklıktan iki saat kadar önce başlar. Yani gastrointestinal sistemde hareket artışı uykudan bağımsız olarak sirkadiyen etki ile olur. Gece boyunca hareketin yavaşlamasında melatoninin etkisi büyüktür. Nitekim melatonin salgılanmasını bozan vardiyalı çalışma gibi durumlarda, gastrointestinal yol hareket değişikliği de olmaz. Bu da dispepsi, peptik ülser, huzursuz (irritabl) bağırsak sendromu (İBS) gibi gastrointestinal bozuklukların gelişmesine neden olur (Knutsson ve ark., 2010). İBS'li hastalarda melatoninin tedavi edici etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Günde 3mg melatoninin sekiz hafta süreyle ağızdan uygulanmasının İBS semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (Lu, 2005).

SON SÖZLER

Sirkadiyen ritim yeryüzünde canlı varlığı için elzem olan bir sistemdir. Bu sistem hemen hemen tüm canlılarda mevcuttur. Memelilerde bu sistemin düzenleyicisi suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek, hem kendisindeki hem de diğer hücrelerdeki sirkadiyen genlerinin etkisi ile sirkadiyen ritmi düzenler. Bunun sonucunda da birçok sistemde sirkadiyen ritim etkisi gözlenir. Bu etkinin en belirgin olduğu yapılar endokrin sistem, vasküler sistem ve gastrointestinal sistemdir. Ama unutulmaması gereken nokta sirkadiyen ritmin vücuttaki tüm organlarda etkisinin olduğudur. Bu nedenle suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenmiş olan iç (internal) sirkadiyen saat ile zorlayarak (sosyal aktivite, iş yaşamı, öğrenim yaşamı gibi nedenlerle) oluşturulan sirkadiyen saat arasındaki uyumsuzluk birçok sağlık sorununa neden olabilir.

KAYNAKLAR

- *Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, Holmbäck U. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4530-4535.*
- *Brabant G, Prank K, Ranft U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:403-409.*
- *Burgess HJ, Trinder J, Kim Y. Cardiac autonomic nervous system activity during presleep wakefulness and stage 2 NREM sleep. J Sleep Res. 1999;8(2):113-122.*
- *Bell-Pedersen D. Circadian rhythms in Neurospora crassa. Mycol Ser. 2002;15:187-214.*
- *Bhadra U, Thakkar N, Das P, Bhadra MP. Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human. Sleep Medicine. 2017;35:49-61.*
- *Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelotet D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287(2):E297-304.*
- *Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. 2005;9(1):11-24.*
- *Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. Hypertension. 2012;60(4):929-935.*
- *Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. Sleep. 1996;19:817-824.*
- *Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. Science.1998;280(5369):1564-1569.*
- *Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg move–*

ments in sleep. Sleep. 2007;30(6):755-766.
- *Hoogerwerf WA. Role of biological rhythms in gastrointestinal health and disease. Rev Endocr Metab Dis. 2009;10:293-300.*
- *Ishiura M, Kutsuna S, Aoki S, et al. Expression of a gene cluster kaiABC as a circadian feedback process in cyanobacteria. Science. 1998;281:1519-1523.*
- *Ibata Y, Okamura H, Tanaka M, et al. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus. Front Neuroendocrinol. 1999;20(3):241-268.*
- *Ismailogullari S, Tanriverdi F, Kelestimur F, Aksu M. Sleep architecture in Sheehan's syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy. Psychoneuroendocrinology. 2009;34(2):212-219.*
- *Kloppstech K. Diurnal and circadian rhythmicity in the expression of light- induced plant nuclear messenger RNAs. Planta. 1985;165:502-506.*
- *Kondratov RV, Chernov MV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Gudkov AV, Antoch MP. BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. Genes Dev. 2003;17(15):1921-1932.*
- *Knutsson A, Boggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. Scand J Work Environ Health. 2010;36:85-95.*
- *Korkmaz S, Aksu M, Tuna M, Baskol G, Bayram F, Hallett M. The Impact of Sleep Deprivation on Plasma Leptin and Ghrelin Levels in Narcoleptic Patients. J Sleep Disord Treat Care. 2016;5:4.*
- *Liu Y, Bell-Pedersen D. Circadian rhythms in Neurospora crassa and other*
- *filamentous fungi. Eukaryot Cell. 2006;5:1184-1193.*
- *Lu WZ, Gwee KA, Moochalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:927-934.*
- *Millar AJ, Kay SA. Circadian control of cab gene transcription and mRNA accumulation in Arabidopsis. Plant Cell. 1991;3:541-550.*
- *Miyamoto Y, Sancar A. Vitamin B2 -based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. Proc Natl Acad Sci U SA. 1998;95(11):6097-6102.*
- *Nagy F, Kay SA, Chua N-H. A circadian clock regulates transcription of the wheat Cab-1 gene. Genes Dev. 1988;2:376-382.*
- *Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure, Journal of Hypertension. 2002;20:2183-2189.*
- *Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens. 2002;20:2183-2189.*
- *Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. Hypertens Res. 2017;40:413-422.*
- *Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FAJL. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. Int J Obes (Lond). 2019;43(8):1644-1649.*
- *Pokhilko A, Fernandez AP, Edwards KD, Southern MM, Halliday KJ, Millaret AJ. The clock gene circuit in Arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops. Mol Syst Biol. 2012;8:574.*
- *Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. Sleep Med Rev. 2014;18(6):509-519.*
- *Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, et al.. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. Science. 2000;288:1013-1019.*
- *Shiraishi T, Oomura Y, Sasaki K, Wayner MJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. Physiol Behav. 2000;71(3-4):251-261.*
- *Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat. Rev. Neurosci. 2007;8:171-181.*
- *Son GH, Chung S, Choe HK, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(52):20970-20975.*
- *Shin SK, Song SE, Oh JU, et al. Orexin A-induced inhibition of leptin expression and secretion in adipocytes reducing plasma leptin levels and hypothalamic leptin resistance. Pflugers Arch-Eur J Physiol. 2019;471:1407-1418.*
- *Silver R. Suprachiasmatic Nucleus Anatomy, Physiology, and Neurochemistry. Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience.2018, (Son erişim tarihi Ağustos, 2021).*
- *Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. Science. 1994;264(5159):719-725.*
- *Van de Borne P, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. Am J Physiol. 1994;266(2 Pt 2):H548-554.*

BÖLÜM 4
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0004

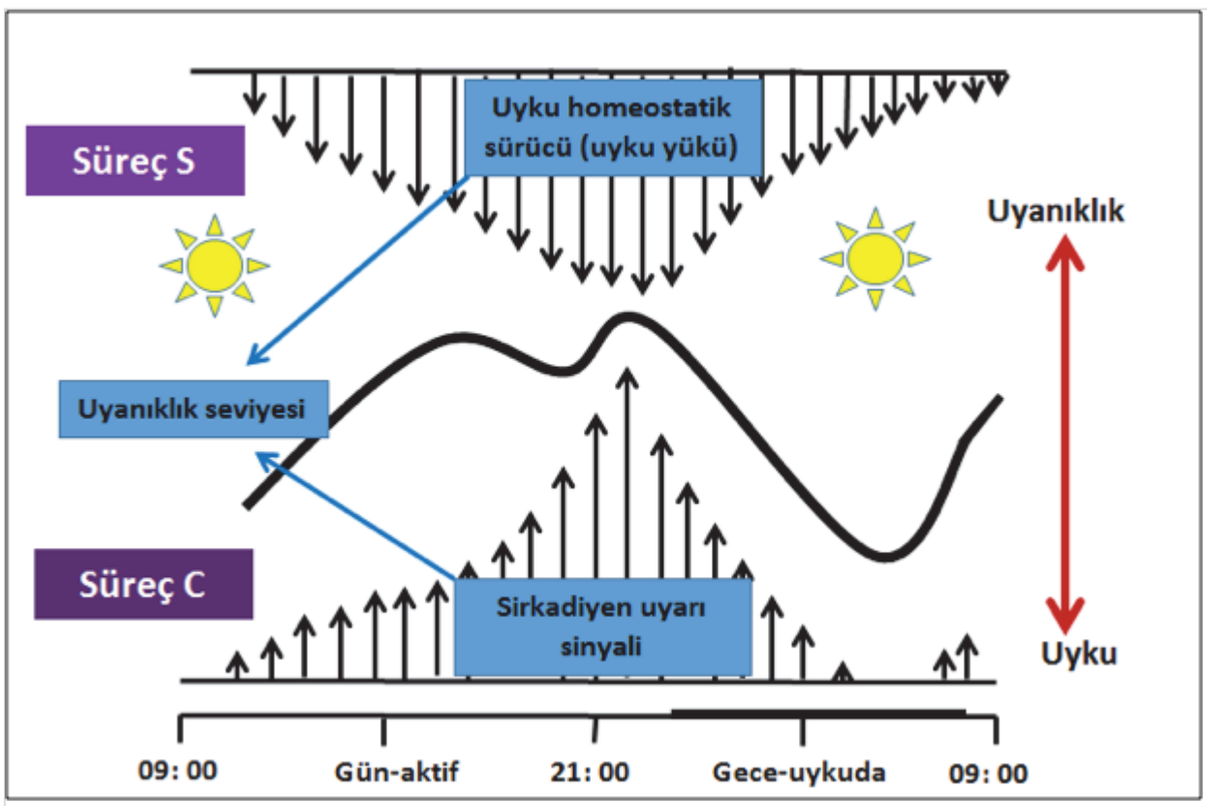
Homeostatik Sistem ve Yavaş Dalga Salınımı

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Yunanca *'homio'* kelimesinden Latinceye geçen *'homeo'*, "benzer" anlamına gelir ve Yunanca "durma" anlamına gelen *'stasis'* kelimesiyle birleştirildiğinde, bize fizyolojinin temel taşı olan *'homeostazis'* terimini ortaya çıkartmaktadır (Libretti ve ark., 2021). Uyku homeostazı ise, uyku düzenlemesinin temel bir ilkesini ifade etmektedir. Homeostatik düzenleyici süreçler, fizyolojik değişkenleri sabit veya kabul edilebilir bir aralıkta tutmaya ve böylece organizmanın optimal işleyişini sağlamaya çalışmaktadır. Uyku ise, homeostatik bir sürece hizmet eden bir davranış olarak düşünülmektedir. Uyanıklık sırasında uyku ihtiyacı veya baskısı birikir ve bu ihtiyaç ancak uyku sırasında etkili bir şekilde giderilebilir. Uyku kaybı veya uyku kısıtlaması koşulları altında meydana geldiği gibi, uyku ihtiyacı optimal seviyeleri aştığında, bilişsel performans olumsuz etkilenir ve nihayetinde de sağlık ve iyilik halinin azalmasına yol açar. Uyku kaybının veya uyku kısıtlamasının etkileri, daha uzun süre uyuyarak ve/veya uykuyu yoğunlaştırarak giderilebilir. Özellikle uyku kaybından sonra uyku süresinin ve/veya yoğunluğunun arttığına dair gözlemler, uykunun homeostatik olarak düzenlendiği fikrine yol açmıştır (Allada ve ark., 2017; Falup-Pecurariu ve ark., 2021; Schneider, 2020).

Yaklaşık kırk yıl önce, "İki Süreçli Uyku Düzenleme Modeli" Borbely (1982) tarafından önerilmiştir. O zamandan beri uyku araştırmaları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bu model, uyku ve uykululuk eğiliminin, uyku için homeostatik bir basınç olan Süreç S (Process S) ile uyarılmanın sirkadiyen ritmi olan Süreç C'nin (Process C) etkileşimi tarafından yönetildiğini varsaymaktadır. Saatlerce uyanık kalındıkça, uyku basıncı artar (Süreç S ile temsil edilir) ve uykudayken azalır. Geceleri uykuyu ve gündüzleri uyanıklığı destekleyen C Süreci, suprakiazmatik çekirdek olan sirkadiyen ritim düzenleyiciden (pacemaker) etkilenir. Süreç C'nin bilinen biyolojik belirteçleri, çekirdek vücut sıcaklığı ve melatonin salgılanmasıdır. Süreç S'nin ölçümü, uyku süresi boyunca bir belirteç olarak kullanılan yavaş dalga aktivitesinin (YDA) elektroensefalogramına (EEG) ve uyanma süresi boyunca teta aktivitesine dayanır (Şekil 1) (Borbély, 1982). Bazal önbeynin memeli uyku homeostatını barındırdığı öne sürülmüştür. Gerçekten de, farklı tipteki bazal ön beyin nöronlarının aktivasyonu/inhibisyonu, uyku süresini veya yoğunluğunu artırabilir/azaltabilir. Ne yazık ki, bazal ön beyin birçok farklı hücre tipinden oluşur ve hangi hücrelerin (eğer varsa) uyku eğilimini algıladığı ve hangilerinin durum değiştirmeye karşı homeostaz ile ilgili olduğu belirsizdir. Süreç S'nin bir memeli aracısı (yani adenozin) hakkında bazı fikir birlikteliklerı bulunmaktadır, ancak adenozinin nasıl salındığı (ve hangi hücreler tarafından) ve Süreç S için gerekli ve yeterli olan birincil etki bölgeleri hakkında daha az fikir birliği bulunmaktadır (Frank, 2021).



Şekil 1. İki süreçli uyku düzenleme modeli; Süreç S ve Süreç C

Uykunun derinliği, önceki uyanıklık süresine bağlı olarak değişmektedir. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku EEG'sindeki yavaş dalgalar ve YDA, ana dinlenme periyodunun başlangıcında daha belirgindir ve bu uyku ilerledikçe azalmaktadır. Çoğu memelide ve araştırılan bazı kuş türlerinde, uyku yoksunluğundan sonra NREM uykusundaki YDA artmaktadır. Uyanıklık sırasında ise EEG'sindeki teta/alfa aktivitesinin benzer uyanıklığa bağlı değişiklikler gösterdiği tespit edilmiştir. Memelilerde uyku kaybı iki farklı stratejiyle telafi edilebilmektedir. Uyku miktarı artırılabilir, ancak YDA'nın arttırılmasına ek olarak NREM uykusu derinleştirilebilir veya yoğunlaştırılabilir. Uyku homeostatik yanıtı, şekerleme çalışmaları ve farklı uyku yoksunluğu süreleri uygulanarak daha da araştırılmıştır. İnsanlarda, gündüz şekerlemesinin, sonraki gece boyunca NREM uykusunda YDA'yı tahmin edilebilir bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Özetle; NREM uyku EEG'sindeki yavaş dalgaların aktivitesi, önceki uyanıklık süresiyle artmakta, uyku sırasında azalmakta ve gün içinde şekerleme yapıldığında başlangıçtan tahmin edilebilir bir değişiklik göstermektedir (Deboer, 2018; Schneider, 2020).

Uyku homeostatının merkezi bir çekirdek olmadığı, bunun yerine daha yaygın bir beyin hücresi matriksinin fonksiyonu olduğu düşünülür. Astrositler, beyin boyunca, çevredeki nöronal aktiviteyi örnek alan ve geri bildirim sağlamalarını sağlayan yoğun bir hücre matrisi oluşturur. Hücre dışı boşluğun astroglial homeostatik kontrolü ve potasyumun (K^+) temizlenmesi yoluyla sinaptik iletim, yaygın nöronal hiperpolarizasyona aracılık eder ve uyku sırasında ateşleme aktivitesini azaltır ve NREM uyku mimarisini etkiler. Hücre dışı hacmin astroglial düzenlenmesi, beynin doğru çalışması için gerekli olan hem atık hem de beyin omurilik sıvısının temizlenmesini kontrol etmesine ve Aquaporin 4 (AQP4) aracılı su akışına ve boşluk bağlantılarına (gap junction) dayanmaktadır. Astrositler tarafından salınan adenozin, uyku homeostazını, uyku basıncını ve yavaş dalga gücünü yönetir ve astroglial nörotransmiter aracılı iletişim (gliotransmisyon), kortekste nöronal yavaş salınım katkıda bulunur. Ayrıca, astroglial kalsiyum (Ca^{2+}) salınımının ve bağlanabilirliğinin yapay olarak düşürülmesi, yavaş dalga gücünün azalmasına ve NREM uykusunun göreceli olarak kısalmasına ve parçalanmasına yol açar. Ek olarak; astroglial tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-1 beta (IL-1β) ve nitrik oksitin (NO) yavaş dalga uykusunun (YDU) seçici artışıyla uyku mimarisini etkilemesi muhtemeldir. Bu bulgular, astroglianın NREM uykusunun fizyolojisinde temel bir rol oynadığı gerçeğini desteklemektedir (Frank, 2013; Gobbo ve ark., 2021; Frank, 2021).

Henüz S Süreci için biyolojik belirteç olan biyolojik bir bileşik bulunmamıştır. Uyku yoksunluğu sırasında, Süreç C'nin genliğinde önemli bir değişiklik yoktur, ancak boylam geçişli (transmeridyen) seyahat ve vardiyalı çalışma ile meydana gelen diğer sirkadiyen belirteçler gibi faz kaymasına uğrayabilmektedir. Buna karşılık, Süreç S'nin uyanıklık saatleri arttıkça uyku yoksunluğundan etkilendiği bilinmektedir. İki süreçli modelin yayınlanmasından bu yana, çeşitli eklemeli ve etkileşimli modeller önerilmiştir. Önemli bir öneri, dikkate alınması gereken başka bir süreç olduğudur. Bu üçüncü süreç, uyku ataleti veya Süreç uyanıklık (wakefulness, W), insanların uyandıktan sonra tipik olarak uykulu hissettikleri gerçeğini yansıtır ve bu nedenle Süreç C ve S ile birlikte uykululuk ve uyanıklığı etkilemektedir (Sher ve ark., 2021).

Homeostatik süreç, uyanıklık sırasında artan ve uyku sırasında azalan uyku basıncı ile uyku borcunu düzenlemektedir. Uyanıklık uzarsa, homeostatik süreç, davranışsal düzeyde uyku süresinin rebounduna yol açar. Ortalama alan EEG düzeyinde, artan uyku borcu, uyku homeostazının ana belirteci olarak hizmet eden YDA'nın artan yoğunluğuna yansımaktadır. Hücresel düzeyde, YDA, uyku düzenleyici ağların durumları boyunca ateşleme modellerini değiştiren korteks ve talamustaki nöronal ağların dinamiklerinden kaynaklanmaktadır. Uyanıklık sırasında kortikal ağlardaki sinaptik güçlenme ve uyku sırasında budamanın, uykunun homeostatik düzenlenmesinin merkezinde olduğu öne sürülmektedir, ancak başka bazı mekanizmalar da söz konusu olabilir. Örneğin, korteks, talamus ve uyku düzenleyici ağlardaki nöronların aktivitesi, bazılarının YDA'yı etkilediği bulunan ve uyku homeostazında rol oynadığı öne sürülen çeşitli kimyasallar tarafından düzenlendiği bildirilmektedir. Uyanıklığı (kortikotropin salıcı hormon ve grelin), NREM uykusunu (büyüme hormonu salıcı hormon, adenozin, IL-1β, TNF-α, prostaglandin D2 ve NO) ve REM uykusunu (vazoaktif bağırsak peptidi ve prolaktin) arttıran bir kısım düzenleyici maddeler tanımlanmıştır. Ayrıca, homeostatik düzenleme genetik kontrol altındadır ve ifadesi uyanıklık zamanına bağlı olan birkaç moleküler düzeyde biyobelirteç tanımlanmıştır. Farklı fizyolojik seviyelerdeki tüm bu bulgular, uyku homeostazını açıklayan birleşik bir teoride henüz uzlaştırılmamıştır (Schneider, 2020).

METABOLİK HOMEOSTAZ

Adenozin Trifosfat

Önerilen bir uyku düzenleme hipotezi, uykunun uyanıklık sırasında azalan enerji depolarının yenilenmesine izin vermesidir**.** Kanıtlar, adenozin trifosfatın (ATP), artan uyanıklık aktivitesi ve uykuyu iyileştirme işlevleri ile hücre dışı boşluğa salındığını göstermektedir. Pürin adenozin, hücresel metabolizmada enerji depoları kullanıldığında ortaya çıkan 5'-ektonükleotidaz dâhil enzimler tarafından ATP degradasyonun ürünüdür. 5'-ektonükleotidaz içermeyen fareler, uyku yoksunluğuna karşı azalmış bir NREM uyku cevabına sahiptir. ATP seviyelerinin NREM uykusunun ilk birkaç saatinde arttığı gösterilmiş ve bu da enerji hipotezinin uygunluğunu daha da desteklemektedir; dahası, artan ATP, fosforile edilmiş adenozin monofosfat kinazda bir azalma ve dolayısıyla anabolik süreçlerin desteklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (McKenna ve ark., 2017).

Adenozin

Adenozin, çeşitli beyin bölgelerinde bulunan adenozine özgü reseptörlerle etkileşim yoluyla uykuyu uyaran somnojenik bir nörotransmiter görevi görür. Uyku homeostazı ya uyku yoksunluğu ya da parçalanma yoluyla itildiğinde, hücre dışı adenozin seviyeleri bazal ön beyinde ve kortekste seçici olarak arttığı görülmüştür. Adenozin, kemirgende karanlık (aktif) dönemde seviye yükseldikçe günlük olarak dalgalanır ve ışık (aktif olmayan) dönem ilerledikçe azalır.

Epileptik insan deneklerde, korteks, hipokampus ve amigdalada kalıcı mikrodiyaliz örneklemesi, aktif gün boyunca hücre dışı adenozin seviyeleri yükseldiği için günlük bir dalgalanma göstermiştir. Adenozin veya adenozin agonistlerinin bazal ön beyne uygulanması uyanıklığı azalttığı ve uykuyu artırdığı ve adenozin antagonistleri ise uyanıklık miktarını artırdığı gösterilmiştir. Hem kafein hem de teofilin, bu bileşiklerin uyanıklığı uyarıcı etkisini açıklayan adenozin reseptör antagonistleridir.

Adenozin, bazal ön beyindeki adenozin 1 reseptör aktivasyonu vasıtasıyla bir somnojen görevi görmektedir. Adenozin 1 reseptör geninden yoksun bırakılan fareler, uyku yoksunluğundan sonra uyku iyileşmesi sırasında azalmış bir YDA tepkisinin yanı sıra çalışma belleği görevinde bilişsel işlev bozukluğuna sahiptir, bu da uyku homeostazı için adenozin 1 reseptör aktivasyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bazal ön beynin hem astrositleri hem de nöronları adenozin salgılamakta olup, uyku için homeostatik dürtüyü düzenlemektedirler.

Son zamanlarda, NREM uykusunun "glimfatik" bir mekanizma vasıtasıyla metabolik homeostazda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, doğal spontane uyku ilerledikçe, interstisyel boşluk

genişleyerek beyin omurilik ve interstisyel sıvıların değişimini artırdığı görülmüştür. Uygulanan beta amiloidin temizlenmesinin uyku sırasında arttığı, bu da uykunun uyanıklık sırasında beyinde biriken toksik atık ürünlerin uzaklaştırılması amacına hizmet ettiğini düşündürmüştür.

Adenozin ayrıca, büyük ölçüde ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdekte, gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) veya galaninerjik uykuyu uyaran nöronları engelleyen adenozin 2A reseptör aktivasyonu yoluyla, bazal önbeynin hemen önündeki subaraknoid boşlukta ve VLPO dâhil komşu preoptik alanda bir somnojen görevi görmektedir. Önerilen diğer bir somnojen olan prostaglandin 2, bu bölgeye (intraserebral olarak) enjekte edildiğinde, VLPO nöronlarında c-Fos nöronal aktivasyonunun belirgin olduğu görülmüştür. Ek olarak, adenozin salınımını destekleyen prostaglandinin VLPO enjeksiyonlarından sonra NREM uykusu miktarlarının önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Holst ve ark., 2015; McKenna ve ark., 2017)..

Nitrik Oksit

Nitrik oksit üretimi, uyku yoksunluğu sırasında görüldüğü gibi, uyanıklık sırasında adenozin salınımını desteklemektedir. NO veya NO etkilerini taklit eden moleküllerin (NO donörleri) in vitro uygulanması, bazal ön beyin ve hipokampusta adenozin üretimini arttırdığı ve NO donörlerinin in vivo (intraserebral) bazal ön beyne enjeksiyonu, NREM uykusunu ve bazal ön beyin adenozin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, uyku homeostatı yükseldikçe, indüklenebilir NO seviyeleri artar, bu da hem bazal ön beyinde hem de ön kortekste adenozin salınımına yol açar, sırayla bazal ön beyin ve kortikal uyanıklık aktif nöronları baskılar (McKenna ve ark., 2017).

Sitokinler

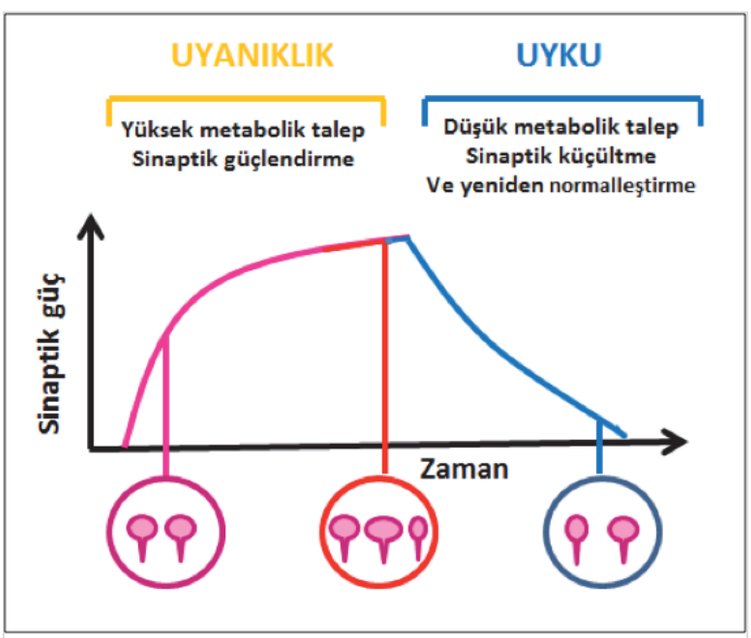
Sitokinler, bağışıklık cevapları ve uyku düzenlemesi dâhil olmak üzere hem patolojik hem de normal işlevleri düzenleyen humoral bağışıklık faktörleridir. En iyi çalışılmış sitokinler, proenflamatuar moleküller IL-1β ve TNF-α olmakla birlikte, birçok sitokin uykunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Proenflamatuar moleküller tipik olarak NREM uykusunu ve YDA'yı arttırırken, antienflamatuar moleküller bu tepkileri azaltmaktadır. Bu cevaplar, artan uyanıklık aktivitesi veya sitokinleri artıran patojenlere veya diğer ilgili moleküllere maruz kaldıktan sonra da gösterilmiştir.

Sitokinler, beyin de dâhil olmak üzere vücutta bulunur ve nöronlar, mikroglia, perivasküler makrofajlar ve astrositler başta olmak üzere birçok beyin hücresi tipi tarafından üretilmektedir. IL-1β ve TNF-α'nın plazma ve beyin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyeleri, uyku yoksunluğu veya spontane uyanma progresyonunda olduğu gibi uyku için homeostatik dürtü arttıkça yükselir. Bu sitokinlerden herhangi birinin uygulanması, hayvan çalışmalarında NREM uyku miktarlarını ve YDA'yı arttırır ve IL-1'in sistemik uygulaması da insanlarda uykuyu indüklemiştir.

Farelerde sitokin üretiminin engellenmesi veya IL-1 tip 1 veya TNF 55-kDa reseptörünün nakavt edilmesi, NREM uyku tepkilerini azaltmıştır. Bağışıklık hücreleri, nöronlar veya glia tarafından salınan hücre dışı ATP, pürin tip 2 reseptörüne etki ederek her iki sitokinin glial salınımını uyarır. Buna karşılık, bu sitokinler, adenozin ve nörotransmiterler tarafından düzenlenmelerine karşı artan hassasiyete izin vererek hücre zarı özelliklerini değiştirirler (McKenna ve ark., 2017).

SİNAPTİK HOMEOSTAZ

Tononi ve Cirelli, ilk kez 2003 yılında uyanıklık ve uyku sırasında sinaptik plastisitenin düzenlenmesi için "Sinaptik Homeostaz Hipotezi" (SHH) olarak bilinen bir mekanizma tanımlamışlardır (Şekil 2) (Tononi ve ark., 2003; Tononi ve ark., 2014; Rantamäki ve ark., 2020). Yakın zamanda ise, YDA'nın, SHH olarak öne sürülen kortikal sinaptik homeostazın meydana geldiği bir mekanizma sağladığını öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, uykunun, toplam sinaptik gücü kontrol altında tutmak için beynin ihtiyaç duyduğu temel bir süreç olduğu öne sürülmektedir. SHH, uyanık bir günün sonunda, birçok nöral devrenin sinaptik bağlantılarının, esas olarak sinaptik güçlenmenin aracılık ettiği, devam eden öğrenme nedeniyle sinaptik güçte bir artışa uğradığını öngörmektedir (Tononi ve ark., 2020).



Şekil 2. Sinaptik homeostaz hipotezi

Uyku, uyaranlara anında yanıt verme yeteneğimizi yitirerek çevreyle bağlantımızı kesmemizi gerektirmektedir. Neden her gün bu riski aldığımızı doğrulayan en az bir temel işlev olduğu ve bu işlevin de beynin çevrimdışı olmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu işlevin, öğrenmenin birçok beyin devresinde sinaptik güçte net bir artışa yol açmasından sonra sinaptik yükü yeniden normalleştirmek olduğunu öne sürülmektedir. Daha güçlü sinapslar, daha fazla enerji ve malzeme gerektirir ve doygunluğa eğilimlidir, bu da sinaptik yeniden normalizasyon ihtiyacını yaratmaktadır. Bu olmadan, sinaptik aktivite enerjik olarak çok pahalı hale gelir ve doygunluk yeni öğrenmeyi engeller (McKenna ve ark., 2017).

Yeniden normalleştirmenin, esas olarak, beynin çevreyle bağlantısının kesildiği ve sinirsel devrelerin, sistematik fakat özgün ihtiyacı karşılayan sinapsların seçiminin olduğu (sinaptik down selection) ve yeniden etkinleştirilebildiği uyku sırasında meydana geldiği varsayılmaktadır. Kısacası, SHH, uyku-uyanıklık plastisitesinin, kontrolsüz güçlenme, azalan sinyal-gürültü oranı ve doygunluk nedeniyle öğrenmenin bozulmasından kaçınmak için ödenmesi gereken bedel olduğunu varsaymaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sinaptik yeniden normalleşme ile ilgili değişikliklerin sadece kortekste sınırlı kalmadığını, hipokampusta da meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Uyku, muhtemelen SHH tarafından önerilen sinaptik yeniden normalizasyonun ötesinde çeşitli mekanizmalarda yer almaktadır. Gerçekten de, uyku genellikle bellek konsolidasyonu için önemli bir aşama olarak kabul edilmektedir. Örneğin, aktif konsolidasyon hipotezi, uyanma sırasında kodlanan bellek izlerinin uyku sırasında yeniden etkinleştirildiğini ve konsolide edildiğini öne sürmektedir (McKenna ve ark., 2017; Cirelli ve ark., 2021).

SHH, derin uyku sırasında sinaptik boyut küçültülmesinin, sinaptik gücün sürdürülebilir bir seviyede korunması için çok önemli olduğunu öne sürmektedir. Uyanıklık sırasında aşırı güçlenme ve uyarılabilirlik ile ilişkili metabolik maliyetleri önlerken, sonraki gün boyunca daha fazla sinaptik plastisitenin gerçekleşmesine izin vermektedir. Başka bir deyişle, "uyku beynin plastisite için ödediği bedeldir" (Tononi ve ark., 2014; Rantamäki ve ark., 2020).

SHH, uyanıklık sırasındaki sinaptik güçlenmenin, NREM uykusu sırasında YDU'nun homeostatik artışına bağlı olduğunu belirtmektedir. Bunun, EEG kayıtlarında 0,5-4 Hz yavaş dalga aktivitesi olarak ölçülebildiği ve kortikal sinapsların gücünü yansıtabildiği ileri sürülebilmektedir. Gerçekten de, bir motor öğrenme görevi, insanlarda görev performansındaki iyileşme ile birlikte verilen eylemi temsil eden kortikal alanda sonraki uyku sırasında YDA'nın homeostatik artışına yol açmaktadır (Tononi ve ark., 2020).

Ayrıca, eğitim sonrası uyku sırasında motor kortekste seçici YDA bozulması, sonraki motor performansını bozar, oysa YDA'nın kolaylaştırılması bildirimsel anıların konsolidasyonuna yardımcı olabilmektedir. YDU sırasında, kortikal ve talamik nöronlar, sırasıyla ateşleme ve sessiz olma eğilimi ile tanımlanan yukarı ve aşağı durumlar arasında salınım yapar. Bu yavaş ve senkronize ritmik aktivite, hipokampal keskin dalga dalgaları gibi diğer bazı nöral aktivite biçimleriyle birlikte uykuya bağlı sinaptik ihtiyacı karşılayan sinapsların seçiminin temeli olarak önerilmektedir (Wilckens ve ark., 2018).

YDU seyri boyunca, korteks, sinaptik gücün global ancak spesifik bir boyut küçültmesini üretmek için önerilen bir sinaptik yeniden normalizasyon sürecinden geçmektedir. Daha büyük ve en güçlü sinapsların, daha küçük ve daha az güçlenmiş sinapslarla karşılaştırıldığında ölçeklendirilmemiş kalma olasılığı daha yüksektir. Uyku sırasında en aktif olan sinaptik bağlantılar tercihen korunmaktadır (Cirelli ve ark., 2021).

SHH ile uyumlu olarak, çalışmalar uyku sırasında sinaps boyutunun ve sinaptik bölgelerdeki α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörlerinin sayısının azaldığını göstermiştir. Bu değişiklikler kortikal ateşleme hızlarında ve senkronizasyonda ve minyatür uyarıcı postsinaptik akımların (miniature excitatory postsynaptic currents, mEPSC) frekans ve genliğinde azalma ile birlikte meydana gelmektedir. Ayrıca, insanlarda transkraniyal manyetik uyarım (TMU) ile gelen uyarılmış tepkileri araştıran çalışmalar, uykudan sonra kortikal sinaptik plastisitenin geri kazanıldığını, ancak uyku yoksunluğunun ardından bozulduğunu göstermektedir (Rantamäki ve ark., 2020).

Uyanıklık, hayvan gezinirken ve çevresinden öğrenirken birçok sinapsın güçlendirilmesini içerir. Bu beyin mekanizmaları, enerji depoları kullanıldıkça artan metabolizma gerektirir. YDA sırasında, sinaptik güç aşağı doğru düzenlendiğinden ve enerji rezervleri geri yüklendiğinden, daha önce aktif olan sinapsları yeniden normalleştirerek sinaptik küçültme meydana gelir (Cirelli ve ark., 2021).

Uyku mRNA profilleri ile karşılaştırıldığında, uyandıktan hemen sonra öldürülen hayvanlarda, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*), nöronal aktivite ile düzenlenen pentraksin (neuronal activity regulated pentraxin, *NARP*) ve aktivite ile düzenlenen hücre iskeleti ile ilişkili protein (activity-regulated cytoskeleton-associated protein, *ARC*), sinaptik güçlendirmede rol oynayan bir dizi genin mRNA'sının artışı rapor edilmiştir. Uyku yoksunluğunun ardından prefrontal korteks kesitlerini analiz eden *'ex vivo'* araştırmalarda, piramidal nöronlarda mEPSC'lerde bir artış gösterilmiştir. Sirke sineğindeki (Drosophila) araştırmalar, sinekler uyanık tutulduğunda sinaptik boyutta ve güçte bir artış olduğunu ve uykunun ilerlemesine izin verildikçe sinapsların küçüldüğünü göstermiştir. Hayvanlarda kortikal kayıtlar ve insanlarda yüksek yoğunluklu EEG kayıtları, uyku ilerledikçe YDA'nın eğiminin ve genliğinin azaldığını ve bunun da sinaptik küçülmeyi yansıtabileceğini göstermiştir (Porkka-Heiskanen, 2013; McKenna ve ark., 2017).

SHH ile ilgili tüm araştırmaların çoğu, kortikal bölgelerdeki sinaptik güçlendirmeyi değerlendirmekle birlikte asendan retiküler aktive edici sistem gibi subkortikal devreleri değerlendirmemektedir. Yine sirkadiyen sıcaklık dalgalanmaları ve glukokortikoidler gibi uyku/uyanıklık döngüsü boyunca sinaptik güçlendirme üretebilecek alternatif mekanizmaların araştırılması gerekmektedir.

YAVAŞ DALGA OSİLASYONLARI

NREM uykusu oluşturabilen ana beyin alanları VLPO ve medyan preoptik alan (MnPO) olmak üzere hipotalamik bölgelerdir. Bu bölgelerin içerdiği nöronlar, tercihen NREM uykusu sırasında deşarj olur, uyanma sırasında ise neredeyse inaktiftir. GABAerjik nöromodülasyon yoluyla NREM uykusu oluşturan diğer beyin bölgeleri, bazal ön beyin (basal forebrain, BF) ve lateral hipotalamusun belirli bölgeleridir. *'Flip/Flop'* modeline göre; NREM uykusu sırasında VLPO, monoaminerjik uyarılma sistemlerine (tüberomamillar çekirdeğin [tuberomammillary nucleus, TMN] histaminerjik nöronları), pedinkülopontin tegmental çekirdeğin kolinerjik nöronlarına, lokus seruleusun (locus coeruleus, LC) monoaminerjik bağlantılarına ve dorsal rafe (DR) çekirdeğine (GABA ve galanin aracılığıyla) engelleyici sinyaller gönderir ve ayrıca lateral hipotalamusun hipokretinerjik (oreksinerjik) nöronlarını da baskılar. VLPO, NREM uykusu sırasında düşük deşarj olan uyarılma sistemlerinden karşılıklı bir engelleyici uzantılar alır. Uyanıklık sırasında tersi olaylar meydana gelir. Hipokretinerjik nöronlar, bu *'flip-flop'* modeli için bir dengeleyici görevi görür ve VLPO, hipokretin için reseptörler içermediğinden VLPO üzerinde dolaylı bir inhibitör etkiye sahiptir.Uyku iğcikleri ve yavaş dalgalar, NREM uykusu sıra–

sında meydana gelen iki ana salınım aktivitesidir. Yavaş dalgalar 1-4 Hz, yüksek genlikli salınımdır, bunlar esas olarak korteks içinde üretilir ve koordine edilirken, uyku iğcikleri 12-16 Hz'dir, talamik retiküler çekirdek tarafından başlatılan ve talamo-retiküler ve talamo-kortikal devreler tarafından düzenlenen artan ve azalan bir salınımdır (Schneider, 2020).

Derin uyku sırasında beyin aktivitesinin terminolojisiyle ilgili, muhtemelen değerlendirme metodolojisinin, analitik yaklaşımın ve araştırılan türlerin artan çeşitliliği nedeniyle farklı tanımlar birbirinin yerine kullanılmıştır. Bu tanımlar aşağıda özetlenmiştir (Timofeev ve ark., 2020):

Yavaş Salınım (YS) (salınımlar değil) veya Yavaş Ritim: Hücre içi, derinlik elektrotları veya uyuyan kedilerden ve insanlardan alınan kafa içi EEG ile ölçüldüğü gibi, aktif ve sessiz durumların değişiminden oluşan, periyodik bir süreç (Hz) olarak hücresel aktivite döngüleri, <1 Hz.

Yavaş Dalga (YD): Kafa derisi EEG'sinde bireysel negatif-pozitif dalga veya birkaç yüz milisaniye süren lokal alan potansiyeli (LAP) sapması. İnsan literatüründe yavaş salınım oluşturan bireysel yavaş dalgalara yavaş salınım denilmektedir. Hücre içi veya kafa içi EEG ile ölçülen tekrarlanan yavaş dalgalar, yavaş salınımın temelidir.

Delta Dalgaları veya Yavaş Dalga Aktivitesi: 0,5-4,5 Hz delta frekansında veya bu frekans içindeki alt kümelerde kafa derisi EEG'sinde veya kafa içi derinlik EEG'sinde (mV^2) dalga aktivitesidir. Uyku EEG güç yoğunluğu, genellikle insan kafa derisi EEG'sinde bu frekans aralığındaki spektral analizden ölçülür.

Yavaş salınımı tanımlayan nöronal sessizlik, uyarıcı nöronların yanı sıra inhibitör ara nöronlarla da ilgilidir. Yavaş salınım, öncelikle, beşinci katman nöronlarının büyük katılımıyla, talamokortikal girdinin yokluğunda meydana gelebileceği kortikal ağlarda üretilmektedir. Bununla birlikte, doğal koşullarda, talamik girdiler, yukarı yönde kortikal yavaş salınımın oluşmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Yavaş dalgalar, NREM uykusu sırasında EEG'nin en belirgin özelliğini temsil eder ve uyku yoğunluğunu yansıtmaktadır. Yavaş dalga aktivitesi (0,7-4,5 Hz), uyku yoğunluğunun iyi bilinen bir belirtecidir ve NREM uykusunda uyku homeostazının bir göstergesi olarak hizmet etmektedir. Uyku başlangıcındaki YDA seviyesi, önceki uyku ve uyanıklık süresine göre belirlenmektedir (Achermann ve ark., 2010; Bandarabadi ve ark., 2020). YDA, yaş ile birlikte azalmaktadır. Yaşa bağlı bu azalma, prefrontal korteks alanında ve ilk NREM uyku döngülerinde belirgin olarak gözlenmektedir (Taillard ve ark. 2021).

NREM uyku EEG'sindeki YS, depolarize yukarı durumlar ve hiperpolarize aşağı durumlar arasında değişen kortikal nöronların yavaş membran potansiyeli dalgalanmalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, YS'nin uyku iğcikleri ve delta dalgaları gibi diğer uyku ritimlerinin zamansal organizasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. YDA ve YS'nin ayrışabilmesi mümkündür. Düşük delta (<1 Hz) aralığındaki gücün sadece kısmen homeostatik davranış gösterdiğine dair bulgular vardır. Özellikle <2 Hz güç, birinci NREM uyku epizodundan ikinci NREM uyku epizoduna kadar düşüş göstermemekte ve uyku yoksunluğundan sonra artmamaktadır (Achermann ve ark., 2010).

YS, talamusu içeren subkortikal yapılar tarafından kontrol edilir. Yaklaşık %80 YS ve kafa derisinden kaydedilen YD lokal iken, yaklaşık %20'si global görünmektedir. Kafa derisinden kaydedilen YD, karmaşık modellerde kortikal yüzey boyunca yayılmaktadır. Erişkinlerde çoğunlukla frontal korteksten, küçük çocuklarda ise santro-parietal bölgelerden köken almaktadırlar. Uyku sırasındaki YS, korteks boyunca aynı anda meydana gelmez; tipik olarak önce önde görünürler ve arkaya doğru ilerlerler (Timofeev ve ark., 2017; Timofeev ve ark., 2020). Yayılma kalıpları gece boyunca dinamiklerden geçmektedir. YS ve YS dinamiklerinin altında yatan nöronal organizasyon, uyanıklık durumlarına ve bilinç derecelerine bağlı ortaya çıkmaktadır. YSyayılımının kafa içi derinlik kayıtları, neokorteksten parahipokampal girusa, entorhinal kortekse ve hipokampusa kadar çeşitli yolları belgelere dayandırılmıştır. Birçok YS bu tür kortikal yolları takip ederken, diğer birçok YS lokal olarak meydana gelmektedir. Bu nedenle, farklı bilgi işleme türleri, özellikle kortikal kaynak ve yol ile ilgili olarak farklı YS model türlerine karşılık gelebilmektedir. Gerçekten de, belirli bir kortikal alan üzerindeki YS aktivitesi, o alana bağlı olarak önceki öğrenmeyi yansıtabilir. YS, YDU'nun ayırt edici özelliğidir. Hem düşük frekanslı EEG gücü hem de YDU süresinin, özellikle bildirimsel bellek için, uykuya göre bellek gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. YS, YS'yi sürüklemek için transkraniyal doğru akım uyarımı veya işitsel uyarı kullanan çalışmalarda konsolidasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, YS artışı, gözlemlenen bellek iyileştirmelerinin yokluğunda da meydana gelebilmektedir. Literatürdeki farklılıklardan dolayı, geliştirilmiş bellek ölçümleri veya daha güçlü deneysel tasarımlar içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, mevcut sonuçlar, YS'nin uyku sırasında anıları güçlendirmek için bir harekete geçirici mekanizma olarak işlev gördüğü fikrini önemli ölçüde desteklemektedir (Achermann ve ark., 2010; Menicucci ve ark., 2020; Dehnavi ve ark., 2021; Timofeev ve ark., 2020).

Sonuç olarak, izole edilmiş YD ve YS'nin işlevi belirsizliğini korumaktadır. Tamamen nöronal aktiviteyi yansıtabilme, nöronal bağlantıları değiştirme, ağ bağlantısını etkileme ve bilişsel ve hafıza süreçlerini sürdürme, nükleer yapıların ve karmaşık bilişin evrimsel ayrıntılarıyla bağlantılı olma ve gelişmekte olan beynin modifikasyon süreçlerini aktif olarak iletme gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir (Timofeev ve ark., 2020).

KAYNAKLAR

- *Achermann P, Bersagliere A. Sleep homeostasis and slow oscillations in the human sleep. EEG Proceed biosignal. 2010;14-16.*
- *Allada R, Cirelli C, Sehgal A. Molecular mechanisms of sleep Homeostasis in Flies and Mammals. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9:a027730.*
- *Bandarabadi M, Vassalli A, Tafti M. Sleep as a default state of cortical and subcortical networks. Curr Opin Physiol. 2020;15:60-67.*
- *Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1:195-204.*
- *Cirelli C, Tononi G. The why and how of sleep-dependent synaptic down-selection. Semin Cell Dev Biol. 2021;S1084-9521(21)00031-8.*
- *Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2018;5:68-77.*
- *Dehnavi F, Koo-Poeggel PC, Ghorbani M, Marshall L. Spontaneous slow oscillation - slow spindle features predict induced overnight memory retention. Sleep. 2021; [Epub ahead of print].*
- *Frank MG. Astroglial regulation of sleep homeostasis. Curr Opin Neurobiol. 2013;23:812-818.*
- *Frank MG. Challenging sleep homeostasis. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2021;10:100060.*
- *Falup-Pecurariu C, Diaconu Ş, Ţînţ D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). Exp Ther Med. 2021;21:272.*
- *Gobbo D, Scheller A, Kirchhoff F. From Physiology to Pathology of Cortico-Thalamo-Cortical Oscillations: Astroglia as a Target for Further Research. Front Neurol. 2021;12:661408.*
- *Holst SC, Landolt GP. Sleep Homeostasis, Metabolism, and Adenosine. Curr Sleep Medicine Rep. 2015;1:27-37.*
- *Libretti S, Puckett Y. Physiology, Homeostasis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*

- *McKenna JT, Zielinski MR, McCarley RW. Neurobiology of REM Sleep, NREM Sleep Homeostasis, and Gamma Band Oscillations S. Chokroverty (ed.), Sleep Disorders Medicine, DOI 10.1007/978-1-4939-6578-6-5 Springer Science+Business Media New York; 2017.*
- *Menicucci D, Piarulli A, Laurino M, Zaccaro A, Agrimi J, Gemignani A. Sleep slow oscillations favour local cortical plasticity underlying the consolidation of reinforced procedural learning in human sleep J Sleep Res. 2020;29:e13117.*
- *Porkka-Heiskanen T. Sleep homeostasis. Curr Opin Neurobiol. 2013;23:799-805.*
- *Rantamäki T, Kohtala S. Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects. Pharmacol Rev. 2020;72:439-465.*
- *Schneider L. Neurobiology and neuroprotective benefits of sleep. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:848-870.*
- *Sher S, Green A, Khatib S, Dagan Y. The Possible Role of Endozepines in Sleep Regulation and Biomarker of Process S of the Borbély Sleep Model. Chronobiol Int. 2021;38:122-128.*
- *Taillard J, Gronfier C, Bioulac S, Philip P, Sagaspe P. Sleep in Normal Aging, Homeostatic and Circadian Regulation and Vulnerability to Sleep Deprivation. Brain Sci. 2021;29;11:1003.*
- *Timofeev I, Chauvette S. Sleep slow oscillation and plasticity. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:116-126.*
- *Timofeev I, Schoch SF, LeBourgeois MK, Huber R, Riedner BA, Kurth S. Spatio-temporal properties of sleep slow waves and implications for development. Curr Opin Physiol. 2020;15:172-182.*
- *Tononi G, Cirelli C . Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Brain Res Bull. 2003;62:143-150.*
- *Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. Neuron. 2014;81:12-34.*
- *Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic down-selection. Eur J Neurosci. 2020;51:413-421.*
- *Wilckens KA, Ferrarelli F, Walker MP, Buysse DJ. Slow-Wave Activity Enhancement to Improve Cognition. Trends Neurosci. 2018;41:470-482.*

BÖLÜM 5
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0005

Uykunun Filogenezi

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

GİRİŞ

Dünyanın var olması ile birlikte insanlıktan da önce ismi bilinmeyen birçok canlı türü var olmuştur. Bunlar milyonlarca yıl içinde evrimleşerek, bazıları soyları tükenerek, günümüze kadar farklı türler olarak gelinmiştir. Evrim süreçleri içinde uykunun filogenetiğine bakılacak olursa, çok farklı sonuçlara varılacağı aşikârdır. Bu farklılıklar, canlıların türlerindeki farklılıkların yanında, bunların atalarının nesli tükenmesi nedeniyle net bilgilere ulaşılamamasından kaynaklanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Uyku tüm canlıların fizyolojik ortak bir özelliğidir. Uykunun tarihine bakıldığında, uykunun ortak atası olması ve bunun evrimleşerek torunlarına aktarıldığı görülür; evrimsel biyolojide "sinapomorfi" denilen bu terimi açıklamak gerekir. Sinapomorfi, canlılar arasında ortak ata tarafından torunlarına aktarılan genetik olabileceği gibi fiziksel özellikleri tanımlar. Bir kuşun, balığın, aslanın, solucanın ve insanın yaşamını idame edebilmesi için farklı karakterde de olsa uyuması gerekmektedir. Uykunun bu farklılıkları yaşadığı ortam (hava, su, kara), çevresel farklılıklar (sıcak, soğuk, nem), ışığa maruziyet (karanlık, aydınlık) gibi durumlarda evrimleşmiştir. Her canlıda farklı türde uyuma ihtiyaçları ve uykunun farklı döngüleri görülmektedir (Allada ve ark., 2008).

Uyku tüm canlılarda verimsiz olarak görülmüş, hatta insanlar aktif olmadığı düşünülen bu durumu kısaltmak amaçlı yıllardır birçok çalışma yapmıştır. Ancak atalardan bu yana hâlâ uyumaya devam edilmektedir. Evrim neden bu durumu korumuştur? Canlılar âlemine bakılacak olursa uyku, hareketsizlik, uyuşukluk, aktif olmayan durum diye tanımlanabilir. Aslında bu durum canlının avlanılmasını ve yaralanmasını azaltır ve vücut enerji tüketimini azaltarak varlığını korumasını sağlar. Bazı yorumlarda canlıların hareketsiz olmasının avlanma riskini arttıracağından bahsedilir ama çoğu canlı genellikle yeraltında, ağaçlarda veya gruplar halinde iken uyumayı tercih ederler. Büyük otoburların, yırtıcı kedigillerin ve ayıların kendilerini koruma olasılığı fazla olduğundan daha fazla uyudukları tahmin edilmektedir (Siegel ve ark., 2008).

UYKU NASIL EVRİMLEŞTİR?

Hayvanlarda hareketsizlik dönemi olarak adlandırılan uyku evrimleşirken dünyanın değişimlerinden etkilenmiştir. Çevre şartlarının değişimi ile varlığını sürdürebilmek amacıyla canlılar "tahmine dayalı uyuma" (predictive dormancy) şeklinde evrimleşmiştir. Tahmine dayalı uyuma olarak öngörülen bu tanımlama da, bir organizma olumsuz koşulların başlangıcından önce hareketsiz bir aşamayı tercih ederek yaşamsal faaliyetlerin devamlılığını sağlar. Başka türlerde "sonuca dayalı uyuma" (consequental dormancy) olarak uykuyu tercih etmişlerdir. Olumsuz koşullar ortaya çıktıktan sonra organizmalar hareketsiz bir aşamaya girdiğinde uyuşma ve ardından uyku hali meydana gelir. Bu genellikle öngörülemeyen iklime sahip bölgelerde bulunur (Siegel ve ark., 2009).

Bitki âleminde tohumlar genellikle doğru mevsim, ısı, nem ve pH koşulları mevcut olana kadar uykuda kalır. Bunun en nadir örneği 1300 yıllık uykudan sonra sağlıklı ağaç üreten lotus tohumudur (Shen-Miller ve ark., 2002). Yakın zamanlarda 2000 yıllık bir palmiye tohumundan fidan üretildiği bildirilmiştir. Yaprak döken ağaçların ve bitkilerin çoğu fotosentezi durdukları mevsimsel uyku dönemlerine sahiptir. Parazitler bağışıklık sisteminin tehlikeye girdiği dönemlerde ortaya çıkarak bir canlının dokularında yıllarca uykuda kalabilir (Di Cristina ve ark., 2008).

Uyku uyarlanabilir bir durum olarak nesilden nesile aktarılmıştır. Çoğu canlılar gece uykusu denilen noktürnal uykuyu, bir kısmı gündüz uykusu denilen diürnal uykuyu tercih edebilmektedirler. Beyin ve vücut metabolizmasının azaltılarak verimliliğin arttırılmasının yanı sıra, bitkilerde ve ektotermik organizmalardaki hareketsizlik durumları ve bazı memeliler ile kuşlarda görülen kış uykusu ve uyuşukluk, neslin devamı için bebeklerine bakmak, tehlike oluşturan diğer canlılardan korumak ve çevresel değişikliklere yanıt vermek amacıyla uyku evrimleşebilir. Mevsimsel olarak donan veya kuruyan göllerde yaşayan sürüngenler ve ambifiler ile soğuk veya aşırı sıcak dönemlerde yaşayan yılanlar, uyku dönemlerini çevre ısısının azaldığı dönemleri tercih ederler (Krohmer ve ark., 2002).

Gündüz ve gece görülen hava sıcaklığındaki aşırı farklılıklarda canlının vücut sıcaklığı değişir ve metabolizma aşırı yavaşlayarak canlı derin uyku hali olan *'torpor'* uykusuna girebilir. Kış uykusunun farklı bir formu olan *'torpor'* uykusu, kış uykusuna göre daha hafif bir uyku dönemini ifade eder. Bu durum, çöl faresi, fil, timsah, kaplumbağa, sinekkuşu gibi çok farklı türlerdeki canlılarda görülebilir. Memeli sınıfında uzun mesafelere göç edemeyen küçük canlılar soğuk ortamlarda kış uykusunu tercih ederler. Bazı yarasalar, birçok kemirgen türü, keseli hayvanlar ve böcekçiller kış uykusu dönemine girerler. Kış uykusunda hayvanların uyandırılması oldukça zordur ve dakikalar sürebilir (Shen-Miller ve ark., 2002). Endotermi (uygun vücut sıcaklığını korumak için kendi ısısını üretme gerekliliği), evrim süreciyle beraber özellikle memelilerde çevre şartlarının değişmesi ve uyum sağlayabilmek için gelişmiştir. Böylelikle sıcakkanlı canlılarda uyku süreci farklı bir evrim göstermiştir.

İnsanların uyku evriminde bebek ve çocuklar çevrenin uyaranlarına karşı daha az duyarlı iken, özellikle ebeveynler başta olmak üzere daha erişkinlerde gelecek nesli koruma adına uykuda uyarılabilirlik artmıştır (Nafzinger ve ark., 2006). İnsomnili hastalar gece az uyumalarına rağmen ertesi gün uykululuk hissetmeyebilir ve bu durum obstrüktif uyku apne sendromu veya daha farklı uyku bozukluğuna sahip insanlardaki uykusuzluktan çok farklı olabilir. Göç etmesi gerekli bazı kuş türleri günlerce uyumadan sürekli uçarak göç eylemini tamamlarlar. Belki de insomnili hastalarda belli zamanlarda ortaya çıkan uykusuzluk, uyku evriminin insanlardaki bölümünün bir parçası olabilir. Hipersomnolans hastalarının bir kısmı, uzun süre uyumayı tercih eden koala gibi birçok tür gibi ya da tekrarlayıcı hipersomni olan hastaların kış uykusunu tercih eden canlılar gibi uyku evriminin insan üzerindeki etkileri olabilir (Kryger ve ark., 2011).

Uyku veya uykuya benzer davranışların araştırılmasında hayvanların çeşitliliğinden yararlanmak, muhtemel kökenleri ve işlevsel önemi hakkında öngörü sağlayacaktır. Farklı evrim aşamalarının temsilcileri, uykunun hangi aşamada evrimleştiğini ve hayatta kalmak için değişimin nasıl olduğunu gösterebilir. Özellikle bu

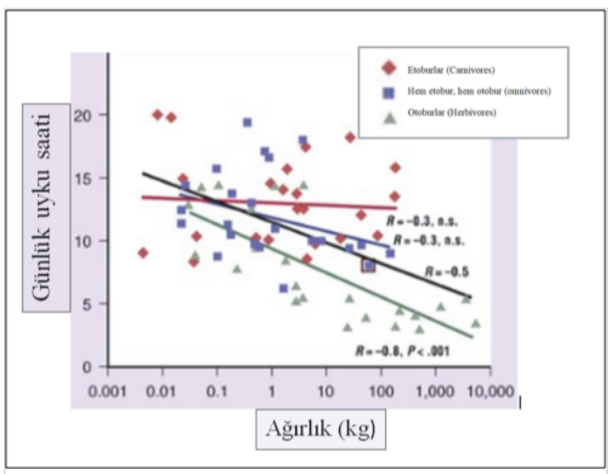
aşamada, sürüngenler, amfibiler, belli yüksek omurgalılarda (örneğin memeliler ve kuşlar) uykunun varlığına ve evrelerine odaklanılarak çalışmalar yapılmıştır.

Memelilerde uyku yoksunluğundan sonra tipik olarak telafi edici bir düzenleme görülür ve bu olay uykunun homeostatik düzenlemenin temel bir özelliği olarak belirlenmiştir. Uykuyu anlamada kullanılan modeller, metabolizma ve beyinde oluşan fizyolojik değişiklikler, vücut ısı değişkenliği uyumu, uyku yoksunluğu ve uyku benzeri davranışlara bakılarak değerlendirilmiştir.

Evrim Sürecinde Uyku Sürelerinin Analizi

Uyku analizi çalışmaları 5000'den fazla memeli türleri içinden 60 memeli türü üzerinden yapılmıştır. Bu memeli türleri de çoğunlukla laboratuvar ortamında canlılığını sürdürebilecek memeliler olacak şekilde seçilmiştir. Bunların hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) ve REM olmayan (non-REM, NREM) uykuları belirlenirken, çevresel ortamlarda yapay sıcaklık ve ışık döngüleri ile belli yiyeceklerin verilmesiyle sağlanmıştır. Bu yüzden çalışmalar doğal olmayan koşullarda yapılmıştır. Ancak son zamanlarda doğal ortamlarda yapılan dijital poligrafik uyku cihazları ile kısıtlı çalışmalar da bulunmaktadır (Rattenborg ve ark., 2008).

Otoburlar (otçul), etoburlar (etçil) ve omnivorlarda (hepçil; hem otobur, hem etobur) yapılan bir çalışmada, otoburların vücut kitlesi ile uyku sürelerinin ters orantılı olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca etoburların omnivorlar ve otoburdan daha fazla uyuduğu gözlenmiştir (Şekil 1) (Siegel, 2005).



Şekil 1. Otoburlar (Herbivores), etoburlar (Carnivores) ve hem etobur, hem otobur (omnivores)'larda vücut kütlesi ile uyku sürelerinin değerlendirilmesi. Etoburlar kırmızı çizgi ile, omnivorlar mavi çizgi ile ve otoburlar yeşil çizgi ile gösterilmiştir; Jerome M. Siegel 'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005]).

Çoğu çalışmalarda uyku süresi için ana belirleyici durumun uyku yoksunluğuyla beraber canlıda stres durumu oluşması olduğu gösterilmiştir; hipokampal yapılar ile beraber subkortikal nöronal sistem aktivitesinde azalmanın olduğu, neokortikal yapılarda ise etkilenmenin olmadığı gözlenmiştir. Sonuçta canlının ne kadar metabolizması yüksek ise stres oranı artmakta ve uyku süresinde uzamayla sonuçlanmaktadır (Ramanathan ve ark., 2002).

Canlı türlerinin %4'ünde beyin ağırlığı ile REM uykusu arasında negatif korelasyon olduğu, toplam uyku süresi ile ilgili olmadığı görülmüştür (Şekil 2) (Siegel, 2005). Canlılar arasındaki uyku döngüsü sürelerinin %80 varyasyon gösterdiği farelerde yaklaşık 10 dakika, insanlarda 90 dakika ve fillerde iki saat süren uyku döngüleri bulunmaktadır. İnsanlarda olduğu gibi hayvan türlerinde de yeni doğan hayvanlarda REM süresinin uzun, erişkin hayvanlarda ise daha kısa REM uykusuna sahip olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada, uyurken tek hemisferini kullanan yunus ve memeli denizayısı türlerinde, insanlardan daha büyük beyne sahip olmalarına rağmen, REM uykularının çok az olduğunu ya da hiç olmadığını, küçük bir beyni olan ornitorenk canlısında ise REM uykusunun çok fazla olduğunu belirtmişlerdir (Siegel, 2005).

Benzer genetik, anatomik ve bilişsel yetenekleri olan canlılarda farklı uyku parametreleri olabileceği gibi, uzaktan akraba olan ve farklı fizyolojik işlevlerine sahip canlılarda benzer uyku yapısı olabileceği görülmüştür (Allada ve ark., 2008).

Hem toplam uyku hem de REM uykusu yoksunluğu, REM uykusunda telafi edici bir artışa sebep olur. REM uykusu elektrofizyolojik çalışmalarda teta aktivitesi olarak yorumlanır; tavşan ve sıçanlarda 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra EEG'deki teta aktivitesinin arttığı ve sonraki telafi edici dönemlerinde ise kademeli azaldığı görülmüştür (Tobler ve ark., 1990).Sıçanlarda, suprakiazmatik çekirdek (suprachiasmatic nucleus, SCN) lezyonu yapıldıktan sonra 24 saatlik uyku yoksunluğunu telafi etmek için hem NREM hem REM uyku miktarı arttığı gözlenmiştir (Trachsel ve ark., 1992).

Evrim Sürecinde Uykunun Fizyolojik Çeşitliliği

Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğu meyve sineği olarak adlandırılan *'Drosophila melonogostar'*da yapılmıştır. Drosofili beyni omurgalı beynine benzemez. Burada uykuyu düzenleyen önemli bir madde olan oktopamin, memelilerde yoktur. Memelilerde uykuyu düzenleyen hipokretin de Drosofilide yoktur. Drosofilide REM uykusuna benzer bir durumun olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (Cirelli ve ark., 2005).

Uykunun fizyolojisi ve nörokraniyumdaki farklılıkları memeli türleri içinde de tespit edilmiştir. İnsanların derin uykuda büyüme hormon salgılandığı ve derin uykunun gözlenmediği çocuklarda boy kısalığı görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte köpeklerde ve farelerde büyüme hormon salınımı uyanıklık döneminde ortaya çıkmaktadır (Bergmann ve ark., 1987; Takahashi ve ark., 1981). Melatonin salınımı gündüz uyanık, gece uyuyan canlılarda uykuda salınırken, gece uyanık olan canlılarda ise uyanıklık esnasında en yüksek düzeyde salınır (Schwimmer ve ark., 2010).

Parietal ve diğer bazı kortikal bölgelerin lezyonlarında REM uykusu devam etmekte, ama rüya görme olmamaktadır (Solms, 2000). İnsanlarda altı yaş öncesinde kortikal yapılar gelişimini tamamlamadığından, bu yaş grubundakiler, REM uykusu olmasına rağmen rüyalara sahip olamamaktadırlar. Diğer memeliler rüyalara sahip midir? Bu soru, bilim insanlarını bir başka tartışma ve araştırma alanlarına yönlendirmektedir.

FARKLI CANLILARDA UYKUYA BAKIŞ

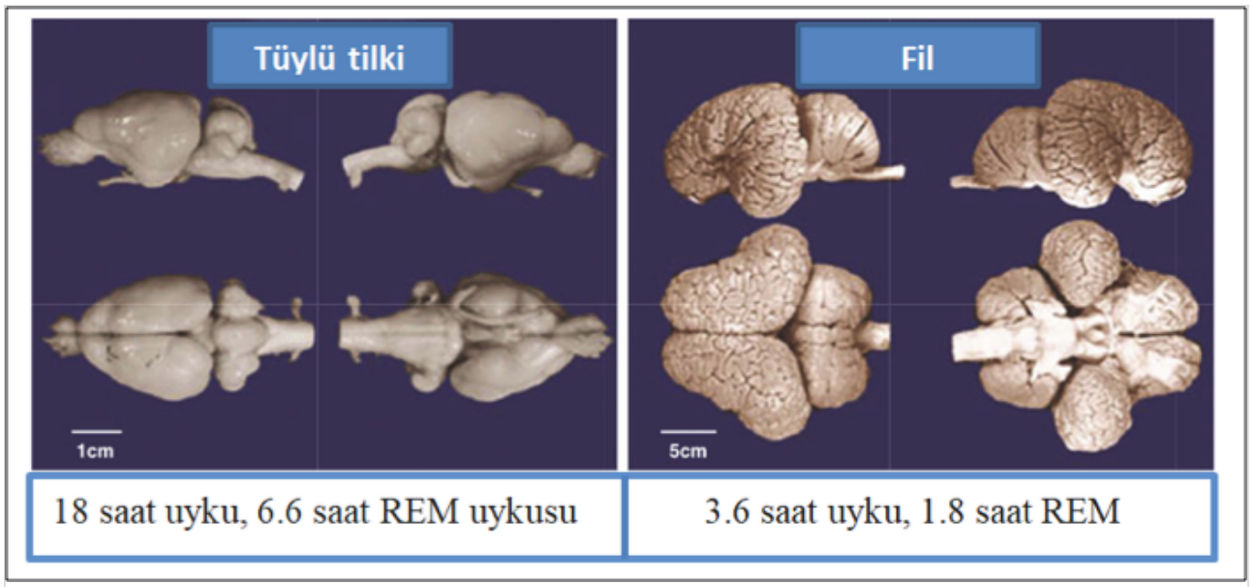
Evrim sürecine göre basitten daha karmaşık yapıya sahip canlılar, omurgasızlar (intervertebrates), omurgalılar ve memeliler alt başlıkları altında uyku özelliklerine göre incelenebilir.

Omurgasızlarda Uyku

Omurgalı hayvanlar ve memelilerden daha basit modellerle uyku incelemelerine başlanılmıştır. Drosofilideki birçok genin insan ve farelerde homolog karşılığının olması, uyku düzenleyici mekanizmaların genetik temelli deneysel modelde oluşturulmasını sağlamıştır. Drosofilide uykuyu düzenleyen genlerin tanımlanmasıyla, bu canlının evrimleşme basamağında rol oynadığı belirtilmiştir.

Hamam böcekleri ve eklembacaklılardan olan akrepler üzerinde yapılan çalışmalarda, davranışsal uyku yoksunluğu sonrası uykuya benzer davranış sürelerinin arttığı görülmüştür. Akrepler–

de 12 saatlik dinlenmeden yoksun bırakma sonrası başlangıçta bir aktivite artışı ve sonrasında artmış bir dinlenme durumu gözlenmiştir (Tobler ve ark., 1988; Huber ve ark., 2004). Sineklerin uykuya ulaşmasının engellenmesi ve sonrasında uyarılma eşiğinin azalarak dinlenme artışının özellikle dişi cinsiyette daha belirgin olduğu görülmüştür (Cirelli, 2005). Mürekkep balığı üzerinde 12 saatlik titreşim ile uyku engellenmiş ve sonrasında uykuya benzer davranışlarda artış gözlenmiştir (Brown ve ark., 2006).



Şekil 2. Uyku miktarı, aşağıdaki iki örnekte gösterildiği gibi, serebral korteksin göreceli boyutuyla veya ensefalizasyon derecesiyle orantılı değildir (Jerome M. Siegel 'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005]).

Memeli Olmayan Omurgalılarda Uyku

Kuşlar

Kuşlar belki de homeotermik (dışarıdan etkilenmeden sabit iç vücut sıcaklığı sağlayabilme) oldukları için memelilerinkine benzeyen NREM-REM uykusuna sahiptirler ve uyku yoksunluğu yapıldığında telafi etme davranışlarını gösterirler. Kuşlardaki elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG) ve elektrookülografi (EOG) kayıtlı çalışmalarda NREM ve REM uykusu bulunduğu, ancak REM uyku süresinin çok kısa olduğu ve REM uykusunda beklenen atonin olmadığı gösterilmiştir. Yine de belli kuş türlerinde bu çalışmalar yapılmış olup, tam bir genelleme yapılmamalıdır. Pek çok kuşun farklı göz kırpma sayılarına sahip olduğu, bazı türlerde de karşı hemisferde eş zamanlı uyanıklık EEG aktivitesi fark edilmiştir (Rattenborg ve ark., 2001). Barbary güvercinlerinde üç ile 36 saatlik uyku yoksunluğundan sonra göz kırpma sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. Kuşların kapalı gözle uyuduğu gözlenmiştir. Güvercin ve yeşilbaşlı ördeklerdeki EEG kayıtlarında uyku sırasında kısa süreli EEG asimetrisi izlenmiş ve bu durum yunuslardaki tek hemisferik uykuyu andırmıştır (Lendrem, 1984). Göç döneminde kuşların az olan uyku sürelerinin daha da azaldığı ve belli dönemlerde hiç uyumadıkları dahi gözlenmiştir (Rattenborg ve ark., 2004). Kuşların memelilerde görülen fizyolojik REM uykusuna benzer uykuları olup, toplam uyku süreleri daha kısadır (Roth ve ark., 2006).

Sürüngenler

Sürüngenlerin uyku EEG'si memelilerden birçok yönüyle farklıdır. EEG'de yavaş dalga aktivitesi yerine sivri karakterde beyin dalgaları görülmektedir. Kaplumbağalarda uyku yoksunluğu sonrası artan uyku miktarı gözlemlenmiştir. İguanalarda yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğunun son zamanlarında kas tonusu kaybının olması, artan uyku ihtiyacı olarak değerlendirilmiştir (Kryger ve ark., 2011).

Amfibiler ve Balıklar

Balık ve amfibilerde yapılan uyku çalışmaları daha çok uyku davranışı üzerine yapılmış olup, kısıtlı çalışmalardır. Sazan ve levrek ile yapılan, karanlık dönemde altı ile 12 saatlik ışık maruziyeti sonrasında, balıkların uzun süre dinlenme durumunda kaldıkları ve uyku ihtiyacını gidermeye çalıştıkları belirtilmiştir (Tobler ve ark., 1985). Balıklarda homeostatik mekanizmaların ışık üzerinden uykuya etki edebileceği belirtilmiştir. Zebra balığının genetik haritasının var olması nedeniyle bu türde uyku çalışmaları yapılmıştır. Larvalar istirahatten yoksun bırakıldıktan sonra, yetişkinlerde ise elektriksel uyarım ile uyku yoksunluğundan sonra artmış istirahat hali gözlenmiştir (Zhdanova ve ark., 2001). Zebra balığında yaşlanma sürecinde *BMAL-1*ve *PER-1* genlerinde ekspresyon artışı olduğu gösterilmiştir (Tobler ve ark., 1997).

Memelilerde Uyku

Memeliler tek delikliler (monotrem), keseli hayvanlar ve plasentalılar olarak üç sınıfa ayrılabilir. Fosil ve genetik kanıtlarda tek deliklilerin yaklaşık 150 milyon yıl önce ornitorenk benzeri bir atadan türediğini göstermektedir. Filogenetik tarih, REM uykusunun keseli hayvanlarda ve plasentalılarda evrimleştiğine dair bilgiler vermiştir (Warren ve ark., 2008).

Ren Geyiği

Geviş getiren hayvanlar olup, sirkadiyen ritme sahiptirler. İki farklı cinsten ren geyiği ile yapılan çalışmada, melatoninin sirkadiyen ritminin olduğu ve yazın, kışın olduğundan %22 ile %43 oranında daha fazla salgılandığı bildirilmiştir (Van Oort ve ark., 2007).

Deniz Memelilerinde Uyku (Yunus ve Balinalar)

REM uykusu tüm kara hayvanlarında mevcuttur. Ancak bazı deniz memelilerinde durum farklıdır. Bu hayvanlar iki saat veya daha uzun süre sadece tek hemisferden oluşan yavaş dalga EEG aktivitesi oluşturabilirler. Yavaş dalgalarla beyin hemisferlerinin

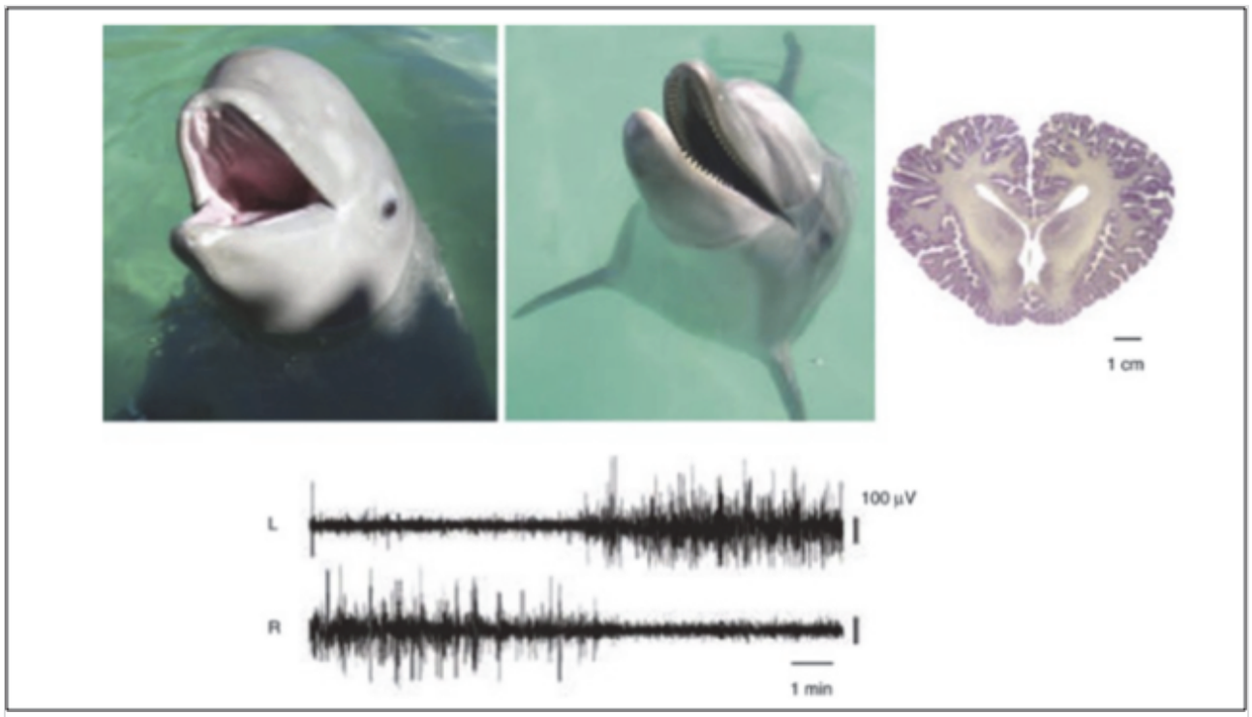
karşı tarafında göz kapalıdır. Asla her iki hemisferde eş zamanlı uyku aktivitesi oluşturmazlar (Şekil 3) (Lyamin ve ark., 2004; Siegel, 2005).

Kürklü Fok Balığı

Karada kürklü foklar genellikle memeliler gibi uyurlar, iki yanlı EEG senkronizasyonu ve REM uykusu vardır. Bununla birlikte su içindeyken tipik olarak asimetrik yavaş dalga uykusu gösterirler; bir hemisferde uykuya benzer EEG aktivitesi varken, diğer hemisferde uyanıklık benzeri EEG aktivitesi bulunur (Kryger ve ark., 2011).

Memelilerde Uyku Filogenetiği

Memelilerde uyku homeostazının ayırt edici özellikleri NREM uyku süresi, konsolidasyonu (kısa uyanıklıklar, NREM-REM uyku süreleri) ve delta aktivite içeren yavaş dalga EEG'sinin elektrofizyolojik özellikleri ile gösterilebilir. Uyum sürecinde SCN tarafından uygulanan kısıtlamalarla toplam uyku süresinde artış sağlanabilir. Çoğu hayvan için yanlış sirkadiyen fazda uzun süre uykuya dalmak uyumsuzluk yaratır ve yaşamla bağdaşmaz. Genel olarak uyku eksikliğinin telafisi toplam uykudaki küçük bir artışla gerçekleşir.



Şekil 3. Deniz memelisi yunustan beyin kesiti ve uyku sırasında çekilen EEG'de tek hemisferik yavaş dalga uykusu (Jerome M. Siegel 'den yazılı izin alınmıştır [Nature, 2005]).

Kemirgenlerden tavşan, çeşitli fare ve sıçanlarda NREM ve REM uykusu kısıtlamasından sonra davranışsal olarak iyileşme uykusunda yavaş dalga uykunun artışı dikkati çeker (Stephenson ve ark., 2015). Kemirgenlerde yaşlanma süreciyle birlikte faz değişim kayıpları gösterilmiş ve farklı gen ekspresyonları olduğu gözlenmiştir (Franken ve ark., 2001). Fare ve yer sincaplarda uzamış uyku süresiyle orantılı olarak NREM uykusundaki yavaş dalga süresinin arttığı gözlenmiştir (Huber ve ark., 2000). Östrojen eksikliği olan farelerde 24 saatlik uyku-uyanıklık genliğinin normal farelere göre daha düşük olduğu ve yavaş dalga içeren delta aktivitelerinin azaldığı görülmüştür (Vyazovskiy ve ark., 2006).

Otçullar başlığı altında inekler, atlar, geviş getirenler ve geviş getirmeyenler yer alır. İneklerde iki ile dört hafta boyunca 14 ile 22 saat arasında, özellikle REM uykusu yoksunluğundan sonra, hem NREM hem de REM uykusunun kademeli artarak uyum sağladığı görülmüştür. Benzer şekilde, 48 saat uykusuz kalan eşeğin uyku süresini arttırarak uykusunu düzenlediğini gösteren araştırmalar mevcuttur (Kryger ve ark., 2011).

Birçok memeli farklı nedenlerle ortaya çıkan uyku kayıplarını telafi etme yeteneği geliştirmiştir. Yine kuşlarda, sürüngenlerde, balıklarda ve bazı omurgasızlarda benzer sonuçlar gözlenmiştir. En önemlisi Drosofilide dinlenme yoksunluğundan sonra istirahat döneminde homeostatik telafisi ve etkilerin genetik düzeyde rol oynadığı gösterilmiştir (Cirelli ve ark., 2005).

Doğal ortamlarda hayvanların normal uyku veya istirahat dönemlerini engelleyebilecek birçok olumsuz durumlar mevcuttur. Bu yüzden birçok canlı, uykuyu yoğunlaştırarak, sirkadiyen dinlenme-aktivite ritmini kısıtlayarak uyku kaybını telafi edebilmektedirler.

Memelilerde ve kuşlarda daha karmaşık tanımlanan uyku, alt omurgalılarda ve omurgasızlarda daha basit tanımlanabilir. Ama önemli olan ortak yönleri, uykunun sadece sirkadiyen dinlenme-aktivite ritminin bir fonksiyonu olmaması, ek düzenleyici mekanizmalar tarafından da belirlendiğini göstermektedir (William, 2016). Son yıllarda yapılan bir derlemede, uykunun özellikle strese tepkisi, yiyecek bulunabilirliği veya üreme gibi sosyal süreçlerle birlikte ekoloji ile bağlantısının, genetik modeller oluşturularak incelenmesini önermişlerdir (Keene ve ark., 2018).

UYKUNUN YAŞA GÖRE GELİŞİMİ

Homosapiyen olarak adlandırılan insan türünde, doğumdan ölüme kadar çok farklı uyku döngüleri yaşanmaktadır. Yeni doğanlar 24 saatlik gece-gündüz siklusunun 16-18 saatini uyumakta ve neredeyse yarısını REM uyku dönemi içinde geçirmektedir. Bir

ile dört yaş arası çocukların 11-12 saatini uykuda geçirdikleri ve tam bir gece uykusu sonrası öğleden sonra üç saati aşmayacak sürede uyudukları görülmektedir. Gençler ve yetişkinlerde bu süre sekiz saate kadar geriler ve tek gece uykusuna dönüşür. Yaşlılarda bu durum 10-16 saate kadar çıkabilir ve erken çocukluk gibi gece parçalanmış ve yüzeysel uyku ile gün içi kısa süreli uykular olarak uyunabilir; yaşlıların organik beyin işlev bozuklukları durumunda uyku süresi önemli derecede azalmıştır (Bliwise ve ark., 2000).

Stampi, uykuyu tek fazlı (monofazik) ve çok fazlı (polifazik) ana grupları ile alt gruplarına ayırmış ve yaşlara göre kategorize etmiştir. Yeni doğanlarda polifazik, çocuklarda yarı-monofazik, erişkinde monofazik, yaşlılarda yine yarı-monofazik olarak belirlemiştir (Stampi, 1992).

Gece boyunca uyku aşamalarını etkileyen en güçlü ve en tutarlı faktör yaştır. Daha önce açıklanan modellerden, uykudaki en belirgin yaşa bağlı farklılık, yeni doğan bebeklerde görülür. Yaşamın ilk yılında uyanıklıktan uykuya geçiş genellikle REM uykusuyla gerçekleşir. NREM-REM uykusunun döngüsel değişimi yenidoğanda 50-60 dakikalık bir süredir ve bu süre erişkinlerdeki 90 dakikaya karşılık gelir. Yavaş dalga uykusu küçük çocuklarda en yüksek seviyededir ve yaşla birlikte belirgin olarak azalır. Yavaş dalga uykusundaki nicel değişiklikler en iyi ergenlik döneminde görülebilir. Ergenliğin ortalarına gelindiğinde, gençler artık ergenlikte görülen ilk REM uykularını atlamayı bırakırlar. Altmışlı yaşlara gelindiğinde özellikle erkeklerde yavaş dalga uykusu çok belirgin olarak azalır, onun yerine daha yüzeysel uykuya sahip olurlar (Maurice ve ark., 2004).

Uyku sirkadiyen ve homeostatik süreçlerle kontrol edilir. Sirkadiyen ritim uykunun zamanlamasını, homeostatik süreç ise uykunun süresini belirler. Uyku yoksunluğu insanlarda hangi yaşta olduğu, cinsiyeti, uyku ile ilgili öğrenilmiş davranışları ve hatta ailelerinden aldıkları genetik mirasa göre değişen bir kavramdır. Bir kişinin uyku kaybına nasıl yanıt vereceği, önceki uyku miktarına ve dağılımına bağlıdır. Uyku yoksunluğu süresince performans, sirkadiyen ritimle düzenlenir. Uyku sonrasında uyarılma yaşla birlikte belirgin şekilde artar. Bireylerin farkında olduğu bu uyarılmalar yanında, büyük çoğunluğunda farkında olunmayan uyarılmalar da mevcuttur (Cirelli ve ark., 2008).

İnsanda uykunun gelişim evrelerini gözden geçirirken EEG'ye yansıyan önemli bir bulgu uyku iğcikleridir. Zamanında doğmuş yenidoğanda beynin olgunlaşmasıyla birlikte ilk üç ayda hızlı iğcik gelişimi gözlemlenir. Dördüncü ayda ivme kazanan bu gelişim beş yaşlarında gelişimini tamamlar. Bu da beynin olgunlaşmasıyla paralellik gösterdiğini düşündürmektedir (Mirmiran ve ark., 2003).

İğcik yoğunluğu yaşa bağımlıdır. İnsan yaşamının ilk aylarında başlar, yaşam boyu sürer, ancak zaman içinde etkinliğini kaybeder. Deneysel olarak oluşturulan uyku bozukluklarında azalır, hipersomnolansta artış gösterir (Principe ve ark., 1982; Bové ve ark., 1994).

Yaşlara Göre Sirkadiyen Ritimler

İnsanlarda yaşla birlikte vücut ısısı ve bazı hormonların azalmasıyla orantılı olarak uyku-uykusuzluk ritminin değiştiği gözlenmiştir. Yaşlı denekler ve genç deneklerin uykuları incelendiğinde uyanma süresinin her iki grupta da aynı olduğu ama yaşlıların gece boyunca daha sık uyandıkları gözlenmiştir. Bu bulgular, yaşlı kişilerde sirkadiyen fazdan bağımsız azalmış bir homeostazın göstergesi olarak yorumlanmıştır. Yaşlılardaki faz kayması SCN içindeki ritmik fonksiyon kaybını yansıtıyor olabilir (Cirelli ve ark., 2008).

Derin uyku değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalarda yavaş dalga aktivitelerinin sıklığı ve amplitütleri ile uyku ihtiyacının belirlenmesinin ve uyku homeostazının değerlendirilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Diğer canlılarda olduğu gibi, eğer uykudan önceki uyanıklık süresi artarsa, derin uyku süresi önce artar, uyum sürecinde ise azalarak kişinin normal uykusuna erişir (Daan ve ark., 2008; Aeschbach ve ark., 2008).

Yazının başında uykunun ortak atası olabileceğinden bahsedilmiştir ama evrimsel süreç içinde de çok farklı adaptasyonlarla günümüze geldiği ve muhtemel gelecekte de farklı adaptasyonlarla sürecin devam edebileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- *Aeschbach D, Cutler AJ, Ronda JM. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. J Neurosci. 2008;28:2766-2772.*
- *Allada R, Siegel JM. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. Curr Biol. 2008;18(15): R670-R679.*
- *Bergmann BM, Winter JB, Rosenberg RS, Rechtschaffen A. NREM sleep with low-voltage EEG in the rat. Sleep. 1987;10:1-11.*
- *Bliwise DL. Normal aging. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: WB Saunders, 2000;26-42.*
- *Bové A, Culebras A, Moore JT, Westlake RE. Relationship between sleep spindles and hypersomnia. Sleep. 1994;17:449-455.*
- *Brown ER, Piscopo S, De Stefano R, Giuditta A. Brain and behavioural evidence for rest-activity cycles in Octopus vulgaris. Behav Brain Res. 2006;172:355-359.*
- *Cirelli C, Bushey D, Hill S, Huber R, Kreber R, Ganetzky B, Tononi G. Reduced sleep in Drosophila Shaker mutants. Nature. 2005;434:1087-1092.*
- *Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? PLoS Biol. 2008;6:e216.*
- *Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. Am J Physiol. 1984;246:161-183.*
- *Di Cristina M, Marocco D, Galizi R, Proietti C, Spaccapelo R, Crisanti A. Temporal and spatial distribution of toxoplasma gondii differentiation into bradyzoites and tissue cyst formation in vivo. Infect Immun. 2008;76:3491-3501.*
- *Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. J Neurosci. 2001;21:2610-2621.*
- *Huber R, Hill SL, Holladay C, Biesiadecki M, Tononi G, Cirelli C. Sleep homeostasis in Drosophil elanogaster. Sleep. 2004;27:628-639.*
- *Huber R, Deboer T, Tobler I. Effects of sleep deprivation on sleep and sleep EEG in three mouse strains: empirical data and simulations. Brain Res. 2000;857:8-19.*
- *Joiner WJ. Unraveling the evolutionary determinants of sleep. Curr Biol. 2016;26(20):R1073-R1087.*
- *Keene AC, Duboue ER. The origins and evolution of sleep. Journal of Experimental Biology. 2018;221:1-14.*
- *Krohmer RW, Bieganski GJ, Baleckaitis DD, Harada N, Balthazart J. Distribution of aromatase immunoreactivity in the forebrain of red-sided garter snakes at the beginning of the winter dormancy. J Chem Neuroanat. 2002;23:59-71.*
- *Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep Medicine. 15th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia,2011.*
- *Lendrem D. Sleeping and vigilance in birds: II. An experimental study of the Barbary dove (Streptopelia risoria). Anim Behav. 1984;32:243-248.*
- *Lyamin OI, Mukhametov LM, Siegel JM. Relationship between sleep and eye state in cetaceans and pinnipeds. Arch Ital Biol. 2004;142:557-568.*
- *McGinty D, Szymusiak R. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. Trends Neurosci. 1990;13:480-487.*
- *Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. Sleep Med Rev. 2003;7:321-334.*

- *Nofzinger EA, Nissen C, Germain A, et al. Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. J Clin Sleep Med. 2006;2:316-322.*
- *Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep. 2004;27(7):1255-1273.*
- *Principe JC, Smith JR. Sleep spindle characteristics as a function of age. Sleep. 1982;5:73-84.*
- *Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dysmutase activity in rat hipocampus and brainstem. Neuroreport. 2002;13:1387-1390.*
- *Rattenborg NC, Amlaner CJ, Lima SL. Unilateral eye closure and interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the pigeon (Columba livia) . Brain Behav Evol. 2001;58:323-332.*
- *Rattenborg NC, Mandt BH, Obermeyer WH, et al. Migratory sleeplessness in the white-crowned sparrow (Zonotrichia leucophrys gambelii). PLoS Biol. 2004;2:E212.*
- *Rattenborg NC, Voirin B, Vyssotski AL, et al. Sleeping outside the box: electroencephalographic measures of sleep in sloths inhabiting a rainforest. Biol Lett. 2008;4:402-405.*
- *Roth TC, Lesku JA, Amlaner CJ, Lima SL. A phylogenetic analysis of the correlates of sleep in birds. J Sleep Res. 2006;15(4):395-402.*
- *Schwimmer H, Mursu N, Haim A. Effects of light and melatonin treatment on body temperature and melatonin secretion daily rhythms in a diurnal rodent, the fat sand rat. Chronobiol Int. 2010;27(7):1401-1419.*
- *Shen-Miller J, Schopf JW, Harbottle G, et al. Long-living lotus: germination and soil γ -irradiation of centuries-old fruits, and cultivation, growth, and phenotypic abnormalities of offspring. Am J Bot. 2002;89:236-247.*
- *Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. Nature. 2005;27;437(7063):1264-1271.*
- *Siegel JM. Do all animals sleep? Trends in Neurosciens. 2008;31:208-213.*
- *Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. Nat Rev Neurosci. 2009;10:747-753.*
- *Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. Behav Brain Sci. 2000;23:843-850.*
- *Stampi C. Editor; Why we nap. Evoluation Choronobiology and functions of polyphasic and ultrashort sleep. 1st ed. Boston, 1992.*
- *Stephenson R, Caron AM, Famina S. Behavioral sleep-wake homeostasis and EEG delta power are decoupled by chronic sleep restriction in the rat. Sleep. 2015;38(5):685-697.*
- *Takahashi Y, Ebihara S, Nakamura Y, Takahashi K. A model of human sleep-related growth hormone secretion in dogs: effects of 3, 6, and 12 hours of forced wakefulness on plasma growth hormone, cortisol, and sleep stages. Endocrinology. 1981;109:262-272.*
- *Trachsel L, Edgar DM, Seidel WF, Heller HC, Dement WC. Sleep homeostasis in suprachiasmatic nuclei-lesioned rats: effects of sleep deprivation and triazolam administration. Brain Res. 1992;589:253-261.*
- *Tobler I, Borbély AA. Effect of rest deprivation on motor activity of fish. J Comp Physiol. 1985;157:817-822.*
- *Tobler I, Deboer T, Fischer M. Sleep and sleep regulation in normal and prion protein-deficient mice. J Neurosci. 1997;17:1869-1879.*
- *Tobler I, Scherschlicht R. Sleep and EEG slow-wave activity in the domestic cat: effect of sleep deprivation. Behav Brain Res. 1990;37:109-118.*
- *Tobler I, Stalder J. Rest in the scorpion-a sleep-like state? Journal of Comparative Physiology. 1988;163:227-235.*
- *Warren WC, Hillier LW, Marshall-Graves JA, et al. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. Nature. 2008;453:175-183.*
- *Vyazovskiy VV, Kopp C, Wigger E, Jones MEE, Simpson ER, Tobleret I. Sleep and rest regulation in young and old oestrogen-deficient female mice. J. Neuroendocrinol. 2006;18:567-576.*
- *van Oort BE, Tyler NJ, Gerkema MP, Folkow L, Stokkanet KA. Where clocks are redundant: weak circadian mechanisms in reindeer living under polar photic conditions. Naturwissenschaften. 2007;94(3):183-194.*
- *Zhdanova IV, Wang SY, Leclair OU, Danilova NP. Melatonin promotes sleep-like state in zebrafish. Brain Res.2001;903:263-268.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0006

Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler

Uzm. Dr. Muhsine Beyza Arslan, Prof. Dr. Kadriye Ağan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

SOLUNUM SİSTEMİ

Uyanıklık ve Uykuda Solunumun Kontrolü

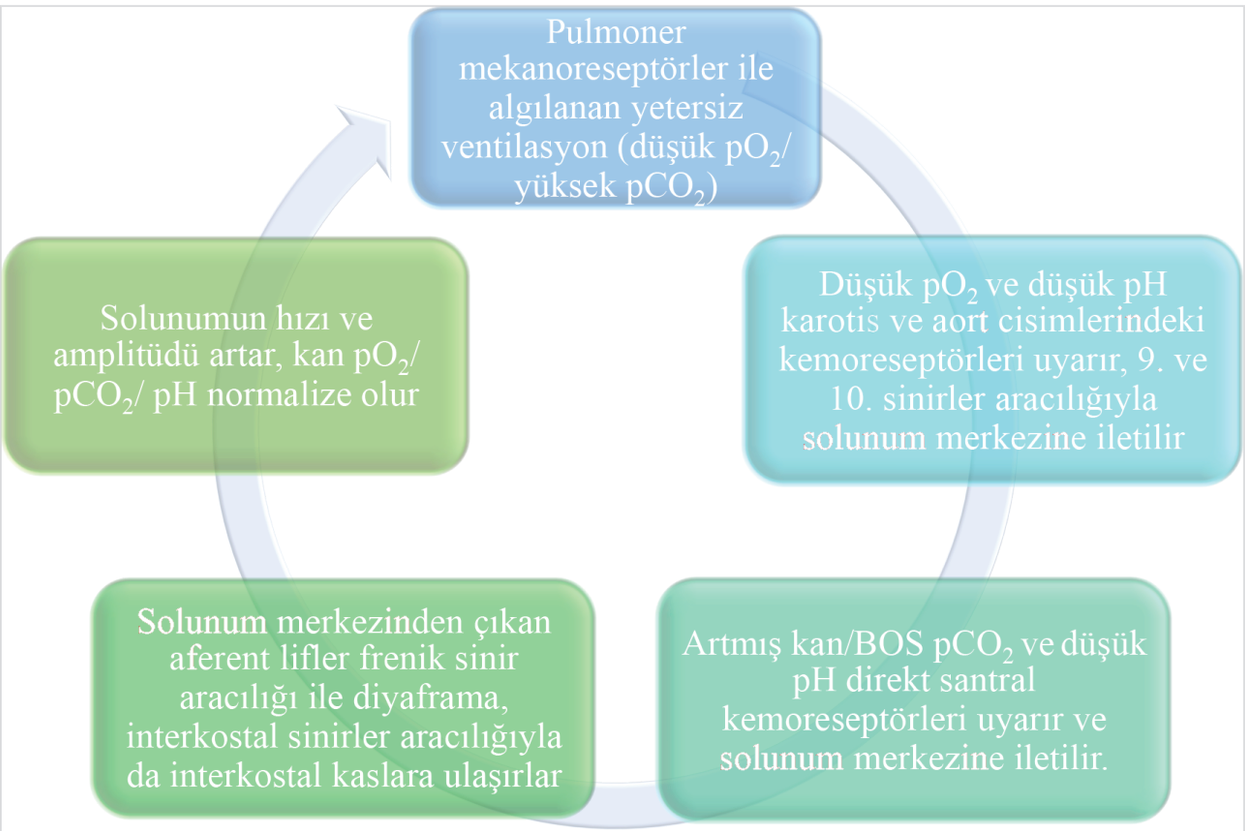
Solunum sisteminin birincil görevi, değişken fizyolojik koşullarda, parsiyel arteriyel karbondioksit (CO_2) ve oksijen (O_2) basınçları ile pH seviyelerinin sürekli homeostazını sağlamaktır. Solunumun kontrolü bulbustadır; medüller ventilasyon merkezi, dorsal respiratuar grup (DRG) ve ventral respiratuar grup (VRG) nöronlarından oluşur. DRG nöronları inspirasyonun başlamasından, solunumun hız, düzen ve ritminden sorumlu iken, VRG zorlu ekspirasyonun gerektiği koşullarda aktifleşir ve hem inspiratuar hem de ekspiratuar nöronları içerir. Bu merkezler diyafram, interkostal kaslar ve abdomen kaslarının inervasyonunu sağlayan spinal kord ön boynuzlarına uzanırlar. Ponsta yer alan pnömotaksik ve apnöstik merkezler, respiratuar paternlerin düzenlenmesinde görev yaparlar ve bulbustaki solunum merkezi üzerinde de etkilidirler. Pnömotaksik merkez rostral ponsta yer alır ve esas olarak inspirasyon süresini etkilediği düşünülmektedir. Apnöstik merkez ise alt ponsta yer alır ve inspiratuar eforun sonlandırılmasında fonksiyon gösterir (Mitchell ve ark., 1975; Benarroch, 2007) (Tablo 1).

Tablo 1. Solunumun kontrolü (Malik ve ark., 2012).

Kontrol Bölgesi	Lokalizasyon	Aferentler	Etkiler
Dorsal respiratuar grup (DRG)	Dorsomedial medulla	Üst hava yolları, intraarteriyel kemoreseptörler ve akciğer aferentleri 5., 7. ve 9. kraniyal sinirler aracılığıyla	İnspirasyonun frekansı
Ventral respiratuar grup (VRG)	Ventrolateral medulla	Egzersiz veya artmış hava yolu direnci sırasında zorlu ekspirasyon ihtiyacına yanıt olarak	Frenik, interkostal ve abdominal kasların inervasyonu ile zorlu ekspirasyon
Pnömotaksik merkez	Rostral pons	Respiratuar paternler, hipoksi, hiperkapni, ventilasyon miktarı	İnspirasyon süresi
Apnöstik merkez	Alt pons	Pnömotaksik merkez ve vagal uyarı	İnspiratuar eforun sonlandırılmasını sağlamak
Santral kemoresetörler	Ventrolateral medulla	Hücre dışı sıvı [H^+] konsantrasyonu	Beyin hücre dışı sıvı [H^+] konsantrasyonunda değişiklik
Periferik kemoreseptörler	Karotis ve aort cisimleri	9. sinir aracılığıyla medullaya uyarı gönderir	Esas pO_2, ayrıca pCO_2 ve pH üzerine etki
Pulmoner mekanoreseptörler	1. Bronşial C-lifleri		1. Havalanma miktarının düzenlenmesi
	2. Jukstakapiller J-reseptörleri		2. Pulmoner vasküler konjesyonda dispnenin kontrolü
	3. Proksimal hava yolları düz kaslarındaki reseptörler		3. Pulmoner enflamasyona yanıtta bronkomotor tonusun düzenlenmesi

pO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, pCO_2: parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı.

Solunum hızı ve ritmi, periferik kemoreseptörler (esas olarak hipoksiye, ek olarak hiperkapni ve kan pH'sındaki değişikliklere de duyarlı karotis ve aort cisimleri), bulbustaki merkezi kemoreseptörler (hiperkapni ve artmış kan pH'sına duyarlı) ve pulmoner mekanoreseptörler (akciğerlerin gerilmesine duyarlı) ile düzenlenir (Malik ve ark., 2012; Chokroverty ve ark., 2017) (Şekil 1). Solunum sistemi, istemli kontrolden bağımsız olarak metabolik ve otonom kontrol altındadır. Ancak konuşma, şarkı söyleme, gülme, nefes tutma gibi faaliyetlerde geçici olarak, solunum serebral korteks tarafından istemli olarak kontrol edilebilir. Uyanıklıkta, retiküler aktive edici sistem ve korteksin etkisi ile solunumun istemli kontrolüne sınırlı miktarda izin verilirken, uykuda bu istemli kontrol kaybolur ve solunum tamamen metabolik sistem tarafından kontrol edilir. Bu durum, uykuda meydana gelen solunum değişikliklerini açıklar (Phillipson, 1978; Malik ve ark., 2012).



Şekil 1. Solunumun kimyasal kontrolü (geri bildirim [feedback] mekanizması) (Malik ve ark., 2012).
pO_2: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, pCO_2: parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, BOS: beyin omurilik sıvısı.

İnspirasyondan sorumlu ana kas diyaframdır (frenik sinir, servikal [cervical, C] C3, C4 ve C5 kök, ön boynuz inervasyonlu) ve eksternal interkostal kaslar (torasik motor kökler/sinirler inervasyonlu) ile desteklenir. Ekspirasyon ise genellikle akciğerlerin esnekliğinden (elastisite) kaynaklanan pasif bir süreçtir. Dispne/ortopne gibi durumlarda hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında aksesuar kaslar aktif hale geçebilir (Chokroverty ve ark., 2017) (Tablo2).

Tablo 2. Solunum kasları (Chokroverty ve ark., 2017).

İnspiratuar kaslar	Diyafram, Eksternal interkostal
Aksesuar inspiratuar kaslar	Sternokleidomastoid, Skalen kaslar (anterior, medius, posterior), Pektoralis majör/minör, Serratus anterior/posterior superior, Latissimus dorsi, Trapez
Ekspiratuar kaslar	İnternal interkostal, Rektus abdominis, İnternal/eksternal oblik, Transversus abdominis

Uykuda Solunum Değişiklikleri

Uyku, solunumun kontrolünü düzenleyen çeşitli süreçlerde önemli değişikliklerin meydana geldiği dinamik fizyolojik bir süreçtir. Solunumun düzenlenmesi, uyku ve uyanıklık arasında önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusunda, REM olmayan (non-REM, NREM) uykusuna kıyasla fizyolojik değişiklikler daha belirgindir. Dakika ventilasyonunda (bir dakikada solunum yollarına giren yeni hava miktarı), uyanıklığa kıyasla NREM uykusunda yaklaşık 1,6 L/dk, REM uykusunda 0,5-1,5 L/dk olacak şekilde ilerleyici bir düşüş vardır (en büyük azalma fazik REM uyku dönemindedir). REM uykusunda, özellikle fazik REM uykusu sırasında, solunumun düzensiz hale gelmesine rağmen solunum hızı azalmaz, bu nedenle dakika ventilasyonundaki düşüşün ana nedeni tidal hacimdeki düşüştür (Robin ve ark., 1958). Tidal hacimdeki bu düşüş REM uykusunda NREM uykusuna göre daha belirgindir. Bu durumun en önemli nedenleri REM uykusunda, diyafram dışı tüm solunum kaslarında gözlenen hipotoniye bağlı hipoventilasyon gelişmesi ve kimyasal duyarlılığın azalmasıdır. Uykuda alveolar ventilasyondaki bu düşüş, pCO_2'de 2-8 mmHg artışa, pO_2'de 3-10 mmHg düşüşe ve arteriyel oksijen satürasyonunda (SaO_2) %2'den daha az bir azalmaya neden olur (Horner, 2007).

Özellikle üst solunum yolundaki uyku ile ilgili değişiklikler uyku ile ilişkili solunum bozukluğu patogenezinde önemli bir rol oynar. Uyanıklıkta, inspirasyon başlangıcında, negatif intratorasik basınç nedeniyle üst hava yolu inspiratuar dilatör kasların aktivitesi refleks olarak artar; bu durum üst solunum yolu daralmasına karşı koruma sağlayan koruyucu bir mekanizmadır. Uykuda, bu refleks yanıtın duyarlılığı azalır ve bu durum üst hava yolunu kollapsa yatkın hale getirir. Bu yatkınlık, alkol ve benzodiazepinler dâhil olmak üzere kas tonusunu azaltan bazı ajanlarla, yaşlanmayla ve özellikle sırt üstü pozisyonda artar (Pontoppidan ve ark., 1960). NREM uykusu sırasında uyanıklıkla karşılaştırıldığında artmış interkostal kas aktivitesine bağlı göğüs duvarının solunuma katkısı artmışken, sırt üstü pozisyonda, göğüs duvarının genişlemesi, artan abdominal gerilme etkisini aşamaz ve böylece fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Ayrıca REM uykusu ile ilişkili atonide ise azalmış interkostal kas tonusuna ikincil inspirasyon sırasında göğsün paradoksal kollapsı meydana gelebilir. Bu nedenle, REM uykusu, hem solunumla ilişkili mekanik kapasitelerin azalması

hem de hiperkapni ve hipoksiye duyarlılığının azalması nedeniyle görece hipoventilasyon ile ilişkilidir.

Ventilasyonun uyku sırasındaki düzenlenmesi ile ilgili cinsiyetler arasında önemli bir fark gösterilmemiştir. Ancak NREM ve REM uykusundaki oksijen desatürasyon atakları muhtemelen daha yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilerek erkeklerde daha yaygın olarak bildirilmiştir (Krieger ve ark., 1990). Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) patogenezinde dil kaslarının, özellikle de dili dışarı çıkaran genioglossus ve geniohyoid kasların rolü giderek daha fazla tanınmaktadır. Elektromiyografi (EMG) kayıtları, genioglossal kas aktivitesinin NREM uykusu sırasında hafifçe azaldığını, ancak REM uykusu sırasında belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (Sauerland ve ark., 1976). Bunun sonucunda dilin kısmen veya tamamen arka farengeal duvara geriye doğru yer değiştirmesi hava akışını kısıtlar ve OUAS'a katkıda bulunur. OUAS için dil tutma cihazları ve hipoglosal sinir uyarımı dâhil olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri bu süreci hedef almaktadır (Dort ve ark., 2008; Mwenge ve ark., 2016). Üst hava yolu daralması ve fazla kilo, solunum sistemi üzerindeki mekanik yükü ve solunum çalışmasını artırabilir.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Uyku sırasında gelişen kardiyovasküler sisteme ait değişikliklerden otonom sinir sistemi sorumludur (Chokroverty ve ark., 2017).

Kalp Atım Hızı

NREM uykusu sırasında parasempatik aktivite artışı ve baroreseptör reflekslerinin duyarlılığının artması sonucu kalp atım hızı %5-8 azalır. En düşük değerler NREM-3 (N3) uyku evresinde kaydedilir (Khatri ve ark., 1967; Silvani ve ark., 2005). REM uykusunun başlangıcından itibaren belirgin bir sinüs depresyonu olur. Yaklaşık 2,5 sn'den kısa süreli muhtemel sinüs duraksamaları ile bradikardi gözlenebilir. Bu bradikardi derin NREM uykusunda 55-60/dk civarında olup, erkeklerin %24'ü, kadınların %8'inde kalp atım hızının 40/dk'nın altında seyredebildiği bildirilmiştir (Dauvilliers, 2003). Ayrıca, birinci derece atriyoventriküler (AV) blok ve nadiren de olsa ikinci derece AV blok da görülebilir. Sinüs ve nodal aktivitelerdeki bu baskılanmalar, parasempatik sistemin aktivasyonu ve özellikle derin NREM uykusunda görülen bradikardilerden de sorumlu olan sempatik tonusun azalması ile ilişkilidir. REM uykusu sırasında kalp atım hızı değişkendir. Tonik etki ile sakin uyanıklığa benzer şekilde, derin NREM uykusundan daha belirgin olabilen bradikardi gözlenir (Guazzi ve ark., 1965; Somers ve ark., 1993). Fazik REM uykusunda ise ponto-genikülo-oksipital aktivite ve hızlı göz hareketleri ile birlikte kalp hızında sık ve ani artışlar izlenir. Ortalama kalp hızı REM uykusunda NREM uykusundan daha yüksektir (Mancia ve ark., 1971). Fazik REM uykusundaki kalp hızı değişkenliğinde, sempatik ve parasempatik sistemlerin merkezi kontrolünün baskılanmış olması etkilidir. Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda, uyku yoksunluğu sırasında, gece kalp hızındaki azalmanın devam etmesine rağmen, kan basıncı düşüşünün kaybolduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, kalp hızı kontrolünün büyük ölçüde endojen sirkadiyen saatten etkilendiğini, ancak kan basıncı kontrolünün belki de sirkadiyen ritimden bağımsız olarak uyku-uyanıklık döngüsüne daha fazla bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Kerkhof ve ark., 1998).

Arteriyel Basınç

İnsanlarda sistemik arter basıncı (diyastolik/sistolik/ortalama arteriyel basınçlar) NREM uykusu sırasında, özellikle derin NREM uykusunda uyanıklığa kıyasla %10-20 oranında azalır (Tablo 3). Bu durum, parasempatik sistemin baskınlığı altında, baroreseptör reflekslerinin duyarlılığının artması sonucu gelişen periferik damar vazodilatasyon ve bradikardi ile ilişkilendirilmiştir (Ahnve ve ark., 1981; Silvani ve ark., 2005). NREM uykusunda, uyanıklığa kıyasla kardiyovasküler kararlılık söz konusudur. REM uykusunda ise NREM uykusunun aksine, hızlı göz hareketleri ile eş zamanlı fazik aktivite sırasında basınç yükselmeleri ile arteriyel basınçta değişkenlikler gözlenir. REM uykusundaki ortalama arter basıncı, sakin uyanıklıktan farklı görünmemektedir (Tablo 3). İnsanda ortalama arter basıncı REM uykusunda NREM uykusundan yaklaşık %5 daha yüksektir. Uyanma sırasında, uyanmadan önceki uyku evresi ne olursa olsun, arter basıncı hızla artar (Coccagna ve ark., 1971; Littler, 1979). Kan basıncındaki uyku-uyanıklık döngüsü sırasındaki bu sirkadiyen değişim çukurlaşma (dipping) olarak adlandırılır. Gece-uyanıklık sistolik kan basıncı (SKB) oranının 0,8-0,9 arasında olacak şekilde sistolik kan basıncının gece düşmesi fizyolojiktir ve bu kişilere çukurlaşan (dipper) adı verilir (Staessen ve ark., 1992; Larochelle, 2002). Bu fizyolojik değişimde, cinsiyet ve yaşa bağlı bazı etkilenmeler bildirilmiştir (Verdecchia ve ark., 1994). Gece-uyanıklık SKB oranı 0,9-1 arasında olanlar çukurlaşmayan (non-dippers), oranın 0,8'den az olduğu kişiler ise aşırı çukurlaşan (extreme-dipper) olarak adlandırılırlar. Gece-uyanıklık SKB oranı 1'den büyük olan kişiler ise ters çukurlaşan (reverse dipper) olarak adlandırılır ve bu kişilerin kan basıncı uyku sırasında gerçekten yükselir. Çukurlaşmayan, aşırı çukurlaşan ve ters çukurlaşan gruplar, kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar açısından daha yüksek risk altındadır (Cohen ve ark., 1997; Brotman ve ark., 2008). Antihipertansif tedavi kullanımı olan veya olmayan, uyku sırasında kan basıncında ciddi derecede (>%20) düşüşü olan aşırı çukurlaşan olarak adlandırılan kişiler, yaşlılık veya koroner arter hastalığı gibi yatkınlık oluşturan durumların varlığında, hedef organ iskemisi açısından riskli olmaktadırlar (Pierdomenico ve ark., 1998; Kario ve ark., 2000).

Otonom sinir sisteminin etkilendiği nöropatilerde, periferik arterlerin damar çaplarının düzenlenmesinin (vazoregülasyon) bozulması nedeniyle uyku sırasında arteriyel basınçta hiçbir düşüş gözlenmediği bildirilmiştir (Dauvilliers, 2003).

Pulmoner arter basıncı uyku sırasında hafifçe yükselir. Uyanıklık sırasında ortalama değer 180/80 mmHg iken uyku sırasında 230/120 mmHg'dır (Chokroverty ve ark., 2017) (Tablo 3).

Kardiyak Debi

Kalp debisi uyku sırasında kademeli olarak düşer ve en büyük düşüş son uyku döngüsü sırasında, özellikle sabahın erken saatlerinde son REM uyku evresi sırasında meydana gelir (Coccagna ve ark., 1971). NREM ve tonik REM uykusu sırasında arteriyel basınçtaki ana değişiklikler, sempatik tonustaki azalmaya bağlı olarak genel periferik vasküler direncin azalması ile açıklanmaktadır (Bristow ve ark., 1969). Tersine, fazik REM uykusunda gözlenen arteriyel basınç artışları, iskelet kaslarında periferik vasküler direncin geçici olarak artması ile açıklanır, bu da omurilik kaynaklı sempatik aktivite uyarımı ile ilişkilidir (Silvani ve ark., 2005). Sonuç olarak, periferik vasküler direnç (peripheral vascular resistance, PVR) genellikle NREM uykusu sırasında değişmeden kalır, ancak REM uykusu sırasında önemli ölçüde düşer (Watson, 1962) (Tablo 3). Farklı uyku ve uyanıklık durumlarında, arteriyel basıncın düzenlenmesinde santral mekanizmalar baskın rol üstlenirken, özellikle REM uykusunda, santral sistemlerin dolaşım homeostazı kontrolü baskılanır; düzenleme, kemoreseptörler ve daha az ölçüde baroreseptörler aracılığıyla sadece sinoaortik reflekslerin kontrolünde sağlanır (Guazzi ve ark., 1965).

Kardiyovasküler Fonksiyonların Ritmi

Hayvan modellerinde, kalp hızının ritminin, uyku-uyanıklık döngüsü boyunca gelişen otonom düzenlemede değişimle ve hipokampal teta ritmi gibi ultradiyen ritimlerle düzenlendiği gösterilmiştir. Bu değişkenlik insanlarda da gösterilmiştir (Pedemonte ve ark., 2003; Pedemonte ve ark., 2005).

Serebral Kan Akımı ve Metabolizma

Serebral kan akımı ve metabolik hızın NREM uykusunda, REM uykusuna göre daha düşük, gecenin sonunda gecenin başlangıcına göre daha düşük ve uyku sonrası uyanıklık döneminde uyku öncesi uyanıklık dönemine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Tablo 3). Fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri, uyanıklık, NREM uykusu ve REM uykusu sırasında beyinde aktivasyon alanları ve bu bölgelerin aktivasyon seviyelerinde önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. NREM uykusu sırasında, serebral kan akımında global bir azalma mevcut olup, dorsal pons, mezensefalon, talamus, bazal gangliyonlar, bazal ön beyin, ön hipotalamus, prefrontal korteks, ön singulat korteks ve prekuneus gibi alanlarda bölgesel azalmalar bildirilmiştir (Maquet ve ark., 1990; Xi ve ark., 2004; Chokroverty ve ark., 2017). Ayrıca beyin sapı, serebellum, ventral prefrontal korteks, arka singulat korteks/prekuneus ve parahipokampus gibi özgün alanlarda yavaş dalga uykusu sırasında bölgesel aktivitede artış gösterilmiş olup, bu bulgular, NREM uykusu sırasında beynin, bellek işlevlerinde önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir (Maquet, 2010). Buna karşılık, REM uykusu global olarak daha aktiftir, bu durumdan pontin tegmentum, talamus, amigdala, ön singulat korteks, hipokampus, temporal ve oksipital bölgeler, bazal ön beyin, serebellum ve kaudat çekirdek alanlarındaki artmış kan akımı ve metabolizma hızı ile dorsolateral prefrontal korteks, arka singulat girus, prekuneus ve alt parietal korteks alanlarındaki bölgesel aktivasyon kaybı sorumludur (Desseilles ve ark., 2011). Pontin tegmentum, talamik çekirdekler ve bazal ön beynin REM uykusuyla ilişkili aktivasyonu, bu bölgelerdeki REM uykusu oluşturma mekanizmalarını destekler (Maquet ve ark., 2003).

Tablo 3. Uykuda kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik değişiklikler (Chokroverty ve ark., 2017).

Fizyolojik özellikler	NREM uykusu	REM uykusu
Kalp atım hızı	Azalır	Değişken
Kardiyak debi	Azalır	Daha belirgin azalır
Sistemik arteriyel basınç		
Çukurlaşan (fizyolojik)	Azalır	Değişken
Aşırı çukurlaşan	Daha belirgin azalır	Değişken
Çukurlaşmayan	Azalır/Değişmez	Değişken
Ters çukurlaşan	Artar	Değişken
Pulmoner arteriyel kan basıncı	Artar	Artar
Periferik vasküler direnç	Değişmez/Azalır	Azalır
Serebral kan akımı	Azalır	Artar

ENDOKRİN SİSTEM

Endokrin sistem, hormonların dolaşıma salgılanmasını sağlayan özelleşmiş organ veya bezlerden oluşur. Hormonların metabolizma ve homeostaz üzerinde düzenleyici etkileri mevcuttur. Benzer şekilde uyku da insan homeostazında önemli bir role sahiptir. Uyku ve endokrin sistem birbiriyle yakından ilişkilidir ve uykudan etkilenen birçok hormon vardır. Uyku bozukluklarının hormonal fonksiyonlar üzerinde, endokrin fonksiyon bozuklukların da uyku üzerinde önemli ölçüde etkileri olabilir (Morgan ve ark., 2015). Birçok endokrin bezin karakteristik hormon salınım paterni 1-2 saatte bir epizodik/pulsatil salınım şeklinde ultradiyen ritim gösterir. Bazı hormonların salınımı hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek (suprachiasmatic nucleus, SCN) kontrolü altında sirkadiyen ritim gösterirken, bazı hormonların salınımı ise direkt uyku-uyanıklık durumu ile ilişkilidir. Adrenokortikotropik hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH), kortizol, tiroit uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) ve melatoninin salınımları sirkadiyen ritimle belirlenirken, büyüme hormonu (growth hormone, GH), prolaktin (PRL), ve reninin salınımı ise uyku-uyanıklık durumu ile ilişkilidir. Uyku, özellikle yavaş dalga uykusu (YDU), artmış GH, büyüme hormonu salıcı hormon (growth hormone-releasing hormone, GHRH) ve ghrelin seviyeleri ile ilişkilidir. Gecenin ilk yarısı boyunca, plazma GH seviyesi yüksek, kortizol seviyesi düşükken, gecenin ilerleyen saatlerinde GH seviyesi azalıp kortizol seviyesi yükselir; bu da hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal aksla hipotalamik-pitüiter-somatostatin sistem arasında olan karşılıklı bir etkileşimi düşündürmektedir (Chokroverty ve ark., 2017).

Hipotalamik-pitüiter-adrenokortikal aks esas olarak sirkadiyen ritim kontrolü altındadır ancak aynı zamanda uyku-uyanıklık durumunun da bu aks üzerinde etkisi vardır. Akşam geç saatlerde zaten düşük olan kortizol salınımı uykunun başlangıcı ile düşmeye devam eder. Düşük salınım en belirgin şekilde YDU sırasında gözlenir ve daha sonra gecenin ilerleyen saatlerinde kortizol salgılanması hızla yükselir, uyanmada en yüksek seviyeye ulaşır ve ardından gün boyunca azalır. Gündüz uykusunun kortizol salınımını önemli ölçüde engellememesi, kortizol salınımında sirkadiyen kontrolün birincil rol oynadığının kanıtıdır. Uyku yoksunluğunda bu ritim kaybolur (Van Cauter ve ark., 1991). Uyku yoksunluğu ve bölünmesinde, akşam kortizol konsantrasyonları ve sempatik sinir sistemi aktivitesi artar, bu da bozulmuş glikoz toleransı ve artmış kardiyovasküler riskle sonuçlanır (Spiegel ve ark., 1999). Melatonin, epifiz bezi tarafından sentezlenir ve doğrudan kana veya beyin-omurilik sıvısına salınır. Salınımı SCN ve karanlık-aydınlık döngüsü kontrolü altındadır. Salınımı sirkadiyen ritimle düzenlenir, akşam saatlerinde ışığın yokluğunda salınmaya başlar, 03:00 ile 05:00 arasında en yüksek değerlere ulaşır ve gün içinde giderek azalır. Plazma konsantrasyonunun en fazla olduğu dönem 1-3 yaş arası olup, ergenlik döneminde düşmeye başlar ve yaşlılarda önemli ölçüde azalır (Sack ve ark., 1986). Hipnotik ve kronobiyotik özellikleri nedeniyle melatonin, uykusuzluk ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının tedavisinde uygulama alanı bulmuştur. Akşamları uygulanan melatonin faz ilerletme etkisine sahiptir ve sabahları uygulandığında faz geciktirici etkiye sahiptir. Bu nedenle *'jet lag'* bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu tedavilerinde kullanılmıştır. Melatoninin, SCN nöronlarının ateşleme

hızını azaltarak uykuyu teşvik ettiği varsayılmaktadır. Üretimi, parlak ışığa maruz kalındığında baskılanır (Morgan ve ark., 2015).

GH anabolik bir hormondur. Ön hipofiz bezinden salınması, hipotalamik GHRH tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından engellenir. Hepatik insülin benzeri büyüme faktörü-1 aracılığıyla fonksiyonu düzenlenir. GH'nin salgılanması, büyük ölçüde uykudan etkilenir ve salınım miktarı YDU süresiyle yakından ilişkilidir (Honda ve ark., 1969). YDU, ön hipofiz bezinden GH'nin kendisinin salgılanmasına ek olarak, GHRH ve ghrelin gibi GH uyarıcı faktörlerin salınımını da artırır. Gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) hipotalamik GHRH nöronlarının uyarılmasının hem YDU'nun başlangıcında hem de en yüksek GH seviyelerinin sağlanmasında etkili olması ve YDU''yu destekleyen ajanların (örneğin, hidroksibütirat) GH salınımını da arttırması, YDU ve GH salınımı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Obál, 2004). GH salınımı, YDU sırasında uyku başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, uyanma ve uyku bölünmeleri ile engellenir. OUAS ve narkolepsi gibi uykuyu bölen koşullar, uyku ile ilişkili GH salınımının azalmasına neden olur. OUAS hastalarında sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi uykuda GH salınımını arttırır (Clark ve ark., 1979). Yaşlı nüfusta uyku ile ilişkili GH üretiminde doğal bir azalma vardır, bu muhtemelen YDU'nun azalması ve yaşla birlikte uyku bölünmesinin artmasıyla ilgilidir (Morgan ve ark., 2015).

TSH salınımı, esas olarak sirkadiyen kontrol altındadır, ancak uyku-uyanıklık durumundan önemli ölçüde etkilenir. YDU, TSH salınımı üzerinde engelleyici bir etkiye sahiptir. TSH seviyeleri gündüzleri düşük ve sabittir; akşamın erken saatlerinde hızla artar, uyku başlamadan kısa bir süre önce zirveye ulaşır ve bunu uyku sırasında giderek artan bir düşüş izler. Uyku, TSH seviyelerinin daha da artmasını engeller, en belirgin olarak YDU sırasında olmak üzere, TSH salgılanması üzerinde inhibitör etkisi vardır. Ancak TSH, gündüz uykusu tarafından baskılanamaz. Bu durum, TSH'nin hem sirkadiyen ritim hem de uyku homeostazı tarafından kontrol edildiğini gösterir (Lucke ve ark., 1977).

Prolaktin, ön hipofiz bezi tarafından sentezlenen bir hormondur, salınımı uykuyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Bu uyarıcı etki en çok geceleri olmasına rağmen, günün hangi saatinde olursa olsun, uykudan kısa bir süre sonra PRL seviyesi yükselir. Gece uykusu sırasında, PRL seviyeleri uykunun ilk 60-90 dakikasında yükselmeye başlar, uyku periyodunun ortalarında en yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu nedenle, PRL'nin salgılanması esas olarak uykuya bağlıdır. Her iki cinsiyetten yetişkinlerde, gece en yüksek değeri, ortalama gündüz düzeylerinden yaklaşık iki kat daha yüksektir (Copinschi ve ark., 2010). Artmış PRL salınımı ile yavaş dalga aktivitesi arasında yakın bir zamansal ilişki açıktır (Spiegel ve ark., 1995). Ancak bu ilişki GH ile görülen kadar belirgin değildir ve GH'nin aksine YDU süresindeki düşüşe rağmen PRL'nin normal salınım paterni yaşla birlikte azalmaz. Ek olarak, artan PRL salınımı ile YDU arasındaki yakın zamansal ilişki nedeniyle, PRL'nin REM uykusunu veya YDU'yu düzenlemede potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Sabah uyanmaları ve uyku bölünmeleri ile uyanmalar, PRL salınımının hızlı inhibisyonu ile ilişkilidir (Copinschi ve ark., 2010).

Gonadotropin salıcı hormon (gonadotrophin releasing hormone, GnRH), hipotalamus tarafından üretilir ve gonadotropinlerin (lüteinizan hormon [LH] ve folikül uyarıcı hormon [FSH]) salgılanması için ön hipofiz bezini uyarır. Erkeklerde, LH testosteron salgılanmasını ve FSH spermatogenezi uyarır. Kadınlarda FSH ve LH, adet döngüsü (menstrüel siklus) boyunca over ile ilişkili değişikliklerden sorumlu olan östrojen ve progesteronun salınımından sorumludurlar. Gonadotropik hormon salgılanmasında hem sirkadiyen ritmin hem de uyku-uyanıklık durumunun etkili olduğu görülmektedir. Günlük gonadotropin salınımı ve gonadal steroid düzeyleri cinsiyete ve yaşam evresine göre değişir. Çocuklarda uyku başlangıcında LH ve FSH düzeylerinde pulsatil bir artış vardır. Çocukluktan ergenliğe yaklaştıkça, ergenliğin bir göstergesi olarak noktürnal salınımların amplitüdü artar. Testosteron üretimi günlük olarak değişir, ancak üretimi doğrudan uykuya bağlıdır. Plazma testosteron seviyeleri, FSH ve LH'nin pulsatil salınımı ile ilişkili görünmemektedir. Genç erişkin erkeklerde, dolaşımdaki testosteron düzeylerinin diürnal ritmi vardır, akşam geç saatlerde en düşük düzeydedir ve sabahın erken saatlerinde en yüksek düzeylere yol açan net bir gece artışı mevcuttur. En yüksek testosteron üretiminin meydana gelmesi için gündüz veya gece fark etmeksizin yaklaşık üç saatlik YDU gereklidir ve bundan sonra uyku sürdürülürken testosteron seviyeleri sabit kalır. Uyandıktan sonra, testosteronun plazma konsantrasyonu uyanık kalma süresiyle orantılı olarak azalır (Axelsson ve ark., 2005). Uyku bölünmesi deneylerinde, özellikle REM uykusu sağlanamazsa, testosterondaki gece artışının azaldığı bildirilmiştir (Luboshitzky ve ark., 1999). Testosteron düzeylerindeki uyku ile ilişkili bu artış yaşla birlikte azalır (Evans ve ark., 1971).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sistemik kan basıncının düşmesi karşısında hemodinamik kararlılığın korunmasında önemli bir rol oynar. Jukstaglomerüler hücrelerin azalmış renal perfüzyonu algılaması sonucu salınan renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e ve sonra anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiotensin II de adrenal korteksin zona glomeruloza tabakasında aldosteron üretimini uyarır. Artan sodyum geri emilimi ve potasyum salınımı sonucu kan basıncı artar. NREM uykusunda azalan sempatik aktivitenin bir sonucu olarak plazma renin seviyeleri artarken, REM uykusu sırasında ise renin seviyelerinde önemli bir düşüş vardır (Charloux ve ark., 2002). Bu nedenle REM uykusu sırasında idrar akışında azalma ve idrar ozmolaritesinde artış meydana gelir. Uyku yoksunluğu, uyku sırasında meydana gelen aldosteron düzeylerindeki olağan yükselmeyi azaltır ve bu da sodyum atılımının artmasına neden olur. Ayrıca bazı çalışmalar uykuya bağlı değişikliklere ek olarak plazma renin ve aldosteron düzeylerinin, kendi sirkadiyen ritimlerinin de olduğunu bildirmektedir (Cugini ve ark., 2004; Naito ve ark., 2014).

Vücut ısısının en düşük 36-36,5°C ve en yüksek 37-37,5°C civarında olmak üzere düzenlenmesinde sirkadiyen bir ritim mevcuttur. Vücut ısısı gece boyunca düşer ve uykunun son saatlerine kadar en düşük seviyelere ulaşır. Bununla birlikte, uyku ısının kontrolünü düzenlerken (termoregülasyon), ısı kontrolü de uykuyu düzenler. Nötr ısıdan (termonötralite) uzaklaşılan durumlarda, uykunun kalitesi ve niceliği ısının düzenlenmesi sağlanana kadar tehlikeye atılır.

İMMÜN SİSTEM

Uyku ve immün sistem arasında iki yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Doğal olarak meydana gelen uyku, bağışıklık sisteminde rol oynayan immün biyobelirteçlerin ifade edilişini arttırabilirken, enflamatuar sinyaller de uykuyu başlatabilir. Uyku, sitokinler ve immün yanıtların birbiri ile bağlantılı olduğu, tarihte Aristoteles'in (M.Ö. 384-322) yorgunluk ve letarjinin sıklıkla insanların ateşli oldukları dönemde ortaya çıktığını belirttiği yazılarına kadar uzanır. Elie Metchnikoff 1800'lü yılların sonunda ve Kuniomi Ishimori ise 1909 yılında, enfeksiyon esnasında meydana gelen akut enflamatuar yanıtın oluşmasında rol alan humoral faktörlerin, aynı zamanda uykuyu düzenlediklerini belirtmişlerdir (Ishimori, 1909). James Kruger ise 1970'lerin sonundan itibaren bu alanda önemli ilerlemeler kaydederek, "faktör S" (S, uykuyu uyarmak [stimülasyon] anlamına gelmektedir) adını verdiği bir uyku başlatıcı faktör izole etmiş ve ayrıca saflaştırılmış interlökin-1'in (IL-1) yavaş dalga uykusunu başlattığını önermiştir. Faktör S, hem bağışıklık sistemi hem de uyku düzenleyici sistem üzerine etkileri olduğu düşünülen bir maddedir; ilk keşfedilen madde, bakteri hücre duvarı bileşeni olan

muramil peptittir (Krueger ve ark., 1978). Doğal olarak meydana gelen uyku, bağışıklık hücresi dağılımını ve enflamatuar sitokinlerin üretimini etkileyen fizyolojik sistemlerde değişikliğe yol açarak, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde dinamik bir rol oynar. Normal gece uykusu esnasında hem uyku hem de sirkadiyen salınım mekanizmaları enflamatuar aktiviteyi etkilerler (Irwin ve ark., 2017). Bu alandaki çalışma yöntemlerinden biri, normal uyku-uyanıklık döngüsü ile 24 saatlik uyanıklık durumunda sistemik ve hücresel enflamatuar biyobelirteçlerin karşılaştırılmasıdır (Lange ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada sistemik IL-6 seviyelerinin sirkadiyen bir salınıma (19:00 ve 05:00'da tepe yapmak üzere) sahip oldukları bildirilmiş ve gece uykusunun oluşumu için noktürnal IL-6 seviyelerinde artışın ve monositler tarafından uyarılan *'toll'* benzeri reseptör-4 (Toll-like receptor-4, TLR-4) tarafından üretilen tümör nekroz faktörünün (TNF) gerekliliğinden bahsedilmiştir (Vgontzas ve ark., 1999). Gece uykusu, gece boyunca, güçlü bir şekilde çözünür IL-6 reseptörünün (soluble IL-6R, sIL-6R) konsantrasyonlarını arttırır. sIL-6R ekspresyonu IL-6 transsinyalizasyonuna neden olarak normalde IL-6R ifade edemeyen yani IL-6'ya yanıt vermeyen nöronlar gibi hücreleri aktif hale geçirebilirler (Dimitrov ve ark., 2006).

Uykunun farklı evreleri enflamatuar sitokin aktivitesinde noktürnal değişimlere neden olur. Her ne kadar bazı veriler enflamatuar sitokinlerin gecenin erken zamanında tepe yaptığını önerse de IL-6 seviyesinin REM uykusu evresi esnasında YDU dönemine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Redwine ve ark., 2000). Ayrıca IL-6 ve sIL-6R seviyeleri gecenin ilerleyen saatlerinde REM uyku evresi yüzdesine paralel olarak artış gösterirler. Ayrıca REM uyku evresi miktarı TLR-4 ile uyarılan monositler tarafından üretilen IL-6'nın sabah seviyesi ile ilişkilidir (Dimitrov ve ark., 2006).

Uyku metabolik ihtiyacın düşük olduğu bir dönemdir. Buna göre, gecenin ikinci yarısında uyku ile ilişkili enflamatuar aktivitede artışlar akla yatkındır. Gece boyunca konak savunma yanıtının restorasyonu kişiyi ertesi gün meydana gelebilecek olan enfeksiyon veya yaralanma gibi olası bir duruma hazırlar. Organizma veya hücresel seviyede akut bir tehdit algılandığında (viral maruziyet, hücresel stres) stres tarafından tetiklenen uykunun meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durum uyku süresini arttırarak konak savunmasını güçlendirebilir. Ancak bu kavram şimdiye kadar sadece omurgasız canlılar üzerinde gözlemlenmiştir; insan ve hayvan modellerine dair net bir veri ise bulunmamaktadır (Hill ve ark., 2014). Santral sinir sistemi tarafından algılanan tehdit kronik hale geldiğinde uyku bozukluğu meydana gelir. Tarihsel olarak bu tehditler yırtıcı hayvanlar ve aynı türden düşmanlardır. Günümüzde ise bireyler öncelikle kişiler arası anlaşmazlık veya kayıplar gibi sosyal tehditlere maruz kalırlar. Bu tür tehditler enflamasyonu artırarak uyku sürekliliğinde bozulma ve uyku mimarisinde değişikliğe (REM uyku süresinde artış ve yavaş dalga uykusunda kayıp) neden olur (Slavich ve ark., 2014; Irwin, 2015). Uyku bozukluğunun kendisi de enflamatuar süreçlerde değişikliğe neden olur. Enflamatuar yanıtın gece yerine gündüz artış göstermesi, zamansal profilde kaymaya neden olur. Bir metaanalizde, gece uykusunda kısmi veya total kısıtlama veya kronik uyku kısıtlaması durumunda enflamatuar biyobelirteçlerde artış gösterilmediği belirtilmiştir (Irwin ve ark., 2016). Ancak kısmi gece uyku yoksunluğunun, nükleer faktör-κB (NF-κB), aktivatör protein-1 (AP-1), sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (signal transducer and activator of transcription, STAT) ailesinin proteinleri gibi enflamatuar sinyalizasyon yolaklarını aktif hale geçirdiği gösterilmiştir. Bu ise proenflamatuar sitokinleri kodlayan mesajcı ribonükleik asitlerin (mRNA) seviyelerinde ve TLR-4 tarafından uyarılan monositlerin IL-6 üretiminde artışa neden olur (Irwin ve ark., 2015; Wright Jr ve ark., 2015). Ayrıca uyku yoksunluğu sonucunda farklı türlerde benzer olarak lateral hipotalamus, bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında ve kortekste NF-κB aktivasyonu meydana gelir (Irwin ve ark., 2008). Tüm bu sonuçlar ele alındığında akut uyku yoksunluğu veya kısa uyku süresi enflamatuar sinyalizasyon yolaklarını aktif hale geçirir. Ancak bu moleküler sinyalizasyonun translasyonu sonucundaki enflamatuar peptit miktarındaki artış, daha sonra veya daha kalıcı uyku yoksunluğu periyodu sonucunda ortaya çıkar.

IL-1, IL-6 ve TNF-α, hem uyku hem de immünolojik sitemde en güçlü rolü olan belirteçlerdir (Shearer ve ark., 2001). NREM uyku süresinin artışı ve REM uyku evresinin baskılanması, belirtilen sitokinlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan en tutarlı fizyolojik yanıttır. Ancak bu yanıt türler arası farklılıklar gösterebilir (Imeri ve ark., 2009). İnsan vücudu NREM uykusu esnasında ısı düzenlenmesi açısından en iyi donanıma sahipken, REM uykusu ve uyanıklık esnasında ise en zayıf donanıma sahiptir. Bu nedenle etkili febril ve immün yanıt için en uygun dönem NREM uyku dönemi sırasındadır. Yapılan çalışmalar enfeksiyon mevcudiyetinde IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın yüksek seviyelerde olduğunu ve bu durumun uyku süresinde uzama ve total uyku süresinde NREM uyku evresi lehine uygunsuz bir artış ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Uyku mimarisindeki bu değişim de ateş artışı ve hastalıklar veya enfeksiyonlar ile mücadele ile korelasyon gösterir (Perras ve ark., 2005).

KAYNAKLAR

- *Ahnve S, Theorell T, Fröberg J, Halberg F. Circadian variations in cardiovascular parameters during sleep deprivation. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1981;46(1):9-19.*
- *Axelsson J, Ingre M, Åkerstedt T, Holmbäck U. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4530-4535.*
- *Benarroch E. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications. Neurology, 2007;68(24):2140-2143.*
- *Bristow J, Honour A, Pickering T, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. Cardiovasc Res. 1969;3(4):476-485.*
- *Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. Am J Hypertens. 2008;21(1):92-97.*
- *Charloux A, Piquard F, Ehrhart J, et al. Time–courses in renin and blood pressure during sleep in humans. J Sleep Res. 2002;11(1):73-79.*
- *Chokroverty S, Ferini-Strambi L. Oxford textbook of sleep disorders, Oxford University Press, 2017.*
- *Clark RW, Schmidt HS, Malarkey WB. Disordered growth hormone and prolactin secretion in primary disorders of sleep. Neurology. 1979;29(6):855-855.*
- *Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Manzini A, Lugaresi E. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1971;31(3):277-281.*
- *Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol. 1997;79(11):1512-1516.*
- *Copinschi G, Turek FW, Van Cauter E. Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. Endocrinology, Saunders, 2010;199-229.*
- *Cugini P, Lucia P. Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies. La Clinica Terapeutica. 2004;155(7-8):287-291.*
- *Dauvilliers Y. The major physiological functions during sleep. Sleep, Springer, 1993;45-60.*
- *Desseilles M, Dang-Vu T, Maquet P. Functional neuroimaging in sleep, sleep deprivation, and sleep disorders. Handb Clin Neurol. 2011;98:71-94.*
- *Dimitrov S, Lange T, Benedict C, et al. Sleep enhances IL–6 trans–signaling in humans. FASEB J. 2006;20(12):2174-2176.*
- *Dort L, Brant R. A randomized, controlled, crossover study of a non-customized tongue retaining device for sleep disordered breathing. Sleep and Breath. 2008;12(4):369-373.*

- *Evans J, MacLean A, Ismail A, Love D. Concentrations of plasma testosterone in normal men during sleep. Nature. 1971;229(5282):261.*
- *Guazzi M, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate during natural sleep of the cat and their regulation by carotid sinus and aortic reflexes. Arch Ital Biol. 1965;103(4):789-817.*
- *Hill AJ, Mansfield R, Lopez JM, Raizen DM, Buskirk CV. Cellular stress induces a protective sleep-like state in C. elegans. Curr Biol. 2014;24(20):2399-2405.*
- *Honda Y, Takahashi K, Takahashi S, et al. Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1969;29(1):20-29.*
- *Horner RL. Respiratory motor activity: influence of neuromodulators and implications for sleep disordered breathing. Can J Physiol Pharmacol. 2007;85(1):155-165.*
- *Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. Nat Rev Neurosci. 2009;10(3):199-210.*
- *Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. Annu Rev Psychol. 2015; 66:143-172.*
- *Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biol Psychiatry. 2016;80(1):40-52.*
- *Irwin MR, Opp MR. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. Neuropsychopharmacol. 2017;42(1):129-155.*
- *Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. Biol Psychiatry. 2008;64(6):538-540.*
- *Irwin MR, Witarama T, Caudill M, Olmstead R, Breen EC. Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans. Brain Behav Immun. 2015; 47:86-92.*
- *Ishimori K. True cause of sleep: a hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. Tokyo Jgakkai Zasshi. 1909;23:429-457.*
- *Kario K, Pickering TG. Does extreme dipping of nocturnal blood pressure in elderly hypertensive patients confer high risk of developing ischemic target organ damage from antihypertensive therapy? Arch Intern Med. 2000;160(9):1378-1378.*
- *Kerkhof GA, Dongen HPV, Bobbert AC. Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure? Am J Hypertens. 1998;11(3):373-377.*
- *Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol. 1967;22(5):867-873.*
- *Krieger J, Maglasiu N, Sforza E, Kurtz D. Breathing during sleep in normal middle-aged subjects. Sleep. 1990;13(2):143-154.*
- *Krueger J, Pappenheimer JR, Karnovsky M. Sleep-promoting factor S: purification and properties. Proc Natl Acad Sci USA. 1978;75(10):5235-5238.*
- *Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. Ann NY Acad Sci. 2010;1193(1):48-59.*
- *Larochelle P. Circadian variation in blood pressure: dipper or nondipper. J Clin Hypertens. 2002;4:3-8.*
- *Littler W. Sleep and blood pressure: further observations. Am Heart J. 1979;97(1):35-37.*
- *Luboshitzky R, Herer P, Levi M, Shen–Orr Z, Lavie P. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. J Androl. 1999;20(6):731-737.*
- *Lucke C, Hehrmann R, Mayersbach, von Zur Mühlen A. Studies on circadian variations of plasma TSH, thyroxine and triiodothyronine in man. Eur J Endocrinol. 1977;86(1):81-88.*
- *Malik V, Smith D, Lee-Chiong T. Respiratory physiology during sleep. Sleep Med Clin. 2012;7(3):497-505.*
- *Mancia G, Baccelli G, Adams DB, Zanchetti A. Vasomotor regulation during sleep in the cat. Am J Physiol-Legacy Content. 1971;220(4):1086-1093.*
- *Maquet P. Understanding non rapid eye movement sleep through neuroimaging. World J Biol Psychiatry. 2010;11(sup1):9-15.*
- *Maquet P, Dive D, Salmon E, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. Brain Res. 1990;513(1):136-143.*
- *Maquet P, Smith C, Stickgold R. Sleep and brain plasticity. Oxford ; New York : Oxford University Press, 2003.*
- *Mitchell RA, Berger AJ. Neural regulation of respiration. Am Rev Respir Dis. 1975;111(2):206-224.*
- *Morgan D, Tsai SC. Sleep and the endocrine system. Crit Care Clin. 2015;31(3):403-418.*
- *Mwenge GB, Rombaux P, Lengele B, Rodenstein D. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. Stimulation of the Peripheral Nervous System. 2016;29:94-105.*
- *Naito Y, Tsujino T, Masuyama T. Circadian variations of the renin-angiotensin-aldosterone system. Nihon Rinsho. Japan J Clin Med. 2014;72(8):1381-1385.*
- *Obál F. Krueger JM. GHRH and sleep. Sleep Med Rev. 2004;8:367-377.*
- *Pedemonte M, Goldstein-Daruech N, Velluti RA. Temporal correlations between heart rate, medullary units and hippocampal theta rhythm in anesthetized, sleeping and awake guinea pigs. Auton Neurosci. 2003;107(2):99-104.*
- *Pedemonte M, Rodríguez-Alvez A, Velluti RA. Electroencephalographic frequencies associated with heart changes in RR interval variability during paradoxical sleep. Auton Neurosci. 2005;123(1-2):82-86.*
- *Perras B, Born J. Sleep associated endocrine and immune changes in the elderly. Advances İn Cell Aging And Gerontology. 2005;17:113-154.*
- *Phillipson EA. Control of breathing during sleep. Am Rev Respir Dis. 1978;118(5):909-939.*
- *Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1998;31(7):1627-1634.*
- *Pontoppidan H, Beecher HK. Progressive loss of protective reflexes in the airway with the advance of age. JAMA. 1960;174(18):2209-2213.*
- *Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3597-3603.*
- *Robin ED, Whaley RD, Crump CH, Travis DM. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. J Clin Invest. 1958;37(7):981-989.*
- *Sack RL, Lewy AJ, Erb DL, Vollmer WM, Singer CM. Human melatonin production decreases with age. J Pineal Res. 1986;3(4):379-388.*
- *Sauerland E, Harper R. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle Exp Neurol. 1976;51(1):160-170.*
- *Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, et al. Soluble TNF-α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):165-170.*
- *Silvani A, Lenzi P. Reflex cardiovascular control in sleep. The Physiologic Nature of Sleep. 2005;323-349.*
- *Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. Psychol Bull. 2014;140(3):774.*
- *Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. NEJM. 1993;328(5):303-307.*
- *Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet. 1999;354(9188):1435-1439.*
- *Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, et al. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. Sleep. 1995;18(7):543-548.*
- *Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile: a population study. Am J Hypertens. 1992;5(6Pt1):386-392.*
- *Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. J Clin Invest. 1991;88(3):934-942.*
- *Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension. 1994;24(6):793-801.*

- *Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2603-2607.*
- *Watson W. Distensibility of the capacity blood vessels of the human hand during sleep. J Physiol. 1962;161(3):392.*
- *Wright Jr KP, Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. Brain Behav Immun. 2015;47:24-34.*
- *Xi MC, Morales FR, Chase MH. Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness. J Neurosci. 2004;24(47):10670-10678.*

BÖLÜM 7
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0007

Uyku ve Rüyalar

Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Rüyalar, uykunun belki de en önemli epifenomeni olarak tanımlanabilir. İnsanoğlu ilk uykuya dalıp uyandığından itibaren rüyalarının peşindedir. Ne demek istiyor ne anlatıyor bilmek istemişlerdir. Kimileri rüyaya tanrısal bir anlam katıp mesajlarını anlamak isterken, bazıları ise hem kötülük hem de iyilik görmüşlerdir. Bilimsel olarak ilk yazılar 18. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. '*Pathology of Dreams*' isimli yayın 1907'de '*Journal of the American Medical Association*' dergisinde yayınlanmıştır. Yazıda dikkati çeken "bilimsel ilerlemeye karşı uyku ve rüya üzerinde hâlâ birçok bilinmeyen bulunmaktadır" cümlesidir. Bu cümle hâlen günümüz için de geçerliliğini korumaktadır.

Rüyalar üzerine araştırmalar yavaş gelişim göstermektedir. Rüyaların tek tanığının olması, fizyolojik yanıtların "şimdilik" net olmaması, amnestik özelliklere sahip olması, biyolojik gerekliliğinin ve hangi fonksiyona sahip olduğunun bilinmemesi, bu yavaş gelişimin nedeni olarak belirtilebilir. Plato'nun kayıtlarına göre Socrates'in "Şu anda, biri bize uykuda olup olmadığımızı ve düşüncelerimizin-yaşantılarımızın bir rüya olup olmadığını sorsa, hangi kanıtı sunabilirsin?" sorusu güncel olarak tartışılabilir.

Bu bölümde, neden rüya görüldüğü, rüyaların oluşum mekanizmaları, rüyaların tipleri, rüyaların fonksiyonları ve bazı hastalıklarda rüyalar konuları tartışılacaktır.

NEDEN VE NASIL RÜYA GÖRÜLMEKTEDİR?

İnsanoğlu ilk rüyalarından beri bu soruyu sormaktadır. Ancak bununla ilgili bilimsel yazılar son yüzyıl içinde ortaya çıkmıştır. Daha hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusu tanımlanmadan önce Freud, '*Interpretation of Dreams*'isimli kitabında rüyaların oluşum ve anlamlarını anlatmıştır. REM uykusunun 1950 yıllarında tanımlanması (Aserinsky, 1953) ve 1970 yılında da REM rüyalarının oluşum modelleri tanımlanmaya başlanmıştır (Hobson, 1977). Aserinsky, Kleitman ve Dement, Chicago Üniversitesinde, polisomnografik inceleme sırasında gözlemlediği, periyodik olarak ortaya çıkan hızlı göz hareketleri sırasında kişileri uyandırıp, deneyimlerini sorduğunda "rüya gördüklerini" belirtmişlerdir. Rüyaların ilk elektrofizyolojik karşılığı böylelikle ortaya konulmuştur (Dement, 1957).

Neden rüya gördüğümüzün cevabı maalesef net değildir. Ancak beyin hasarlarına bağlı rüya kaybı (anoneiria, Charcot-Wilbrand sendromu) 19. yüzyıldan beri bilinmektedir (Murri, 1984). Bununla birlikte rüyaya eşlik eden nörobiyolojik bulgular da tanımlanmıştır. REM uykusu döneminde bilincin yönetici kontrol merkezi olan dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinin azaldığı, halüsinatör merkez olduğu düşünülen duyusal asosiyasyon korteksi aktivitesindeki artış ve emosyonel merkezler olan amigdala, ön singulat korteks ve medial orbital frontal korteks aktivitesindeki artış, rüya ve içerikleri hakkında bilgi vermektedir. Bu tanımlanan bölgelerdeki fonksiyonel değişimler sonucunda REM uykusu rüyalarının, tuhaf, mantık dışı, yoğun emosyonel yük taşıyabilen, yer ve zaman değişimleri ile şekillenen içeriği tanımlanabilmektedir (Hobson, 2000).

Uyku evreleri ve rüyaların ilişkisine bakıldığında, rüyaların hem REM uykusu hem de REM olmayan (non-REM, NREM) uyku dönemlerinde oluştuğu bilinmektedir. Rüya sonrası uyanmalar ise daha sık olarak REM uykusu dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. REM uykusu ile ilişkili rüyaların tipik özellikleri bulunmaktadır. REM uykusu rüyaları, daha uzun süreli, daha canlı, tuhaf -bizar- ve daha hikâye şeklindedir. NREM uykusu rüyaları ise sonrasında uyanmaların olmaması nedeni ile daha amnestik özellikler göstermektedir. NREM uykusu rüyalarına baktığımızda ise daha gerçekçi ve tanımlayıcı içeriğe sahip olduğu görülmektedir. NREM uykusu rüyaları sıklıkla NREM 2 (N2) döneminde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, özellikle N3 döneminde ortaya çıkan rüyalar, yine NREM 3 (N3) döneminde bellek konsolidasyonu (hipokampal tekrarlanan organizasyon) nedeni ile günlük olaylar ile ilişkili, deklaratif bellek özelliklerini barındıran, epizodik hafızadan faydalanan içerikler taşımaktadır. Bununla birlikte N2 dönemi rüyalarında motor bellek ile ilgili rüya içeriğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Ancak rüya sırasında motor hareketlerin zenginliği REM uykusu rüyalarının önemli bir özelliğidir. Daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi, fizyoloji, bu motor hareketlerin inhibisyonunu REM uykusu atonisi ile sağlamaktadır (Cipolli, 2021).

Rüyaların hafıza ve emosyon ile ilişkisini Freud ayrıntılı olarak tanımlamıştır. Rüyaların yoğunlaştığı alanlar ve içeriklerin tanımladığı yer değişimleri, nörobilişsel bilimin başlamasını sağlamıştır. Çalışmalarda rüya raporlarına bakıldığında, rüya içeriğinin %3'ü uyanıklıktaki bellek kaynaklarından oluşurken, %97'si ise uyanıklık bellek kaynaklarından oluşmamaktadır. Freud'un kurduğu hipotezin aksine rüya içeriği, dış uyaranlardan kısmen ve az olasılıkla etkilenmektedir. Bu içerik farklılıklarının hipokampus dışı semantik hafıza kökenli olabileceğine işaret edilmektedir. Rüya içeriğinin unutulması da benzer şekilde, hipokampus dışı belleğin kaynak olabileceğini düşündürmektedir (Wamsley, 2010).

Bununla birlikte, rüyalar üzerine çalışmak bazı sorunları getirmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, tanığın tek olması, amnezinin eşlik etmesi, ölçme yöntemlerinin yetersizliği sorun olmaktadır. Rüya, uyku sırasında olan, dış uyaranların olmadığı, azalmış beyin aktivitesine eşlik eden, kişinin deneyimleri ile bağlantılı, kişinin uyandığında hatırladığı ve sonrasında raporlanan içeriğe sahip olmasından ötürü tanımlamakta zorluklar yaşanmaktadır. Rüya içeriğini elde etmek için farklı yöntemler kullanılabilmektedir. Ev raporları, uyku tıbbı merkezi çalışmaları, psikoterapi ile rüya içeriği toplanabilmektedir. Uykudan uyandırılma (kendiliğinden ya da uyaran ile), uyandırılma zamanı (uykunun erken, orta ya da geç döneminde), uyandırılma evresi (NREM ya da REM uykusu), rüya içeriğinin toplanması (kayıtlı, sözel, anket vb) gibi yöntemler kullanılabilmektedir. Uyku merkezlerindeki çalışmalar bazı kısıtlılıklar içerse de (ilk gece etkisi, yer yadırganması vb) hangi evrede uyandırıldığı yani hangi evre rüyası gördüğünü anlamak için önemlidir. REM ya da NREM (N2) uyku döneminde uyandırıldığında deneklerden çok azının rüya tanımlayabildikleri görülmektedir. Çalışmalardaki kısıtlılıklar içinde önemli bir faktör ise rüya deneyimleyenin içerik hakkında ne kadar doğru bilgi verdiğidir. Deneklerin rüya içerikleri için sabah amnestik oldukları izlenebildiği gibi, rüya içeriği gece hatırladıklarından farklı içerikler ile hatırladıkları da gözlenmektedir (Graveline, 2015). Çalışmalarda tek gece değerlendirme yerine ardışık gece değerlendirmeleri rüya tanımlanmasını arttırmaktadır. Diğer çalışma metodu ise rüya günlükleridir. Rüya günlükleri denekler tarafından tamamen doldurulabile–

ceği gibi anket tipi de kullanılabilmektedir. Rüya anketleri sık kullanılan yöntemlerden biridir. Farklı anket tipleri tanımlanmıştır. Rüyanın tipi (normal-kâbus), sıklığı, tanımlayıcı özellikleri, içerik bilgileri tanımlanmaktadır. İster ev çalışması olsun isterse uyku merkezi çalışmalarında belli kısıtlılıklar ortaya çıkmaktadır. Ev rüyalarının, uyku merkezindeki erken REM uykusu rüyalarından daha fazla emosyon içerikli olduğu, ancak geç REM rüyalarından farklı olmadığı görülmektedir. Evdeki rüyaların, uyku merkezindeki REM rüyalarından daha olumsuz içeriğe sahip olduğu gözlenmektedir. Rüya çalışmalarının yapıldığı yer laboratuvar ise nadiren egzotik (%5) ve fantastik (%1) içerik olarak tanımlanan rüyalar gözlenmiştir (Sikka, 2018).

Rüyaların analizi ise diğer önemli bir konudur. Nesnel bulgular olmaması nedeni ile "çok" ya da "az" ve "var" ya da "yok" şeklinde tanımlayıcı kelimeler kullanılmaktadır. Kullanılan farklı anketler bulunmaktadır. En sık kullanılan anket ise '*Hall ve Van de Castle*' kodlama sistemidir (Hall, 1966). Bu sınıflamada rüya içeriği 150'den fazla skala ile değerlendirilmektedir. Kodlama sisteminde Durum ve Objeler (içeride, dışarıda, bilinmeyen, bozulmuş durum, mimari, vücut parçaları, giysi, yiyecek), Karakterler (kişiler [sayı, grup, cinsiyet, yaş], hayvan, mistik olan olmayan yaratıklar), Sosyal etkileşim (agresif [ölüm, fiziksel saldırı, sözlü tehdit], dostane [uzun süreli dostluk, hediyeleşme], cinsel [ilişki, sevişme, aşırılık]), Aktiviteler (düşünme, fiziksel, harcama), Başarı durumu (başarılı, başarısız), Çevresel baskı (talihli, talihsiz), Emosyonlar (kızgın, mutlu, üzgün, şaşkın, kaygılı), Tanımlamalar (düzenleyiciler [boyut, hız, yaş, renk], zamansal skala [negatif skala –hiç, asla, hayır, emin değil-]), Teorik skalalar (kastrasyon anksiyetesi, kastrasyon isteği, penis kıskanması, oral seks, gerileme) gibi değerlendirmeleri içermektedir. Bununla birlikte emosyonel ve tuhaf içerikli rüyaların çalışmasında tanımlamalarda sorunlar yaşanmaktadır. Diğer bir sorun ise denek sayısının büyüklüğüdür. Klinik çalışmalar da genellikle skalalar üzerinden değerlendirilip, gruplar arası farklılıklar üzerinde yapılmaktadır.

Bununla birlikte gece boyunca ortaya çıkan rüyaların, hangi zamanda ortaya çıktığına bağlı olarak içerikleri arasında farklılık izlenmemektedir. Genel olarak, NREM ve REM uykusu rüyaları arasındaki farklara bakıldığında ise REM uykusu rüyalarının daha uzun ve sık olduğu, NREM uykusu rüyaların ise rüyadan çok sanki bir düşünce şeklinde olduğu belirtilmektedir. Cinsiyetin de rüya içeriği ve oluşumu üzerine etkisi bulunmaktadır. Erkek ve kadın rüya içeriklerine bakıldığında kadın rüyalarının daha çok günlük olaylar ile ilişkili olduğu görülmektedir. Cinsel içerikli rüyalar her iki cinste herhangi bir zamanda %80 olasılıkla tanımlanmakla birlikte, erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Yaşa bağlı da rüya içeriği değişmektedir. Yedi yaşlarına kadar rüya gören kişilerde, rüya içeriğinde aktif karakter olmamaktadır. Çocukluk çağı rüya içeriği daha pozitif duygulanım yönündedir, agresyon daha nadirdir. Adölesan çağda ise rüya içeriği daha tuhaf hale gelmektedir. Yaşlandıkça rüyaları hatırlama azalmakta ama içerik olarak değişim gözlenmemektedir (Cipolli, 2021).

Rüyalar, birçok duyunun da eşlik ettiği bir epifenomendir. Duysal deneyimler rüyalara eşlik etmektedir. Rüyaların %50'sinde işitsel deneyimler varken koku, tat ve ağrı gibi duysal deneyimler %1 gibi görülmektedir. Kadınlarda koku ve tat, erkeklerde ise ağrı ve işitsel duyu deneyimlerinin daha fazla olduğu bilinmektedir (Wamsley, 2011).

Diğer merak edilen ise, görme engellilerdeki rüyalardır. Doğuştan ya da 4-5 yaşlarından önce görme engeli gelişti ise rüyalarda görsel imgeler bulunmamaktadır. Rüya içeriklerinde diğer duysal algılar daha ön planda olmaktadır. Eğer engel 5-6 yaşlarından sonra ortaya çıktı ise, yaş ilerlese de çocukluk çağındaki imgeler ile görsel içerikler deneyimlenmektedir (Andrade, 2021).

RÜYALARIN NÖROKİMYASI

Rüya oluşumu hakkında üç ana nörokimyasal hipotez geliştirilmiştir. İlk olarak, Hobson'un "aktivasyon-sentez" ve "aktivasyon-modülasyon modelleri" ortaya çıkmıştır (Hobson, 1977). REM uykusu sırasında asendan retiküler aktivasyon sisteminde (ARAS) kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik aktivasyondaki artış, bu nörotransmiterlerin rüya oluşumunda katkıda bulunduğunu göstermektedir. İkinci olarak, Solms, limbik ve prefrontal ödül ağlarının orta beyin ventral tegmental alandan (VTA) dopaminerjik uzantılar ile uyarılmasının, son zamanlarda "ödül aktivasyon modelinde" genişletilen bir hipotez olan rüyayı başlatan motivasyonel dürtüler ürettiğini öne sürmektedir (Solm, 1997). Üçüncü olarak da Gottesmann, REM uykusu sırasında korteksin dopaminerjik uyarımının, serotonerjik ve noradrenerjik modülasyonunun yokluğunda, rüyanın psikotomimetik (psikoz benzeri) yönlerinin ortaya çıkmasına izin verdiğini öne sürmektedir (Gottesmann, 2010).

Ana olarak üç nörotransmiter rüya oluşumuna katkı sağlamaktadır (Cipolli, 2021).

Asetilkolin

Rüya oluşumunda önemli bir nörotransmiter, hem uyanıklıkta hem de REM uykusunda görev alan asetilkolindir. Aktivasyon-sentez ve aktivasyon-giriş-modülasyon modelleri, REM uykusu rüyasındaki beyin aktivasyonunun, mezopontin kolinerjik çekirdek tarafından sağlanan talamusun aktivasyonundan kaynaklandığını göstermektedir. Örneğin kolinesteraz inhibitörleri, rüya artışına, kâbus ve hipnogojik halüsinasyonların artışına neden olmaktadırlar. Transdermal nikotin ve nikotin reseptörü agonisti vareniklin ise rüyaların yoğunlaşmasına neden olmaktadır.

Dopamin

Dopamin ödül ve uyanıklıkta yer alan önemli bir nörotransmiterdir. Dopamin rüyada anıların tekrar işlendiği tekrarlarda ve seçici olarak işlendiğine dayanan "ödül etkinleştirme modelinde" rol almaktadır. NREM uykusu rüyalarında hipokampus - dopaminden zengin ön striatal devreler rol oynar. Bu modelde, rüya sırasında anıların seçici konsolidasyonu, dopaminerjik sistemin aktivasyonu ile mümkün olmaktadır. Dopamin agonistlerinin rüyaları ortadan kaldırdığı gerçeği bu teoriyi desteklemektedir. Yine, levodopa ve diğer bazı dopaminerjik ilaçlar, Parkinson hastalığı olan hastalarda rüyaları arttırmaktadır. Ancak bazı dopamin agonistleri rüyaları azaltırken, bazı dopamin antagonistleri ise rüya artışına neden olmaktadır. Bu değişkenlik, dopaminin rüya üzerindeki etkisinin, doza, ilişkili reseptöre ve de bulunduğu konuma bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Serotonin

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer serotonerjik ilaçlar rüyayı arttırabilmektedir. REM uykusunda en düşük serotonin düzeyi, rüyaların halüsinatuvar oluşumunu açıklayabilir.

RÜYALARIN ELEKTROFİZYOLOJİK VE TOPOGRAFİK KARŞILIKLARI

Rüya oluşturucu merkezler lezyon ve olgu çalışmaları ile tanımlanmıştır. Bununla birlikte ilişkili elektrofizyolojik yanıtlar tartışmalıdır. Rüyanın "beyin içinde" olduğu gerçektir. Uyanıklık verileri ile uyarlanabilir ancak temel olarak -kısmen- kapalı bir devrenin yani uykunun bir fonksiyonudur. Elektroensefalografi (EEG), dirençli epilepsi hastalarındaki kortikal EEG kayıtlamaları, ileri EEG kayıtlamaları (stereo-EEG, yüksek yoğunluklu-EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fonksiyonel MRG (fMRG), difüzyon tensör incelemesi (DTİ), pozitron emisyon tomografi (PET) ve transkraniyal manyetik uyarım (TMU) çalışmaları kısmen de olsa rüya ve ilişkili merkezler hakkında bilgi vermektedir.

EEG kayıtlamalarına bakıldığında, rüya gören ve görmeyenler arasında frekans ya da topografik yayılım açısından fark var mıdır? "Yerel uyku teorisine" uygun olarak, uyku sırasında EEG aktivitesindeki kortikal ve subkortikal bölgesel farklılıklar, rüya oluşumu için belirli işlevlerin göstergesi olarak değerlendirilebilir (Siclari, 2017). Epilepsi hastalarında yapılan stereo-EEG incelemelerinde medial temporal lob aktivitesi ve rüya içeriğinin hatırlanması, artan teta band aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur (Fell, 2006). Benzer şekilde, rüyanın hatırlanmasına bakıldığında özellikle rinohipokampal ve intrahipokampal bölgelerde tüm EEG frekanslarında artışın rüya hatırlanması ile ilişkili olduğu görülmüştür (Fell 2003). Bu durum "lokal uyanma" ile uyumlu olarak değerlendirilebilmektedir. Diğer önemli bir subkortikal bölge ise talamusun medial pulvinar çekirdeğidir. Bu çekirdeğin REM uykusu sırasında aktivasyonunun engellenmesi, kortikal aktivasyonun engellenmesi ile sonuçlanıp, rüya oluşumu ve içeriğini değiştirmektedir. Medial pulvinar çekirdek aktivasyonunun engellenmesi sonucunda bağlantıda olduğu arka singulat, dorsolateral prefrontal korteks ve parietal korteks de inhibisyona uğrar ve rüyaların tuhaf -bizar- özellikleri ile ilişkilendirilir (Magnim, 2004 ve Massirnini, 2010).

İlk kez kedilerde gösterilen, REM uykusu sırasında hızlı göz hareketleri ve beyin sapı kökenli ponto-genikülo-oksipital dikenler rüya ilişkili olduğu düşünülen ilk potansiyellerdir.

NREM uykusu rüyalarının hatırlanması ile ilişkili bulgular daha sınırlıdır. NREM uykusu rüyalarının hatırlanması sıklıkla N2 dönemi ile ilişkili olup, özellikle temporoparietal bölgelerde düşük alfa gücü ile ilişkili görülmektedir (Marzano, 2011). REM uykusu rüyalarının geri hatırlanmasının daha yüksek frontal teta aktivitesi ile, NREM uykusu rüyalarının hatırlanmasının ise sağ temporal bölgenin daha düşük alfa aktivitesi ile ilişkili olduğu söylenebilir (Scarpelli, 2015). REM uykusu rüyalarının hatırlanmasında oksipital kortekste daha yüksek alfa ve beta aktivitesinin rolü de gösterilmiştir. NREM uykusu rüyalarının hatırlanmasında yaş ile değişiklikler gözlenmektedir. Gençlerde frontal ve santroparietal bölgelerde daha düşük delta ve sigma EEG aktivitesi ile birlikteyken, yaşlılarda ise frontal delta ve santroparietal sigma EEG aktivitesi ile ilişkilidir (Chelleppa, 2015). Bununla birlikte gündüz şekerlemeler sırasında görülen rüyaların elektrofizyolojik bulguları pek tatminkâr değildir. Bu çalışma sonuçlarında elde edilen veriler net ayrım yapmaktan uzaktır.

NREM (N2) uykusu rüyaları için sol frontal ve temporoparietal alanlarda delta aktivitesindeki azalma rüyanın hatırlanması açısından önemlidir (Scarpelli, 2017). Yine, rüya hatırlanmasında, parietooksipital düşük frekanslı gücün (1-4 Hz) azalması hem REM hem NREM uykusu rüyalarının hatırlanması ile ilişkilidir. NREM uykusunda parietooksipital, REM uykusunda ise frontal ve temporal bölgedeki daha düşük hızlı frekanslı gücün (20-30 Hz) azalması rüya hatırlanması ile ilişkilidir. Fusiform bölgedeki hızlı aktivite ise tanınan yüzlerin rüyada hatırlanması ile ilişkili olabilir (Siclari, 2017).

Nörogörüntüleme ve EEG birlikteliği çalışmalarında, REM uykusu rüyaları sırasında, PET ve EEG uyumu ile, rüya hatırlanmasında, pontin tegmentum, sol talamus, bilateral amigdala, ön singulat korteks ve sağ parietal operkulum bölgesinde aktivasyon, bununla birlikte, bilateral dorsolateral prefrontal korteks, supramarjinal korteks, arka singulat korteks ve preküneus inhibisyon olduğu gösterilmiştir (Maquet, 1996).

Rüyaların kaybı (anoneiria) da anotomik karşılıklar hakkında bilgi vermektedir. Örneğin Broadmann 40. alan (bilateral/unilateral), kaudat başı, ventromedial prefrontal korteks ve prefrontal korteks hasarlarında rüya kaybı bildirilmiştir. Buna karşılık, medial prefrontal korteks, ön singulat korteks ve bazal ön beyin hasarlarında ise rüya artışı ortaya çıkabilmektedir.

PATOLOJİK RÜYA NEDİR?

Patolojik rüyalar iki grup halinde sınıflandırılabilir. Birincisi yapının bozuklukları, ikincisi de içeriğin bozukluklarıdır. Yapının bozuklukları, rüyanın anatomik yapılandırılmasındaki bozuklukalarını içermektedir. Bu grupta NREM uykusu rüya patolojileri (uyku terörü) ve REM uykusu rüya patolojileri (REM uykusu davranış bozukluğu, uyku paralizisi) yer almaktadır. İçeriğin bozulmasında ise daha öznel bir grup bulunmaktadır. Bunlar kötü uyku içeriği ve egodistonik rüyalardır.

Patolojik rüyayı içerik olarak sınıflandırmak ve patolojik olan ve olmayan olarak ayırmak, tek görgü şahidinin olması ve hatırlanma güçlüğü nedeni ile zor olmaktadır. Bilindiği gibi rüya temeli ana olarak üç teori ile tanımlanmıştır: Psikoanalitik, fizyolojik ve nörokognitif. Psikoanalitik temelli yaklaşım, Freud öncülüğünde, özellikle REM uykusu rüyalarının sembolik anlamlar ile yer değiştirmelerin kullanıldığı bir durumu yansıtmaktadır. Patolojik rüya olarak tanımlanan bir durum dışında egonun istek ve arzularının bir yansıması olarak betimlenmektedir. Hall ve Nordby'nin devamlılık hipotezine dayanarak içeriğin rahatsız ediciliği aslında günlük yaşantıdaki rahatsız edici durum ve kaygıların rüyaya uzanması olarak değerlendirilebilir. Hobson'un fizyolojik temelli aktivasyon-giriş-modülasyon teorisine göre duysal girdiler, nörotransmiterler ve beynin farklı bölgelerinin aktivasyonu rüyayı belirleyip bu sistemdeki bozukluklar rüya içeriğinin egodistonik olmasına neden olmaktadır. Örneğin, kullanılan antidepresan ilaçlar (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) rüya içeriğini bozup, kâbuslara neden olabilmektedir. Nörokognitif teoriye göre, rüya, nöronal ağın konsolidasyonunu ve bellek ile içeriğin oluşmasını sağlamaktadır. Nöronal ağın konsolidasyonundaki yetersizlikler ve bellek içeriğindeki olaylar rüyanın içeriğini bozabilmektedir. Özellikle hipokampal bölge ve amigdalanın aktivasyonu rüya içeriğini belirgin olarak değiştirmektedir. Aktif olan prefrontal korteksin rüya içeriğinin tuhaflığı ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Klasik içerik bozuklukları olarak otonom aktivasyonun da ön planda olduğu NREM uykusu rüyalarının patolojisi uyku terörleridir. Daha sıklıkla pediatrik çağda gözlense de erişkin dönemde de izlenmektedir. Mutlak amnezi izlenmeyip, deneyim sahipleri kısmen rahatsız edici rüyayı tanımlayabilmektedir. Diğer bir içerik bozukluğu REM uykusu rüyalarının patolojisi olan kâbus bozukluğudur. Deneyim sahibi rüya içeriğini daha belirgin olarak hatırlamakla birlikte otonom bulgular NREM uykusu rüya bozuklukları kadar belirgin değildir. Nörotransmiterlerin ve kullanılan ilaçların (özellikle antidepresanların) etkisi de bilinmektedir.

Patolojik rüyanın yapısal bozukluklarında ise birlikte rüya içeriğinin etkilenmesi olsun ya da olmaksızın, fizyolojik kaskatların bozukluğu tanımlamaktadır. REM uykusu davranış bozukluğu, rüya içeriği ile rüya sırasında ortaya çıkan fizyolojik atoninin kaybı ile ilişkilidir. Sıklıkla nörodejeneratif hastalıkların (özellikle sinükleinopatiler) öncül bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. REM uykusunda atoniyi meydana getiren subseruleus kompleksinin dejenerasyonu patofizyolojide yer almaktadır. Bununla birlikte REM uykusu davranış bozukluğu sırasında ortaya çıkan rüya içeriğinin egodistonik olması, beyinsapı hipotezi ile açıklanan, atoniyi kaybeden kaslardan kaynaklanan seyirmelerin sensorimotor korteksi uyarıp limbik sistemin aktivasyonunun bir sonucudur.

Diğer bir rüya tipi ise '*lüsid*' rüyalardır. Temel olarak rüyada olduğunun farkında olunduğu, rüyanın yönetilebildiği ilginç bir rüya deneyimidir. Toplumun yarısı deneyimlemiştir. Patolojik olarak değerlendirilmese de altta yatan psikopatolojiler ile birliktelik gösterebilmektedir. '*Lüsid*' rüyanın sadece REM uykusu sırasında meydana geldiği düşünülse de aslında bu bir varsayımdır. Bu rüya deneyimini ilk kez yaşayanlar bile, '*lüsid*' rüyaların %18'e kadarının, uykunun başlangıcından itibaren gördüklerini belirtmişlerdir (LaBerge, 1985). '*Lüsid*' rüya sırasında, klasik olarak REM uykusuyla

ilişkilendirilen beyin sapı aktivasyonu yerine, REM uykusu sırasında normalde devre dışı bırakılan çok sayıda kortikal bölgenin aktif olduğu izlenmektedir. Özellikle dorsolateral prefrontal korteksin '*lüsid*' rüya sırasında aktif olması içgörüyü açıklamaktadır. '*Lüsid*' rüya görme ile ilişkili yüksek alfa frekansı seviyesi, '*lüsid*' rüya görmenin uyku ile uyanıklık arasında bilinçli olarak kontrol edilen bir uyku durumu olabileceğine dair önerilere de yol açmıştır (Voss, 2009). '*Lüsid*' rüyalar normal kişilerde (atlet, sanatçılarda daha sık) görülebileceği gibi altta psikopatolojisi (şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu vb) olan kişilerde de gözlenmektedir.

Rüyalar insanoğlunun hep peşinden gittiği ve bu yolculukta uykuyu ve fizyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayan bir epifenomendir. 1907'de '*Pathology of Dreams*' isimli yayında belirtildiği gibi "bilimsel ilerlemeye karşı uyku ve rüya üzerinde hâlâ birçok bilinmeyen bulunmaktadır".

KAYNAKLAR

- *Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science. 1953;118:273-4.*
- *Chellappa SL, Frey S, Knoblauch V, Cajochen C. Cortical activation patterns herald successful dream recall after NREM and REM sleep. Biol Psychol. 2011;87:251-6.*
- *Cipolli C., De Gennaro L. (2021) Neurobiology of Dreams. In: DelRosso L.M., Ferri R. (eds) Sleep Neurology. Springer, Cham.*
- *Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. J Exp Psychol. 1957;53:339-46.*
- *Dement W, Vaughan C (1999) A short and personal history of sleep research. In: The promise of sleep. A Deli Trade Paperback, New York, pp 27-50.*
- *Fell J, Fernandez G, Lutz MT, Kockelmann E, Burr W, Schaller C, et al. Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. Brain. 2006;129:108-14.*
- *Fell J, Staedtgen M, Burr W, Kockelmann E, Helmstaedter C, Schaller C, et al. Rhinalhippocampal EEG coherence is reduced during human sleep. Eur J Neurosci. 2003;18:1711-6.*
- *Freud S. Die Traumdeutung, 1899*
- *Graveline YM, Wamsley EJ. Dreaming and waking cognition. Trans Issues Psychol Sci 2015;1:97.*
- *Hall, C. S., & Van De Castle, R. L. (1966). The content analysis of dreams. Appleton-Century-Crofts.*
  Wamsley EJ, Stickgold R. Memory, Sleep and Dreaming: Experiencing Consolidation. Sleep Med Clin. 2011Mar1;6(1):97-108.
  Andrade MJO. Do congenitally blind people have visual dreams? Sleep Sci. 2021 Apr-Jun;14(2):190-192.
- *Hobson JA, McCarley RW. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. Am J Psychiatry 1977;134(12):1335-48.*
- *Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. Behav Brain Sci 2000;23:793-842; discussion 904-1121.*
- *LaBerge S (1985) Lucid dreaming. JP Tarcher, Los Angeles. ISBN 0-87477-342-3.*
- *Magnin M, Bastuji H, Garcia-Larrea L, Mauguiere F. Human thalarnic medial pulvinar nucleus is not activated during paradoxical sleep. Cereb Cortex. 2004;14:858-62.*
- *Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature. 1996;383: 163-6.*
- *Marzano C, Ferrara M, Mauro F, Moroni F, Gorgoni M, Tempesta D, et al. Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. J Neurosci. 2011 ;31 :6674-83.*
- *Massirnini M, Ferrarelli F, Murphy M, Huber R, Riedner B, Casarotto S, et al. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. Cogn Neurosci. 2010;1:176-83.*
- *Murri L, Arena R, Siciliano G, Mazzotta R, Muratorio A. Dream recall in patients with focalcerebral lesions. Arch Neurol. 1984;41:183-5.*
- *Scarpelli S, D' Atri A, Mangiaruga A, Marzano C, Gorgoni M, Schiappa C, et al. Predicting dreanı recall: EEG activation during NREM sleep or shared mechanisms with wakefulness?Brain Topogr. 2017;30:629-38.*
- *Scarpelli S, Marzano C, D' Atri A, Gorgoni M, Ferrara M, De Gennaro L. State- or trait-like individual differences in dream recall: prelirninary findings from a within-subjects study of multiple nap REM sleep awakenings. Front Psychol. 2015;6:928.*
- *Siclari F, Baird B, Perogamvros L, Bernardi G, LaRocque JJ, Riedner B, Boly M, et al. The neural correlates of dreanıing. Nat Neurosci. 2017;20:872-8.*
- *Siclari F, Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness. Curr Opin Neuorbiol. 2017;44:222-7.*
- *Sikka P, Revonsuo A, Sandman N, Tuominen J, Valli K.J Dream emotions: a comparison of home dream reports with laboratory early and late REM dream reports. Sleep Res. 2018 Apr;27(2):206-214*
- *Solms M. The neuropsychology of dreaming: a clinico-anatomical study. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates;1997.*
  Gottesmann C.The development of the science of dreaming. Int Rev Neurobiol. 2010;92:1-29.
- *Voss U, Holzmann R, Tuin I, Hobson JA (2009) Lucid dreaming: a state of consciousness with features of both waking and non-lucid dreaming. Sleep 32:1191-1200*
- *Wamsley EJ, Stickgold R. Dreaming and offiine memory processing. Curr Biol 2010;20(23):RlOl0-13.*

BÖLÜM 8
Uyku Tıbbının Temelleri

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0008

Uyku Yoksunluğu ve Etkileri

Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Uyku sırasında vücutta biyolojik ve fizyolojik işlevlerle ilgili çok sayıda değişiklik olur. Uyku ihtiyacını gidermek için gereken uyku süresi, artan uyku eğilimi ve bilişsel eksiklikler, uyku kısıtlamasının sağlık ve davranışsal işlevleri tehlikeye atıp atmayacağı konuları uzun süredir araştırılmaktadır.

ETİYOLOJİ

Uyku kaybının birçok nedeni vardır ve nedenler genellikle çok faktörlüdür. Bu nedenler obstrüktif uyku apne sendromu, insomni, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, parasomniler, duygu durum bozuklukları, psikoz ve diğer psikiyatrik, nörolojik ve bazı tıbbi durumlardır. Uyku yoksunluğuna katkıda bulunan herhangi bir faktör belirlenemezse varsayılan tanı birincil insomnidir. Birincil insomni en çok yaşlı nüfusta görülür. Yaşlandıkça uyku mimarisi değişir, delta (yavaş) dalga uykusu azalır ve daha hafif uyku evrelerinde geçirilen süre oranı artar, böylece uyku bölünmeleri sıklaşır.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Schoenborn ve Adams, insanların eskiye kıyasla artık daha az uyuduğunu bildirmişlerdir. Yirminci yüzyılın başlarında yetişkinler günde ortalama dokuz saat uyurken, 1980'lerde bu süre yedi saate düşmüştür. Günümüzde, 2010'larda ise ortalama olarak 10 yetişkinden üçü, günde yedi saatten az uyumaktadır (Schoenborn ve Adams, 2012). Normal uykunun sağlıklı bir yaşam sürmede oynadığı önemli rol göz önüne alındığında uyku yoksunluğu alanındaki çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ve Uyku Araştırmaları Derneği yetişkinlerde en uygun sağlık için gecede yedi saatten daha fazla uyumalarını tavsiye etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Araştırması'nın 2005-2008 yıllarına ait verilerin bir incelemesinde Amerikalı yetişkinlerin üçte birinden fazlasının kronik olarak yedi saatten daha az uyuduğunu bildirmiştir (CDCP, 2011).

Uyku yoksunluğu bireyler yaşlandıkça sıklığı giderek artan yaygın bir sorun olmaktadır. ABD ve dünya çapında yaşlı nüfusun oranı arttıkça uyku bozukluklarının prevalansı artacaktır. Bilindiği gibi obstrüktif uyku apne sendromuna yol açan obezite gibi uyku kaybına ilişkin diğer nedenler de yaşla birlikte artış göstermektedir.

Bliwise ve arkadaşları, 50-65 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde 1959 ve 1980 yılı anketleri arasında her 24 saatte yaklaşık bir saatlik uyku azalmalarını göstermiştir (Bliwise ve ark., 1992) . Bu azalmadan sorumlu olduğu öne sürülen faktörler arasında artan çevresel ışık, sanayileşme, vardiyalı çalışan insan sayısı, televizyon ve radyonun kullanımı gibi çevresel ve kültürel değişiklikler yer almaktaydı.

UYKU YOKSUNLUĞU ÇALIŞMALARINDA TARİHÇE

Toplam Uyku Yoksunluğu

İnsanlarda uyku yoksunluğu deneylerinden birini 1896'da Patrick ve Gilbert 90 saatlik uyku yoksunluğunun üç sağlıklı genç erkek üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada yürütmüştür (Patrick ve Gilbert, 1896). Deneklerden biri deneyin sonunda 10 saat uyumasına izin verildiğinde tamamen ortadan kaybolan duyusal yanılsamalarından söz etmiştir. Tüm denekler uyanık kalmakta zorlanmış ancak uyumalarına izin verildikten sonra tümü kendilerini tamamen zinde ve dinlenmiş hissetmişlerdir.

1965'te dikkat çekici bir deney yapılmıştır. On yedi yaşındaki Kaliforniya Üniversitesi öğrencisi Randy Gardner, uyanık kalmada yeni bir dünya rekoru kırmaya çalışmıştır. Dement, deneyin sonraki bölümünde onu gözlemlemiştir (Dement, 1974). Gardner, 264 saat 12 dakika uyanık kalmış ve ardından 14 saat 40 dakika kadar uyumuştur. Uyandığında tamamen iyileşmiştir.

Kısmi Uyku Yoksunluğu

Kısmi uyku yoksunluğundan örneğin uykuyu 2-3 ay boyunca günde 4,5-5,5 saat ile sınırladıktan sonra ruh hali ve performans ölçümlerine göre performansta düşük motivasyonla ilişkili olabilecek sadece minimal eksiklikler bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalar tam ve kısmi uyku yoksunluğunun insanlarda zararlı etkiler yarattığını kesin olarak kanıtlamıştır.

Bu uyku yoksunluğu deneyleriyle ilgili önemli bir sorun stres faktörünün devreye girmesidir. Bu nedenle bu deneyler insanda ideal uyku yoksunluğu koşullarını yeniden oluşturamayabilir.

Seçici Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements, REM) Uykusu Yoksunlığu

Dement, REM uykusu yoksunluk deneylerini 1960'larda gerçekleştirmiştir (Dement, 1960). Deney sırasında polisomnografik (PSG) kayıtlarda REM uykusu başlangıcı gösterildiği an denek beş dakika boyunca uyanık tutulmuştur. PSG sonuçları REM uykusu basıncının arttığını, yani ardışık gecelerde REM uykusunun daha erken ve daha sık başladığını ve telafi geceleri sırasında REM uykusu yüzdesinin nicel artışı olan REM uykusu *'rebound'*unu göstermiştir.

Benzer bulgular tekrarlanmış, ancak Dement'in üçüncü gözlemi olarak öne sürdüğü REM uykusu yoksunluğunun ardından psikotik bir reaksiyonun ortaya çıkışı daha sonraki araştırmalarda tekrarlanmamıştır (Agnew Jr ve ark., 1967).

REM Olmayan (Non-REM, NREM) Uyku Evresi Yoksunluğu

Rechtschaffen ve Kales'in 1968'deki (Rechtschaffen ve Kales, 1968) skorlama kriterleri kullanılarak, Agnew ve arkadaşları art arda iki gece NREM-4 uyku evresi (yeni sınıflamaya göre NREM-3) uyku yoksunluğu oluşturmuştur (Agnew Jr ve ark., 1964). Bunu takip eden telafi gecesinde NREM-4 uykusunda artış olduğu bildirilmiştir. Bu grubun sonraki deneyleri iki önemli noktayı ortaya çıkarmıştır: (1) REM uykusu *'rebound'*u, iyileşme geceleri sırasında NREM-4 uykusu *'rebound'*undan daha belirgin ve önemlidir; (2) Bir kişiyi NREM-4 uykusundan mahrum bırakmak REM uykusu yoksunluğuna bırakmaktan daha zordur (Agnew Jr ve ark., 1967).

UYKU YOKSUNLUĞUNUN ETKİLERİ

Uyku ile ilgili durumlarla ilgili yayınlanan çok sayıda araştırma konuyla ilgili daha önce cevaplanmamış sorulara yeni bilgiler

ve açıklamalar eklemektedir. Daha önceki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda uyku yoksunluğu ve hastalıklar arasındaki ilişki bildirilmiş, ancak bu konuda bazı alanlarda yapılan çalışmalar verilerde kesin olmayan bazı tutarsızlıklar ortaya çıkarmıştır. Kronik uyku yoksunluğu akut uyku yoksunluğuna göre çok daha yaygın bir sorun olmasına rağmen bu konuda daha az çalışmalar yapılmıştır.

Çocuk ve Ergenler

Uyku yoksunluğunun yaş spektrumu boyunca etkileri vardır. Bir dizi çalışma uyku yoksunluğunun çocuklar üzerindeki etkilerini açıklamaya çalışmıştır. Fallone ve meslektaşları 6-12 yaşları arasındaki çocukları incelemişlerdir. Daha önce davranışsal veya akademik sorun yaşamamış öğrenciler arasında bile uyku yoksunluğu ile ilişkili akademik performans ve dikkat sorunları üzerinde doğrudan etkilenme bulmuşlardır (Fallone ve ark., 2005).

Otizm spektrumlu çocuklarda uyku sorunu prevalansı % 40 ile % 86 arasında bildirilmiştir (Liu ve ark., 2006). Bozulmuş nörodavranışsal işlevsellik ile yetersiz veya bozulmuş uyku arasındaki ilişki yetişkinlerde iyi çalışılmış olsa da çocuk ve ergenlerle ilgili literatür sınırlıdır. Bununla birlikte ergenlerde uyku bozuklukları aynı zamanda hafıza ve dikkat eksiklikleri ve akademik performanstaki düşüşlerle ilişkilendirilmiştir (Alhola ve Polo-Kantola, 2007).

Irk ve Etnik Gruplar

Alışılmış uyku düzenlerinin ırk/etnik köken grubuna göre farklılık gösterip göstermediği konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ruiter ve meslektaşları Siyahiler/Afrikalı-Amerikalıların Beyazlardan yaklaşık 28 dakika daha az polisomnografik uyku uyuduklarını bulan bir meta-analiz çalışması yürütmüş ve daha az yavaş dalga uykusu izlemişlerdir (Ruiter ve ark., 2011). Aktigrafik çalışmalar da ırksal/etnik grupların beyaz ırka göre daha kötü kalitede uyku uyuduklarını desteklemiştir.

Cinsiyet

Tüm yetişkin yaş gruplarında kadınların erkeklere göre daha yetersiz uyku süresi ve/veya uykusuzluk gibi sorunlar bildirdiği bulunmuştur (Zhang ve Wing, 2006).

Medeni Durum

Medeni durum ve uyku yoksunluğu çalışmalarında özekllikle kadınların etkilendiğini ortaya konmuştur. Troxel ve arkadaşları orta yaştaki kadınlarda medeni durum ile birlikte yaşam öyküsü ve uyku arasındaki ilişkileri bulmayı amaçlayan boylamsal bir çalışma yürütmüştür (Troxel ve ark., 2010). Yazarlar çalışma sırasında eşiyle birlikte yaşayan kadınların yalnız yaşayanlara göre daha iyi uyku kalitesine sahip olduğunu bildirmiştir.

Sürücü Kazaları

Araç sürücülerinde akut uykululuk hali yolcuların yaralanabileceği veya ölebileceği kaza riskini önemli ölçüde arttırır. Uykulu durumda olan veya uykusuz kalan birey sayısı azaldığında veya kişiler gün içi saatlerde araç kullandıklarında trafik kazalarında azalma sağlanabilir. Bir olgu kontrol çalışması akut uykululuk ölçümleri ile yaralanmalı kaza riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Connor ve ark., 2002).

Toplumsal Kazalar

Uyku yoksunluğundan kaynaklanan yorgunluk durumu birçok büyük ulusal ve uluslararası felaketten sorumlu olabilir.

Alaska'daki Exxon Valdez petrol sızıntısı, 1986'da Sovyetler Birliği'nde Çernobil nükleer felaketi, Pennsylvania 3-Mile Adası'nda nükleer felakete yaklaşan durum, Hindistan'ın Bhopal kentinde 25,000 kişinin ölümüyle sonuçlanan gaz sızıntısı ve 1987'de Challenger uzay mekiği felaketlerinin, uykululuk durumu ve yorgunluk ile ilişkisi bilinmektedir (NCSDR, 1993).

Stres

Uykusuz kalan veya uykusuzluk yaşayan gençlerin agresyonları nedeniyle fiziksel kavgalara karışma olasılıkları oldukça yüksek bulunurken, intihar düşüncelerinin veya sigara, alkol ve esrar kullanımının da uykusuzlukla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (McKnight-Eily ve ark., 2011).

Mortalite

Rechtschaffen ve arkadaşları, kemirgenler ile tıbbi monitörizasyon cihazları kullanarak uykunun gerekliliğine dair kanıtlar sunmuşlardır (Rechtschaffen ve ark., 1983). On ile 30 gün boyunca uykusuz kalan sıçanlar gıda alımlarındaki artışa rağmen kilo verdikten sonra ölmüşlerdir. Sıçanlar ayrıca ısı kontrolünü kaybetmiştir. Sadece REM uykusundan yoksun bırakılan fareler daha uzun süre yaşamıştır. Etik nedenlerle insanlarda uzun süreli (haftalar ile aylar) tam uyku yoksunluğu deneyleri yapılamaz.

Nörotransmiter ve Nöromodülatörler

Mehta ve arkadaşları, uyku yoksunluğunda, beyindeki özellikle lokus seruleus (locus coeruleus, LC), korteks ve arka hipotalamusta hipokretin-A düzeyinde önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Yeterli miktarda uyunduktan sonra seviyelerin normale döndüğü görülmüştür. Beyinde bu nörotransmiterlerin farklı uyku evrelerinde dalgalanan seviyelerinin genel sağlık durumu ile ilişkili değişikliklerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Mehta ve ark., 2015).

Adenozin uykuyu, noradrenalin uyanıklığı düzenler. Bazal ön beyinde adenozin birikimi bazı nöronları ve bunun korteksle ilişkili alanlarını baskılar. Uykusuz bırakılmış fare modeli üzerinde yapılan bir deneyde kronik uyku yoksunluğunda adenozin ve noradrenalin reseptörlerinde uzun süreçli değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin uyku yoksunluğunda gözlemlenen bilişsel bozukluklara neden olabileceği görülmüştür (Kim ve ark., 2015).

Kardiyovasküler Sistem

Uyku yoksunluğu kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve etkileri oldukça önemlidir. 2008'deki Framingham Kalp Çalışması "Kalp Yaşı" olarak adlandırılan kavramı kullanmaya başlamıştır. Kalp yaşı topluma kardiyovasküler hastalık riskini anlatmanın en basit yolu olduğuna inanılan bir kavramdır. Kalp yaşı kişiye özgü genel kardiyovasküler risk profilini açıklayan, bir kişinin kalp veya vasküler sistemine göre tahmin edilen yaşıdır. Kalp yaşı fazlalığı (KYF), kalp yaşı ile bireyin gerçek biyolojik yaşı arasındaki fark olarak tanımlanır. En düşük KYF gecede yedi saat uyuyan yetişkinlerde gözlenirken, yedi saatten daha az uyumanın artmış KYF ile ilişkili olduğu görülmüştür (Yang ve ark., 2018).

Otonom Sinir Sistemi

Uyku yoksunluğunu takiben kardiyak aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir. Kalp hızı değişkenliği (heart rate variability, HRV) kardiyak otonom kontrol için bir düzenleyicidir. Bir uyku yoksunluğu döneminden sonra önemli bir azalma göstermiştir. Statin, otonom sinir sistemini düzenleme işlevi görür ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Chen ve arkadaşları çalışmalarına aldıkları katılımcılara uyku yoksunluğundan 48 saat önce statin uygulamışlardır. HRV ve kardiyak aritmi üzerindeki etkileri araştırmışlardır. Bu çalışma uykudan yoksun bırakılan sağlıklı bireylerde statin kullanımının aritmiyi iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (Chen ve ark., 2016).

Glikoz ve Lipit Metabolizması

Deng ve arkadaşları uyku yoksunluğu ile santral obezite ve metabolik sendromda anlamlı bir artış, yüksek açlık glikoz seviyesi, artmış kan basıncı ve yükselmiş trigliserit ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) kolesterol seviyelerinde düşme arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir (Deng ve ark., 2017).

Ateroskleroz ve İskemi

Hem antiaterojenik hem de antienflamatuar fonksiyonlara sahip bir vazodilatör olan nitrik oksit aynı zamanda glikoz alımı ve insülin duyarlılığını düzenler. Kronik uyku kaybının fonksiyonel olmayan nitrik oksit aracılı endotele bağlı vazodilatasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu da birçok kardiyovasküler risk faktörüne neden olup, diyabet, hipertansiyon ve inme gibi hastalıklarla sonuçlanabilir. Aho ve arkadaşları, uzun süreli uyku yoksunluğunun bağışıklık yanıtlarını aktif hale getirerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğunu da göstermişlerdir (Aho ve ark., 2016).

Solunum Sistemi

Santral solunum sisteminin kontrolü, hava yolu direnci ve kas kasılmaları uyku ve uyanıklık durumlarında farklılıklar gösterir (McNicholas, 2000). Uyku yoksunluğu ile solunum bozuklukları arasındaki ilişki bir kısır döngü gibidir, genellikle neden-sonuç olgusu olarak gözlemlenir. Bozuk solunum koşullarının uyku kaybına yol açtığı ve uyku kaybının da solunum koşullarını zorladığı bir gerçektir.

Mikrobiyata ve Enflamasyon Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası dengesinin bozulması (disbiyozu) hem periferik hem de merkezi enflamatuar süreçlere ve uyku yoksunluğu tarafından tetiklenen ve uyku kaybının zararlı sonuçlarını hafifletebilecek potansiyel müdahalelere yol açabilen bilişsel eksikliklere neden olabilir (Wang ve ark., 2021).

Bellek

Dikkatin bilişsel kontrolü, duygu düzenleme ve işleyen bellek, yönetici işlevler adı verilen bir dizi temel psikolojik sürecin parçasıdır. Yönetici işlevler ve uykusuzluk arasındaki ilişki üzerine yapılan bir Cochrane sistematik incelemesinde uykusuzluğun yönetici işlevler üzerinde özellikle çalışma belleği açısından olumsuz bir etki yarattığı belirtilmiştir (Ballesio ve ark., 2019).

Yetişkin fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada; altı saatten fazla uyku yoksunluğunun beynin bazı bölgelerinde (lateral hipotalamus, paraventriküler çekirdek, arkuat çekirdek ve mamiller cisimler) nöronal aktivitede değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Fifel ve ark., 2018).

Kognisyon

Uyku yoksunluğu kişinin dış uyaranlara anında tepki verme yeteneğini engeller. Tepkilerdeki azalma yetersiz psikomotor uyanıklığın yetersizliğine atfedilir. Psikomotor uyanıklık bilişsel süreçlerin bir parçasıdır. Zhang ve arkadaşları, psikomotor uyanıklık testini (psychomotor vigilance test, PVT) uyku yoksunluğunda canlı dikkat ve bilişsel kararsızlığı incelemek için kullanmıştır. Bu çalışmada uyku yoksunluğunun serebellar işlevlerin ve psikomotor uyanıklığın bozulmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Psikomotor uyanıklığı ve bilişsel kararlılığı azalmış bireyler günlük yaşam koşullarında görev performansını sürdürmekte güçlük çekebilir (Zhang ve ark., 2019).

Zhu ve arkadaşları her bireydeki ak madde farklılıklarının, uyku yoksunluğundaki bilişsel kararsızlık ile görülen PVT'deki farklılıklarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Zhu ve ark., 2017).

Davranışsal Değişiklikler

Özellikle çocuklarda uyku yoksunluğu, uzun süreli etkisi olarak, davranış üzerinde ve plastisitede değişikliklere yol açabilir. Uyku beyin gelişimi ve sinaptik plastisitede çok önemli bir rol oynar. Miyelinizasyon, protein sentezi, hücresel temizlenme (detoksifikasyon) ve sinaps oluşumu gibi plastisitenin hücresel fonksiyonları uyku yoksunluğunda bozulur. Deneysel bir laboratuvar çalışmasında Sare ve arkadaşları, uyku yoksunluğunun farelerde sosyal ve davranışsal anormalliklere yol açabileceğini göstermiştir (Sare ve ark., 2016).

Uyku yoksunluğunun duygusal kararsızlık ile ilişkili olduğu ve davranışsal inhibisyonu azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bireylerin uyku kaybıyla birlikte agresif davranış ve dürtüselliğin belirginleştiği gösterilmiştir (MacDonald ve ark., 2019).

Alzheimer Hastalığı

Kronik uyku yoksunluğu Alzheimer hastalığı (AH) için bildirilen bir risk faktörüdür. Zhao ve arkadaşları uykudan yoksun bırakılmış farelerin amiloid-β (Aβ) protein prekürsör yapımında değişiklikler gösterdiğini belirtilmiştir. Kortikal Aβ plak birikiminin artması ve AH patogenezinin hızlanmasında kronik uyku yoksunluğunun önemli bir neden olabileceği görülmüştür (Zhao ve ark., 2017).

Tau birikiminin AH'deki nörodejenerasyon sürecini yönlendirdiği bilinmektedir. Hücre içi ve beyin omurilik sıvılarında tau düzeyinin uyku yoksunluğunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Holth ve ark., 2019).

Serebral İskemi / Reperfüzyon Üzerindeki Etkileri

Patyar ve arkadaşları kısa ve uzun uyku süresi ile inme geçirme riski arasında önemli bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca uyku yoksunluğunun nöroenflamasyonu arttıran ve iskeminin iyileşmesini bozan proenflamatuvar sitokin yanıtlarını arttırdığını da bildirmişlerdir (Patyar ve Patyar, 2015).

Gastrointestinal Sistem

Uykudan yoksun bırakılmış farelerde melatonin seviyelerindeki azalma, proenflamatuar sitokin seviyelerinin yükselmesine ve antienflamatuvar sitokinlerin azalmasına neden olmuştur. Bu değişikliklerin kolonda mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Uyku yoksunluğunun mide mukozasında akut bir enflamatuar tepkiye neden olduğu da bildirilmiştir (Ibarra-Coronado ve ark., 2017).

Uyku süresinde sürekli azalma ve gün içinde şekerleme saatlerinde artış, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Peng ve ark., 2017).

Uyku kaybı ile huzursuz bağırsak sendromu arasındaki ilişki de kanıtlanmıştır. Bu ilişkinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte ve açıklanamamaktadır. Noradrenerjik sinyal yolundaki değişikliklerin durumdan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle alfa 2-adrenoseptörler bu durum için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Yaoita ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir hayvan modeli çalışmasında REM uykusu yoksunluğu huzursuz bağırsak sendromunun artan gastrointestinal sistem hareketi semptomlarına katkıda bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda uykudan yoksun farelerin alfa2A-adrenoseptör işlevinde bir azalmaya sahip olduğunu da göstermiştir (Yaoita ve ark., 2018).

İmmünolojik bozukluklar

Uyku yoksunluğunun proenflamatuar belirteçleri arttırdığı kanıtlanmıştır. Bozulmuş uyku durumu ve uyku yoksunluğunda

C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar belirteçleri artmıştır (Irwin ve ark., 2016).

Uyku yoksunluğunda bulunan matür nötrofillerin düşük seviyeleri, uyku yoksunluğu ile enfeksiyonlara yatkınlık arasındaki bağlantıyı inceleme ihtiyacını ortaya koymuştur (Christoffersson ve ark., 2014).

Uyku yoksunluğunun genç erişkinlerde hücresel enflamasyona neden olduğu bildirilirken, yaşlı erişkinlerde uyku yoksunluğu enfeksiyöz hastalıkların kazanılmasına katkıda bulunan *'toll'* benzeri reseptör-4'ün azalmasına neden olmuştur (Carroll ve ark., 2015).

Protein Fonksiyonları ve Genetik Bozukluklar

Trivedi ve arkadaşları uyku yoksunluğunun antioksidan, glutatyon, adenozin trifosfat (adenosine triphosphate, ATP), sistein ve homosistein seviyeleri üzerindeki etkisini ölçmüş ve bu parametrelerin uyku yoksunluğunu takiben önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (Trivedi ve ark., 2017).

Uyku yoksunluğu moleküler düzeyde yani deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein düzeyinde değişikliklere neden olabilir. Gen transkripsiyonundaki ve protein sentezindeki bu değişiklikler sirkadiyen ritim düzensizliklerinde görülen bozukluklarla ilişkilidir (Liu ve Chen, 2019).

Kas İskelet Sistemi

Uyku yoksunluğu uykunun kalite düşüklüğünün özellikle orta yaşlı erkek ve kadınlarda osteopeni ve sarkopeni gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Lucassen ve ark., 2017).

Dermatoloji

Uyku yoksunluğunun artan proenflamatuvar sitokin düzeyine bağlı olarak deri enflamasyonunun şiddetlenmesine ikincil olarak sedef hastalığının (psöriyazis) erken evresini şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2019).

Obezite

Amigdala ve ön insula gıdayla ilgili uyarıcıların çoğuna yanıt verir ve yemek arzusu duygusuna katkıda bulunur. En uygun şartlarda, uykuda amigdala ve insula en düşük düzeyde aktif olmaya devam eder. Uyku yoksunluğunda ön insulanın yüksek düzeyde aktif olduğu, ancak amigdaladaki aktivitenin normal kaldığı bulunmmuştur (Katsunuma ve ark., 2017).

Uyku yoksunluğu, obezite ve insülin direnci için tetikleyici faktörlerden biridir. Son zamanlarda akut faz proteini serum amiloid A'nın (SAA) obezitede önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Akut enflamasyonda, SAA üretimi karaciğer ve yağ dokusunda artar. SAA büyüme faktörü benzeri bir özelliğe sahiptir ve ayrıca *'toll'* benzeri reseptörlere bağlanabilir. Bir çalışmada iki gece uykusuz kalan sağlıklı bireylerde SAA'da bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. SAA düzeyindeki artışın sağlığa zararlı olduğu ve obezite ve insülin direncine yol açabileceği öne sürülmüştür (de Oliveira Filho ve ark., 2017).

Glikoz Homeostazı

Uyku yoksunluğu ile tip 2 diyabet, obezite, kalp hastalığı ve kanser arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kecklund ve Axelsson, 2016).

Kortizol

Uyku yoksunluğunda yükseldiği tespit edilen serum kortizol seviyesi, zihinsel sağlığı önemli ölçüde etkilemekte ve manik bozukluğun patogenezinde muhtemelen rol oynamaktadır (Song ve ark., 2015).

Melatonin

Chen ve arkadaşları uyku yoksunluğunun kalsiyum ekspresyonundaki rolünü ve melatonin üretimi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma, uyku yoksunluğu sonrası önemli ölçüde azalmış kalsiyum ve epifiz sinyalini, dolayısıyla melatonin üretimindeki azalmayı ve değişen metabolik fonksiyonu kanıtlamıştır. Ayrıca melatoninin uyku yoksunluğu olan çocuklarda metabolik eksiklikleri gidermek için bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (Chen ve ark., 2015).

Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal (HPA) Eksen

Kısa süreli uykunun artan kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bjorvatn ve ark., 2007). Bu etki HPA aktivasyonunun etkilerinden olan 24 saatlik kan basıncı değişkenliğine yansıtılabilir (Ayala ve ark., 2013).

Nefroloji ve Üroloji

Cheungpasitporn ve arkadaşları tarafından yürütülen en son metaanaliz, uyku yoksunluğunun böbrek hastalığının bir belirteci olan proteinüri riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Cheungpasitporn ve ark., 2017).

Kanser

Uyku yoksunluğu ve prostat kanseri ile ilgili bazı epidemiyolojik çalışmalar bu ilişkiyle ilgili çeşitli ve çelişkili bulgular bildirmiştir (Gapstur ve ark, 2014). Diğer çalışmalar prostat kanseri ile uyku süresi veya kronik uyku yoksunluğu arasındaki ilişkiyi sorgulamaktadır.

Üreme Sistemi

İnsan üremesine ilişkin çalışmaları yürütmek etik açıdan ciddi sorunlar teşkil ettiğinden halen zordur. Deneysel hayvan çalışmaları özellikle erkek sıçanlarda uyku yoksunluğu ile ilişkili cinsel işlev bozukluklarına ilişkin çok sayıda bulgu vermektedir.

Alvarenga ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, uyku yoksunluğunun sıçanlarda spermatik fonksiyonun değişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Uykudan yoksun fare grubunun azalmış cinsel davranışa, daha düşük testosteron ve sperm canlılık düzeylerine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Alvarenga ve ark., 2015).

Stres

Sosyal stresin NREM uykusu sırasında yavaş dalga aktivitesini etkilediği kanıtlanmıştır. Olini ve arkadaşları tarafından kronik stresin uyku üzerindeki etkilerini araştıran deneysel bir çalışmada, yetişkin farelerin 10 günlük kronik sosyal stres denemesine maruz kaldıktan sonra uykularında homeostatik düzensizlik sergilediği gösterilmiştir. Uykudan yoksun fareler NREM uykusu sırasında yavaş dalga aktivitesinde görüldüğü gibi artmış uyku ihtiyacı göstermişlerdir. Çalışma ayrıca uykudan yoksun farelerin iyileşme döneminde REM uykusu artışı gösterdiğini de ortaya koymuştur (Olini ve ark., 2017).

Depresyon Tedavisinde Uyku Yoksunluğu

İlgi çekici bir depresyon tedavi yöntemi günlük ritmi düzenlemek ve böylece depresif semptomları hafifletmek için hastanın bir veya daha fazla gece kasıtlı olarak uyanık kaldığı uyku yoksunluğu veya uyanma terapisidir. Sistematik bir derlemede uyku yoksunluğunun depresyon tedavisindeki önemi incelenmiştir. Sonuçta, uyku yoksunluğunun depresyonun hızla giderilmesinde rolünün olabileceği, ancak kanıtların kesinliğinin düşük olduğu görülmüştür. Genel olarak yöntem iyi tolere edilebilir, ancak maniye geçiş riski vardır. Uyku yoksunluğu ile tedavi yöntemi düşük kanıt derecesine rağmen depresyonun hızlı bir şekilde giderilme–

sinde gelecekteki araştırmaların önemli bir parçası olabileceği görüşüne varılmıştır (Ioannou ve ark., 2021).

Glimfatik sistem

Uyku sürecinde devreye giren glimfatik sistem, ilginç bir beyin temizleme yöntemi olarak bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı beyinde dolaşır, interstisyel sıvıyla değiş-tokuş eder ve paravenöz yollar boyunca dışarı çıkarak interstisyel atıkları temizler (Iliff ve ark., 2012). Bu yıkama işlemi uyku sırasında artarken (Xie ve ark., 2013), uykusuzluk durumunda bozulur.

UYKU YOKSUNLUĞUNDA İYİLEŞME / DÜZELME

Uyku süresine sadece ekstradan bir saat daha ilave etmenin uyku yoksunluğundan kurtulma oranını önemli ölçüde arttırabileceği açıktır. Dahası uyku kaybı ne kadar şiddetli olursa telafi uyku süresi o kadar uzatılmalı gibi görünmektedir.

Gündüz performans değişiklikleri, kronik uyku kısıtlaması veya artırımı sırasında ve sonrasındaki telafi uykusunun incelendiği bir araştırmada çalışma sonunda en az süre uyuyan gruptakilerin gündüz performanslarında hız ve hatalar, telafi uykusunun ilk gecesinin ardından hızla düzelmiştir. Bu durum beynin kronik uyku kısıtlamasına uyum sağladığını göstermektedir. Hafiften orta dereceye kadar uyku kısıtlamasında bu adaptasyon düşük bir seviyede olmasına rağmen performansı dengelemek için yeterlidir. Bu uyarlanabilir değişikliklerin beynin operasyonel kapasitesini kısıtladığı ve normal uyku süresi dolduktan sonra birkaç gün devam ederek iyileşmeyi geciktirdiği varsayılmaktadır (Belenky ve ark., 2003).

Uykusuzluğun nörolojik etkilerini en aza indirebilmek için şu önerilere uyulmalıdır (Keenan ve Van Gundy 2021):

Beklenen uyku yoksunluğundan önce:

- Olası uyku bozukluklarını değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli
- Beklenen uyku kaybından bir veya iki gece önce uzun süre uyumalı
- Gece vardiyasından önce profilaktik olarak şekerleme yapılmalı

Uzun süreli vardiya sırasında:

- Mümkünse stratejik şekerleme yapılmalı
- Özellikle çalışmalar sırasında mola vermek dikkat eksikliklerini azaltacaktır
- Uyanıklığı sürdürmek için vardiya başında parlak ışığı ve vardiya sırasında kısa ışık pozlamaları dikkate alınmalı
- Kafein alımına bağlı uyanıklığın 4-6 saat kadar sürdüğü unutulmamalı
- Modafinil veya armodafinil vardiyalı çalışma bozukluğu için kullanılabilir

Vardiya sonrası iyileşme uykusu:

- Vardiya sonrası iki ile üç gece uykunun süresi en az 8-10 saate kadar uzatılmalı
- Özellikle gün içinde uyunuyorsa melatonin eklenebilir
- Uyuma ortamında gerekirse göz bantı veya kulak tıkacı kullanılarak odanın karanlık, serin ve sessiz olması sağlanmalı
- Reaktif süreler hatırlanmalı ve bilişsel işlevlerin yeterli iyileşme süresi tamamlanana kadar bozuk kalabileceği unutulmamalı.

UYKU YOKSUNLUĞU ÖLÇÜMÜ VE PSİKOMOTOR UYANIKLIK TESTİ

Uyku kaybı çalışmalarında en hassas ve yaygın olarak kullanılan bilişsel yöntemlerden biri uyanıklıkta dikkatlilik ölçüsü olan PVT'dir (Dinges ve ark., 1985). Çalışmalar, uyku yoksunluğunun, mikro uykuları yansıttığı düşünülen PVT tepkisindeki yavaşlama ve hataları arttırdığını göstermiştir (Dorrian ve ark., 2005;).

Uykusuzluğun neden olduğu hafif derecede performans değişikliklerini en iyi izleyen yöntemler, nöral durum göstergeleri (elektroensefalografi, elektrookülografi ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi) veya PVT gibi dikkat kararlılığının davranışsal göstergeleridir. PVT'nin kısmen telafi edici uyarımı önlediği ve diğer performans ölçümleri gibi yetenek ve öğrenme etkileriyle karıştırılmadığı için uyku kaybının en hassas ölçümleri arasında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PVT diğer yorgunluk algılama teknolojilerinin ölçüldüğü uyku kaybının nörodavranışsal sonuçları için sıklıkla altın standart bir ölçü olarak kullanılır.

UYKU YOKSUNLUĞU TEDAVİSİNDE YÖNETİM

Caydırıcılık ve Hasta Eğitimi

En iyi koruyucu tedavi hasta eğitimidir. Bir kişi kaliteli uykunun önem ve yöntemlerini anladığında, dinlenme büyük olasılıkla daha yüksek bir öncelik haline gelecektir. Hasta eğitimi, uygun uyku hijyeni ve kötü uykunun diğer yaygın nedenlerinden uzaklaşmayı içermelidir.

Sağlık Hizmetleri Ekibi Sonuçlarının İyileştirilmesi

Uyku kaybı genellikle kolayca tedavi edilebilen bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanlarının yapması gereken en önemli görev, rutin olarak hastalarda uyku ile ilgili olabilecek endişeleri taramaktır. Bir hastanın uyumakta güçlük çektiği tespit edildiğinde uygun tedavi başlanabilir.

Hem teşhis hem de tedavi için disiplinler arası bir yaklaşım yararlı olacaktır. Aile hekimi, psikiyatri uzmanları veya bir uyku bozukluğu uzmanının yardımına başvurulmalıdır.

Uyku Yoksunluğunda Tedavi

Bugüne kadar resmi bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, uyku kaybını tedavi etmenin birçok etkili yolu vardır. Uyku tedavisi üç genel yaklaşımdan oluşur: Davranış değişikliği, uyku hijyenini iyileştirme ve nedensel tıbbi ve psikiyatrik durumların tedavisi.

Uykuyu olumsuz etkileyen davranış alışkanlıklarını ortadan kaldırmak için hasta ile uygun uyku hijyeninin gözden geçirilmesi önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlıkların çoğu uyku sorununa katkıda bulunabilir. İlk iki tedavi seçeneği uyku zorluklarını çözmede başarısız olursa farmakoterapi düşünülebilir.

Klinisyen ilaçları önerirken tedbirli olmalıdır çünkü bunlar istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bazı ilaçlar çok yüksek dozlarda verilirse veya ilaç yarı ömrü çok uzunsa gündüz yorgunluğunu daha da kötüleştirebilir. Sakinleştirici ilaçlar zayıflamış uykuya neden olan koşulları da kötüleştirebilir.

Uyku kaybı değiştirilemeyen bir yaşam tarzının sonucuysa (örneğin, vardiyalı çalışma), bireylerin tetikte kalmasına yardımcı olmak için belirli davranış ipuçları vererek gündüz aşırı uykululuk hali ele alınabilir.

Kafein, modafinil, armodafinil ve metilfenidat gibi uyanıklığı destekleyen ilaçlar tercih edilen ilk seçeneklerdir. Şu anda modafinil ve armodafinil vardiyalı çalışma bozukluğu için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan tek ilaçtır.

KAYNAKLAR

- *AgnewJr HW, Webb WB, Williams RL. Comparison of stage four and 1-REM sleep deprivation. Percept Mot Skills. 1967;24:851.*

- *Aho V, Ollila HM, Kronholm E, et al. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. Sci Rep. 2016;6:24828.*
- *Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. Neuropsychiatric Dis Treat. 2007;3(5):553-567.*
- *Alvarenga TA, Hirotsu C, Mazaro-Costa R, Tufik S, Andersen ML. Impairment of male reproductive function after sleep deprivation. Fertil Steril. 2015;103(5):1355-1362.*
- *Ayala DE, Moya A, Crespo JJ, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. Chronobiol Int. 2013;30(1–2):99-115.*
- *Ballesio A, Aquino MRJV, Kyle SD, Ferlazzo F, Lombardo C. Executive functions in insomnia disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. Front Psychol. 2019;10:101-119.*
- *Belenky G , Wesensten NJ, Thorne DR, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. J Sleep Res. 2003;12(1):1-12.*
- *Bliwise DL, King AE, Harris RB. Prevalency of self-reported poor sleep in a healthy population aged 50–65. Soc Sci Med. 1992;34:49-55.*
- *Bjorvatn B, Sagen IM, Oyane N, et al. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. J Sleep Res. 2007;16(1):66-76.*
- *Carroll JE, Carrillo C, Olmstead R, et al. Sleep deprivation and divergent toll-like receptor-4 activation of cellular inflammation in aging. Sleep. 2015;38:205-211.*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Effect of short sleep duration on daily activities – United States, 2005–2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(8):239-242.*
- *Chen WR, Liu HB, Sha Y, et al. Effects of statin on arrhythmia and heart rate variability in healthy persons with 48-hour sleep deprivation. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003833.*
- *Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Gonzalez-Suarez ML, et al. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:991-996.*
- *Christoffersson G, Vågesjö E, Pettersson US, et al. Acute sleep deprivation in healthy young men: impact on population diversity and function of circulating neutrophils. Brain Behav Immun. 2014;41:162-172.*
- *Connor J, Norton R, Ameratunga S, et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. BMJ. 2002;324(7346):1125-1130.*
- *Dement WC. Some must watch while some must sleep. WH Freeman, San Francisco, 1974.*
- *Dement WC. The effect of dream deprivation. Science. 1960;131:1705.*
- *Deng HB, Tam T, Zee BC, et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: a population-based cohort study. Sleep. 2017;40(10):zsx130.*
- *Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. Behav Res Methods Instrum Comput. 1985;17:652-655.*
- *Dorrian J, Rogers NL, Dinges DF. Psychomotor vigilance performance. Neurocognitive assay sensitive to sleep loss. In: Sleep deprivation. Kushida C (ed). Marcel Dekker, New York, 2005;39-70.*
- *Fallone G, Acebo C, Seifer R, Carskadon MA. Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. Sleep. 2005; 28(12):1561-1567.*
- *Fifel K, Meijer JH, Deboer T. Long-term effects of sleep deprivation on neuronal activity in four hypothalamic areas. Neurobiol Dis. 2018;109:54-63.*
- *Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. Am J Prev Med. 2014;46:S26-33.*
- *Holth JK, Fritschi SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. Science. 2019;363:880-884.*
- *Ibarra-Coronado EG, Perez-Torres A, Pantaleon-Martínez AM, Velazquéz-Moctezuma J, Rodriguez-Mata V, Morales-Montor J. Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with Trichinella spirallis. Sci Rep. 2017;7:45528.*
- *Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. Sci Trans Med. 2012;4(147):147ra11.*
- *Ioannou M, Wartenberg C, Greenbrook JVT, et al. Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2021;143(1):22-35.*
- *Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. Biol Psychiatr. 2016;80:40-52.*
- *Kim Y, Elmenhorst D, Weisshaupt A, et al. Chronic sleep restriction induces long-lasting changes in adenosine and noradrenaline receptor density in the rat brain. J Sleep Res. 2015;24:549-558.*
- *Liu H, Chen A. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions. Life Sci. 2019;219:231-237.*
- *Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB. Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. Child psychiatry and human development. Winter. 2006;37(2):179-191.*
- *Lucassen EA, de Mutsert R, le Cessie S, et al. NEO study group. Poor sleep quality and later sleep timing are risk factors for osteopenia and sarcopenia in middle-aged men and women: the NEO study. PloS One. 2017;12:e0176685.*
- *Keenan L, Van Gundy K. The Neurological Consequences of Sleep Deprivation. In: Sleep Neurology: A Comprehensive Guide to Basic and Clinical Aspects. DelRosso LM, Ferri R (eds). Springer Nature Switzerland AG, 2021; 45-55.*
- *MacDonald KJ, Lustig KA, Geniole SN, McMormick CM, Kimberly AC. Sleep restriction alters reactive aggressive behavior and its relationship with sex hormones. Aggress Behav. 2019;45:193-205.*
- *McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, Croft JB, Presley-Cantrell L, Perry GS. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. Prev Med. 2011;53(4–5):271-273.*
- *McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. Chest. 2000;117:48S-53S.*
- *Mehta R, Khanday MA, Mallick BN. REM sleep loss associated changes in orexin-A levels in discrete brain areas in rats. Neurosci Lett. 2015;590:62-67.*
- *National Commission on Sleep Disorders Research (NCSDR); United States. Department of Health and Human Services. Wake up America. National Commission on Sleep Disorders, Washington, DC, 1993-1995.*
- *Olini N, Rothfuchs I, Azzinnari D, Pryce CR, Kurth S, Huber R. Chronic social stress leads to altered sleep homeostasis in mice. Behav Brain Res. 2017; 327:167-173.*
- *Patrick GA, Gilbert JA. On the effects of loss of sleep. Psychol Rev. 1896;3:469-483.*
- *Patyar S, Patyar RR. Correlation between sleep duration and risk of stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:905-911.*
- *Peng K, Lin L, Wang Z, et al. Short sleep duration and longer daytime napping are associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. J Diabetes. 2017;9:827-836.*
- *Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC, 1968.*
- *Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. Science. 1983;221:182-184.*
- *Ruiter ME, Decoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Normal sleep in African-Americans and Caucasian-Americans: a meta-analysis. Sleep Med. 2011;12(3):209-214.*
- *Sare RM, Levine M, Hildreth C, Picchioni D, Smith CB. Chronic sleep restriction during development can lead to long-lasting behavioral effects. Physiol Behav. 2016;155:208-217.*
- *Schoenborn CA, Adams PF. Health behaviours of adults: United States, 2005-2007. National Center for Health Statistics; 2012.*

- *Trivedi MS, Holger D, Bui AT, Craddock TJ, Tartar JL. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. PloS One. 2017;12:e0181978.*
- *Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Marital/cohabitation status and history in relation to sleep in midlife women. Sleep. 2010;33(7):973-981.*
- *Wang Z, Chen WH, Li SX, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. Mol Psychiatry. 2021; [Epub ahead of print].*
- *Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013;342(6156):373-377.*
- *Yang Q, Durmer JL, Wheaton AG, Jackson SL, Zhang Z. Sleep duration and excess heart age among US adults. Sleep Health. 2018;4:448-455.*
- *Yaoita F, Muto M, Murakami H, et al. Involvement of peripheral alpha-2A adrenoceptor in the acceleration of gastrointestinal transit and abdominal visceral pain induced by intermittent deprivation of REM sleep. Physiol Behav. 2018;186:52-61.*
- *Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. Sleep. 2006;29(1):85-93.*
- *Zhang Y, Yang Y, Yang Y, et al. Alterations in cerebellar functional connectivity are correlated with decreased psychomotor vigilance following total sleep deprivation. Front Neurosci. 2019;13:134.*
- *Zhao HY, Wu HJ, He JL, et al. Chronic sleep restriction induces cognitive deficits and cortical beta-amyloid deposition in mice via BACE1-antisense activation. CNS Neurosci Ther. 2017;23:233-240.*
- *Zhu Y, Wang L, Xi Y, et al. White matter microstructural properties are related to inter-individual differences in cognitive instability after sleep deprivation. Neuroscience. 2017;365:206-216.*

KISIM 2

UYKU İLE İLİŞKİLİ ŞİKÂYETLERİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Bölüm 9. Uykusuzluk 60

Bölüm 10. Horlama 69

Bölüm 11. Gece anormal hareketler 76

Bölüm 12. Gündüz aşırı uykululuk 80

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0009

Uykusuzluk

Prof. Dr. Turan Atay

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicana International İstanbul Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Uykusuzluk (insomni), her insanın en azından hayatının bir döneminde yaşadığı, en sık rastlanan uyku sorunudur. İnsomniyi tanımlamak için genel olarak kabul görmüş nesnel standartlar veya ölçümler yoktur. Bu konudaki çalışmalar arasında da metodoloji ve kullanılan ölçütler açısından önemli farklılıklar vardır. Uyku latansının 30 dakikadan uzun, uyku etkinliğinin %80'den az olması gibi ölçütler önerilmiş, ayrıca gece içi uyanıklıkların minimum sayısının ve uykuya daldıktan sonraki uyanıklıkların toplam süresinin ne kadar olması gerektiğinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmışsa da pratikte insomni tanımlaması, nesnel bulgu ve ölçütlerden ziyade hastanın öznel yakınmalarının özelliklerine ve hastanın uykusu hakkındaki algılarına dayanmaktadır (Sateia, 2002). Bu bağlamda insomni, uyuyabilmek için yeterli fırsat, zaman ve ortam olmasına rağmen uykuya dalmada güçlük, uykunun sürdürülmesinde güçlük (uykunun bölünmesi) veya sabahları arzu edilen saatten erken uyanma şeklinde üç ana semptom çerçevesinde tarif edilir. Sonuç olarak hastalar, uykularının miktarı ve/veya kalitesi yetersiz olduğundan, uykularının kendilerini dinlendirmediğinden yakınırlar. Ancak kabul etmek gerekir ki bunlar, hastalar tarafından dile getirilen öznel tanımlamalardır ve tanı için tek başına yeterli kabul edilmemektedir. Üstelik ne kadar uykuya ihtiyacımızın olduğu, genetik özelliklere de bağlı olarak kişiden kişiye farklılıklar gösterir: Bazılarımız günde 5-6 saat uykuyla günlük işlevlerini önemli bir sorun yaşamadan pekâla sürdürebilse de örneğin "uzun uykucular" kategorisindeki kişiler, 9-10 saat uyumazlarsa ertesi gün kendilerini çok kötü hissedebilmektedir (Atay, 2011a). Dolayısıyla bunun bir hastalık olarak kabul edilebilmesi için, yukarıda belirtilen yakınmalara, gün içine yansıyan bazı olumsuzlukların, rahatsızlıkların ve işlev kayıplarının eşlik etmesi gerekmektedir. Gerçekten de çoğu hasta için gün içi sorunları, hekime başvurmada asıl motivasyonu oluşturmaktadır (Sateia, 2002). Gün içi işlev kayıpları ve olumsuzluklar, oldukça geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir: halsizlik-bitkinlik; dikkat, konsantrasyon veya bellekte zayıflama; sosyal, aile içi, mesleki veya akademik performansın azalması; duygulanım bozuklukları, sinirlilik, gündüz aşırı uykululuk, hiperaktivite, tepkisellik, saldırganlık; motivasyon eksikliği, inisiyatif kaybı; işinde ya da araç kullanırken hata veya kaza yapmaya yatkınlık; uyku yoksunluğuna bağlı gerginlik, başağrısı, gastrointestinal belirtiler veya kas ağrıları; kafanın sürekli uykuyla ilgili düşünceler ve endişelerle meşgul olması gibi (AASM, 2014). Ayrıca biraz sonra tanı ölçütlerinde belirtileceği üzere, bu yakınmaların ne kadar zamandır süregeldiği de önemlidir.

TANI ÖLÇÜTLERİ

Avrupa ülkelerinin çoğunda ve ülkemizde, sosyal güvenlik kurumlarının ve özel sağlık sigortalarının geri ödeme yapması için, Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD-10, 1992) ölçütleri ve kodları kullanılmaktadır. Buna göre insomni tanısı için, tanı kategorilerinden "organik olmayan insomni" (F51.0) ve "uykuyu başlatma ve sürdürme bozuklukları-insomnialar" (G47.0) uygun görülmektedir (Tablo 1). Buradaki organik olmayan insomni tanısı, tamamen hastanın öznel deneyimlerine dayanmakta olup; uyku latansı, uyku süresi ya da gece içi uyanıklıkların sayısı veya süresi gibi nicel ölçütlere gerek duyulmamaktadır. "Organik olmayan" terimi, altta yatan ve insomniye neden olabilecek gözle görülür bir özel somatik bozukluk olmadığına işaret etmektedir. Ancak bu tanımın kullanılması, son yıllarda insomni hastalarında bazı nörobiyolojik değişikliklerin ortaya konulmuş olması nedeniyle tartışılır hale gelmiştir (Riemann ve ark., 2017).

Tablo 1. Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10'a (International Classification of Disorders, ICD-10) göre organik olmayan insomni için tanı ölçütleri.

- Uykuyu başlatmada veya sürdürmede güçlük ya da yetersiz uyku kalitesi
- Uyuma güçlüğü bir aylık bir periyot süresince haftada en az üç kez ortaya çıkar
- Yakınması olan kişiler (özellikle geceleri) uyku sorunlarına aşırı derecede odaklanmış ve uykusuzluğun olumsuz sonuçları hakkında kaygı duyar durumdadır
- Yetersiz uyku süresi ve kalitesi, ileri derecede sıkıntıya veya günlük aktivitelerde eksilmeye neden olur

Daha önce, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-IV-TR, 1994) ve Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2) insomniyi tarif ederken üç ana semptomu (uykuya dalma güçlüğü, uykuyu sürdürme güçlüğü, sabahları arzu edilen saatten erken uyanma) benzer şekilde kullanmışlar, ancak insomni tiplerini belirlerken farklılığa düşmüşlerdir. DSM-IV-TR, insomniyi sadece "birincil insomni" şeklinde ele alırken, ICSD-2 ise farklı ve daha fazla sayıda insomni alt tipi tanımlanmıştır. Bunlara örnek olarak uyum bozukluğuna bağlı insomni (akut insomni), psikofizyolojik insomni, paradoksal insomni, idiopatik insomni, yetersiz uyku hijyenine bağlı insomni, çocukluk döneminin davranışsal insomnisi, mental bozukluklara bağlı insomni, tıbbi durumlara bağlı insomni, madde ya da ilaç kullanımına bağlı insomni verilebilir. DSM-IV-TR'deki birincil insomni, ICSD-2'deki psikofizyolojik insomniye karşılık gelmektedir. İnsomniye neden olan mekanizmalar henüz çok iyi anlaşılmamış olduğundan ve klinik pratikte bu sayılan insomni alt tiplerini birbirinden ayırt etmek her zaman kolay olmadığından, DSM-5'te (2013) birincil ve ikincil insomni ayrımı ortadan kaldırılmıştır. Herhangi bir mental/somatik hastalıkla ilişkisi olan veya olduğu varsayılan "ikincil" insomnileri, tamamen bağımsız, "saf" insomnilerden ayırmak için kullanılan bu terminoloji, insomniye neden olduğu düşünülen birincil hastalığın, örneğin depresyonun, tedavi edilmesinden sonra, insomninin de her zaman iyileştiğine dair yeterli kanıt bulunmadığının anlaşılmasıyla terk edilmek zorunda kalmıştır. Bunun yerine insomniler, DSM-5'te "insomni bozukluğu" adı verilen yeni bir şemsiye kategori altına alınmış, ICSD-3'de de (2014) bu terim aynen kullanılmıştır. Süre bakımından da DSM-5'de "kalıcı insomni" terimi tercih edilirken, ICSD-3'de "kronik insomni" terimi kullanılmaktadır. Kronik veya kalıcı insomniden bahsedebilmek için de semptomların en az üç ay boyunca ve haftada en az üç gün ortaya çıkması gerekmektedir. "Kısa süreli insomni" (ICSD-3, 2014) veya "epizodik insomni" (DSM-5, 2013) ise, kronik insomniyle aynı ölçütlere sahip olmasına rağmen, üç aydan daha kısa süren insomnilere verilen isimdir.

Tablo 2. ICSD-3'e göre kronik insomni bozukluğu tanı ölçütleri (2014).

A-F ölçütlerini karşılamalıdır:

A. Hastanın bildirimleri veya hastanın ebeveyn ya da bakıcısının gözlemlerinde, aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası olmalıdır:
   1. Uykuyu başlatma güçlüğü
   2. Uykuyu sürdürme güçlüğü
   3. İstenilenden daha erken uyanma
   4. Uygun olan yatma zamanında yatağa girmeye direnç gösterme
   5. Ebeveyn veya bakıcı müdahalesi olmadan uyuma güçlüğü

B. Hastanın bildirimleri veya hastanın ebeveyn ya da bakıcısının gözlemlerinde, gece uyku güçlüğüyle ilişkili olarak aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası olmalıdır:
   1. Yorgunluk/halsizlik
   2. Dikkat, konsantrasyon veya bellek bozukluğu
   3. Sosyal, ailesel, mesleki veya akademik performansta azalma
   4. Duygu durum bozuklukları/huzursuzluk
   5. Gündüz uykululuk hali
   6. Davranışsal sorunlar (ör., hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık)
   7. Motivasyon, enerji veya inisiyatif kaybı
   8. Hata/kaza yapmaya yatkınlık
   9. Uykuyla ilgili kaygılar ya da memnuniyetsizlik

C. Bildirilen uyku/uyanıklık yakınmaları salt yetersiz fırsat (ör., uyku için yeterli zaman ayrılamaması) ya da uyku için yetersiz koşullar (ör., ortamın güvenli, karanlık, sessiz ve rahat olmaması) ile açıklanamaz
D. Uyku bozukluğu ve bununla ilişkili gün içi semptomları haftada en az üç kez olmalıdır
E. Uyku bozukluğu ve bununla ilişkili gün içi bulgular en az üç aydır mevcut olmalıdır
F. Uyku/uyanıklık güçlüğü, başka bir uyku bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

Eğer yukarıdaki ölçütleri dolduran insomniye başka bir mental veya somatik hastalık eşlik ediyorsa, bu eşlik eden hastalık (komorbidite) olarak değerlendirilir ve her iki hastalığa ayrı ayrı tanı konulur.

Kısa süreli insomni (akut insomni veya uyum insomnisi olarak da adlandırılır) sık rastlanan bir durumdur ve çoğu kez tedavi gerektirmez. Kronik insomni ise tedavi gerektirir. Kroniklik tarifi açısından ICD-10 ve ICSD-3 farklılık göstermektedir: Kronik insomni için ICD-10 üç ay yerine en az bir aylık süreyi yeterli görmektedir. İnsomninin tanı ve tedavisi için Avrupa kılavuzu, kronik insomni tanısında ICSD-3'ü kullanmayı önermekte ve ileride ICD-11'in de buna uyum sağlayacağını umduğunu belirtmektedir (Riemann ve ark., 2017).

Kısa süreli insomninin temel özelliği, genel anlamda uykuyla ilişkili memnuniyetsizlikle sonuçlanan kısa süreli uykuyu başlatma veya devam ettirme güçlüğüdür. Uykusuzluğu tetikleyen belirgin bir neden mevcuttur. Süre olarak üç aydan kısa sürer.

Diğer insomniler alt tipi, uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü olan, ancak kronik insomni ve kısa süreli insomni tanı ölçütlerini karşılamayan, özgün olmayan tablolar için oluşturulmuştur.

İzole semptomlar veya normal varyantlar başlığı altında da iki durum tanımlanmıştır:

- Yatakta aşırı zaman harcama: Bu kişiler ihtiyaç duydukları süreden daha fazla yatakta zaman geçirerek, uykuya geçiş süresinde gecikme ve gece boyunca artmış uyanıklık süresi gibi uykusuzluk yakınmaları gösterebilir. Ancak uykusuzluğun gündüz olumsuz sonuçlarını ve uykusuzluğun diğer bulgularını göstermezler.
- Kısa uykucular düzenli olarak, uyku ve uyanıklık yakınması olmaksızın, her gece altı saatten kısa uyuyan bireylerdir.

EPİDEMİYOLOJİK VE DEMOGRAFİK VERİLER

İnsomni semptomlarına toplumda çok sık rastlanır; öyle ki bazı çalışmalara göre her üç kişiden biri, bir önceki sene uykusuzluk semptomları geçirdiğini bildirir (Mellinger ve ark., 1985; Johnson, 2006). Prevalans çalışmalarında yüz yüze görüşmeler, telefon görüşmeleri, postayla gönderilen soru formları veya bunların kombinasyonları kullanılagelmiştir. Tanımlamalardaki farklılıklara, bazı çalışmalarda sadece gece yakınmalarının dikkate alınmasına, sonraki çalışmalarda gün içi sıkıntıların da değerlendirmeye katılmasına veya sadece tanı ölçütlerini doldurup insomni tanısı almış olanları kapsamasına bağlı olarak, rapor edilen prevalans değerleri geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (Yetkin ve ark., 2011; Krystal ve ark., 2019). Epidemiyolojik çalışmalar üzerine yapılan bir derlemede, kronik insomni prevalansı %4,4-48 arasında verilmektedir (Ohayon, 2002). Aralığın bu kadar geniş olmasında, çalışmalarda alınan örneklemlerdeki coğrafi, sosyokültürel ve ekonomik farklılıklar önemli rol oynamaktadır. Sadece gece yakınmaları dikkate alındığında, değerler daha da yüksek çıkmaktadır. Öyle ki geniş bir nüfusun değerlendirildiği ve uykuya dalma güçlüğünün %57, uykuyu sürdürme güçlüğünün %53, dinlendirmeyen uykunun %41 oranında bildirildiği bir çalışmada, eğer sadece DSM-IV'ün bir ay boyunca ve haftada üç kez en az bir semptom varlığı ölçütü aranırsa, oran bir anda %19'a düşmektedir (Leger ve ark., 2000). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda ise uykusuzluk veya uyku sorunu varlığı oranı %22-29,4 arasında bildirilmiştir (Gözükırmızı ve ark., 1995; Aslan ve ark., 2006). Başka bir çalışmaya göre, kullanılan tanımlamalara veya tanı ölçütlerine bağlı olarak değişmekle birlikte, insomni tanısının nokta prevalansı %6-15 arasındadır (Roth, 2007).

Birçok insan için uykusuzluk kalıcı bir sorundur. İnsomni yakınması olanların %74'ü, semptomların en az bir yıldır sürdüğünü belirtir (Morin ve ark., 2009). İnsomnide kronikleşme ve kalıcılık kadınlarda, yaşlılıkta ve uykusuzluğu şiddetli olanlarda daha sıktır. Üç yıl süren bir çalışmada, katılanların yarısından fazlasında düzelme görülmüş ancak nüks oranı %27 bulunmuştur (Morin ve ark., 2009). İnsomnide aile öyküsü de seyrek olmayıp, %35'e kadar ulaşmaktadır (Beaulieu-Bonneau ve ark., 2007).

Uykusuzlukta cinsiyetin rolü incelendiğinde; kadınların uykusuzluk semptomlarını ve buna bağlı gün içi sorunlarını erkeklere göre daha fazla bildirdikleri, dolayısıyla daha fazla insomni tanısı aldıkları görülmektedir. Erkek kadın oranı insomni semptomları için 1:1,4 ve insomni tanısı için 1:2'dir. Her iki cinsiyette insomni prevalansı, ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Uykusuzluk semptomu sıklığı, 65 yaşın üzerinde %50'lere ulaşır (Ohayon, 2002). Yaşlılarda genel sağlık sorunlarının, mesleki sorumluluk ve zorlukların, sosyal stresörlerin artması; huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gibi diğer uyku hastalıklarının da daha sık görülmesi, sirkadiyen ritmin bozulması, ileri yaşı bir risk faktörü haline getiren nedenler arasındadır (Yetkin ve ark., 2011).

Düşük gelir ve eğitim düzeyi ile işsizlik de insomni için risk faktörü gibi görünmektedir. Boşanmışlarda veya dullarda, evlilere göre uykusuzluk daha fazla görülmektedir (Kim ve ark., 2000; Ohayon, 2002).

Uykusuzluğu olanların genel sağlık sorunları ve fiziksel yakınmaları da fazladır. Uykusuzluk çekenlerin yarısından fazlasında kronik ya da tekrarlayıcı, birden fazla hastalık rapor edilmektedir. Kronik bronşit ve astım gibi solunum hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar (reflü, ülser), romatizmal hastalıklar, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, kronik ağrılar, migren, epilepsi, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, genellikle uykusuzlukla birlikte seyrederler. Uykusuzluğun, psikiyatrik bozukluklar da ilişkisi vardır: Özellikle de majör depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu sıklıkla insomni ile birlikte seyrederler. Tersten bakılacak olursa, uykusuzluğu olanlarda zamanla depresyon gelişme riski de fazladır. İnsomni ayrıca anksiyete, bipolar bozukluk ve intihara da zemin hazırlayabilir (Ford ve ark., 1989; Ohayon, 2002).

Sigara ve alkolün de uykuyu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü ile gündüz uykululuk haline daha sık rastlanmaktadır. Sigara kadınlarda daha çok gündüz uykululuğu yaratırken, erkeklerde uykuyu bölen kâbuslar ön planda tanımlanmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde, gece altı saatten az uyuyanların oranı daha yüksek çıkmaktadır. Alkol başlangıçta uykuya dalmayı kolaylaştırır, derin uykuyu arttırıp REM uykusunu azaltır ve gecenin ikinci yarısında uykunun bölünmesine neden olur. Ancak kullanım süresi arttıkça, uykuya dalmayı kolaylaştırıcı etkisi azalırken, uyku bozucu etkisi sürer. İleride biraz daha ayrıntılı bahsedileceği gibi, hastalar tarafından kullanılan bazı ilaçların da uykuya olumsuz etkileri vardır (Ohayon, 2002).

PATOFİZYOLOJİ

Uykusuzluğu neyin başlattığının soruşturulması ve öğrenilmesi, sorunun kronikleşmesine neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi, insomninin prognozunun tahmin edilmesinde ve uygun tedavi stratejisinin oluşturulmasında, dolayısıyla tedavinin de başarısında büyük önem taşır. Kısa süreli insomniden genellikle stres yaratan olaylar, tıbbi veya psikolojik rahatsızlıklar ya da uzun uçuşlardan sonra görülen *'jet lag'* bozukluğu gibi durumlar sorumludur. Kapsamlı araştırmalara gerek kalmaksızın, akut stresi azaltacak önlemlerle, uyku hijyeni kurallarının öğretilmesiyle, gerekli durumlarda kısa süreli farmakolojik tedaviyle, hatta çoğu zaman bunlara gerek kalmadan, hastanın duruma uyum sağlamasıyla kendiliğinden de düzelebilirler. Buna karşılık kronik insomninin gelişimi daha karmaşık süreçleri ve mekanizmaları gerektirir. Bunları anlamak ve açıklamak için çeşitli teoriler geliştirilmiştir (Yetkin ve ark., 2011).

Bunların en önemlilerinden ve anahtar rol oynayanlarından biri "aşırı uyarılmışlık" teorisidir. Bu teorinin bilişsel, kortikal, duygusal ve fizyolojik uyarılmışlık elementleri, uyumaya yatkınlığı azaltmakta, uykusuzluğun kronikleşmesine neden olmaktadır. Her ne kadar insomni tanısı, esas olarak hastanın verdiği öznel bilgilere dayansa da bu aşırı uyarılmışlık durumu artmış kortizol düzeyleri, kalp hızı değişiklikleri, vücut ısısı, deri iletkenlik direnci ve NREM uykusu sırasında gözlenen yüksek frekanslı elektroensefalografi (EEG) aktivitesi gibi nesnel ölçümlerle de desteklenmektedir. Uykudaki EEG değişiklikleri, artmış siklik alternan patern oranları şeklinde de kendini gösterebilir. REM uykusu sırasında sıklığı artmış uyanıklık reaksiyonları görülebilir ve bu da REM dönemlerinin en azından bir bölümünün uyanıkmış gibi algılanmasına neden olabilir. Aşırı uyarılmışlık hali gündüz de sürmektedir (Riemann ve ark., 2015; Taylor ve ark., 2017).

Spielman ve arkadaşlarının (1987) ileri sürdüğü model ise üç faktörlüdür: hazırlayıcı (predisposing), hızlandırıcı (precipitating) ve devam ettirici (perpetuating) faktörler. Yazarların verdiği orijinal adıyla bu '3P' modeline göre; örneğin genetik özellikler, kadın cinsiyet, ileri yaş, artmış anksiyete, mükemmeliyetçilik, nörotik veya obsesif kişilik özellikleri hazırlayıcı faktörler arasında sayılmaktadır. Stres yaratan durumlar; örneğin kişiler arası çatışmalar, iş ortamındaki gerginlikler, işini kaybetme, boşanma, hastalık veya bir yakının vefatı ve benzeri durumlar hızlandırıcı faktörlerdir ve insomninin başlamasına (akut insomni) neden olurlar (Espie, 2002). Akut (kısa süreli) insomninin kroniğe dönüşmesi sürecinde ise devam ettirici faktörler rol oynar. Bunların da başında, hastaların uykusuzluğa tepki olarak zamanla geliştirdikleri uygun olmayan bilişsel yapılanmalar (bir tür performans anksiyetesine dönüşen uyuyamama endişesi, kafanın uyku sorunları ile çok fazla meşgul olması, uyunması gereken süre ile ilgili gerçekçi olmayan inanış ve beklentiler) ile uykusuzlukla başa çıkmak için geliştirdikleri işlevsel olmayan strateji veya davranışlar (uykusuzluğu telafi etmek için uzun süre yatakta kalmak veya gün içinde şekerlemeler yapmak, uygunsuz ilaçlar kullanmak) gelir. Bunlar başlangıçta hastaya yararlıymış gibi görünse de uzun vadede uykusuzluğu kalıcı ve dirençli hale getirirler (Harvey, 2002; Basta ve ark., 2007, Richardson ve ark., 2020).

Kronik uykusuzlukların bir kısmında sirkadiyen faktörlerin de rolü vardır. Vardiyalı çalışanlarda sürekli değişen ve bozulan uyku düzeni, sonunda kronik uykusuzluğa neden olabilir. Bazı gençlerde gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu uykuya dalma güçlüğü, yaşlılarda ise erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu sabahları erken uyanma şeklinde uykusuzluk belirtileriyle kendini belli eder (Abbott ve ark., 2016).

UYKUSUZLUĞUN SAĞLIK AÇISINDAN RİSKLERİ

Uykusuzluğun, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu çeşitli metaanaliz çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Li ve ark., 2014; Sofi ve ark., 2014). Ayrı ayrı ele alınırsa uykusuzluk arteriyel hipertansiyon, miyokart enfarktüsü ve kronik kalp yetmezliği için bir risk faktörüdür (Palagini ve ark., 2013; Laugsand ve ark., 2014). Uykusuzluğun ayrıca tip 2 diyabet için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Anothaisintawee ve ark., 2015).

Sadece insomninin değil, günde ortalama olarak altı saatten daha az uyumanın da tek başına obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak kısa uyku süresi, mortaliteyi de arttırmaktadır (Riemann ve ark., 2017).

Nörolojik hastalıklarla insomni birlikteliği de sık görülmektedir. Uykusuzluğun bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği bilinmekte, hatta uyku yoksunluğunun yaşlı kişilerde kortikal atrofiyle ilişkisi olabileceği gösterilmektedir (Sexton ve ark., 2014). Yine nörodejenetatif hastalıkların, özellikle de demansın gelişiminde insomninin önemli rolü olabileceği, ayrıca beyin hastalıklarıyla insomni arasında iki yönlü bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Riemann ve ark., 2017). Uykusuzluğun mental bozukluklara, özellikle de majör depresyon gelişimine ve buna bağlı erken emekliliğe, hatta intihar düşüncesi ve teşebbüslerine neden olduğu da görülmektedir (Pigeon ve ark., 2012; Paunio ve ark., 2015).

Uykusuzluğun, alınan sık istirahat raporları nedeniyle iş gücü kaybına, ayrıca gündüz uykululuk ve dikkat eksikliğine bağlı iş ve trafik kazalarına yol açtığı da iyi bilinmektedir (Riemann ve ark., 2017).

UYKUSUZLUK YAKINMASIYLA BAŞVURAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öykü

Uykusuzluğun klinik değerlendirmesinde ilk aşama, hastadan alınan kapsamlı öykü ve hastanın kişisel notları, tuttuğu uyku günlükleri ve uyku özelliklerini inceleyen soru formlarına verdiği yanıtlardan elde edilen bilgilerdir. Gerektiğinde hastanın eşinden, yakınlarından veya bakıcılarından alınan bilgiler de önemli katkı

sağlar. İnsomnide polisomnografi (PSG) ve aktigrafi gibi nesnel tanı yöntemleri rutin olarak kullanılmaz ama tanıdan kuşkuya düşüldüğü durumlarda, eşlik eden başka uyku hastalıklarının olabileceği düşünüldüğünde veya tedaviye dirençli olgularda bu yöntemlere de başvurulabilir. Hastaya mümkün olduğunca zaman ayırarak yapılan ayrıntılı bir görüşme, uzun süredir uykusuzluğun yarattığı gerilim ve gün içi sorunlarla boğuşan, çoğu zaman sabrı tükenmiş, en acil biçimde çözüm bekleyen hastayla hekim arasında bir güven ortamı oluşmasına katkıda bulunacak, hastanın ileride belirlenecek tedavi stratejisine uyumunu ve işbirliğini kolaylaştıracaktır (Atay, 2011b; Ong ve ark., 2017).

Öykü alınırken öncelik, hastayı hekime getiren esas yakınmayı (ana semptomu) belirlemektir. Yani hastada uykuya dalma güçlüğü mü, uykuyu sürdürme güçlüğü mü (geceleri sık ve kısa sürelerle mi uyanıyor yoksa uyandıktan sonra tekrar dalması uzun süre mi alıyor), sabahları erken uyanma mı, uykunun dinlendirici olmaması mı ön plandadır? Bunlar tek başına elbette tanı için yeterli değildir, ancak yine de insomninin tipi ve varsa altta yatan başka bir hastalık hakkında önemli ipuçları verebilir. Örneğin depresyonda uykuyu sürdürme güçlüğü ve erken uyanma daha sık görülürken, anksiyete bozukluklarında uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü ön plandadır. Geceleri düzenli olarak uykuya dalmada güçlük çekilmesi ancak bir kere daldıktan sonra bölünmeden ve normal süreyle uyunması, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunu; bunun aksine akşam erken saatlerde uykunun gelip, sabah erken uyanılması ise erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunu akla getirecektir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan bir hasta eğer uykusuzluk yakınmasıyla gelmişse bu, gece sık uyanmalar şeklinde olacak, ancak hastanın büyük olasılıkla tekrar uykuya dalmada güçlük veya yatakta uzun süre uyanık kalma gibi bir yakınması olmayacaktır. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu olan hastalar ya uykularının çok bölündüğünden ya da dinlendirici olmadığından yakınabilirler. Yaş ilerledikçe derin (yavaş) uyku miktarının azalması, dolayısıyla uykunun çok yüzeysel ve kırılgan hale gelmesi, ayrıca sirkadiyen ritimdeki değişiklikler (uyku fazının erkene kayması), yaşlı hastalarda özellikle gecenin ikinci yarısında uykunun çok sık bölünmesiyle ve sabahları çok erken saatlerde uyanmayla ilgili yakınmaları beraberinde getirir (Sateia, 2002; Atay, 2011b; Ong ve ark., 2017).

Uykusuzluğun Gün İçi Sonuçları

Tanı ölçütlerinde belirtildiği gibi, insomni tanısı koyabilmek için, eşlik eden gün içi belirtilerin de olması gerekmektedir. Dolayısıyla alınacak öyküde bu konuya da önem vermek kaçınılmazdır. İnsomni hastaları sıklıkla gün içinde yorgunluk, uykululuk hali, iş ve akademik performansta azalma, motivasyon eksikliği, duygu durumla ilgili farklılıklar, görevleri tamamlamada güçlük, sosyal ilişkilerde bozulma, tolerans eksikliği, huzursuzluk, stresle başa çıkmada güçlük, kendini fiziksel olarak kötü hissetme, konsantrasyon güçlüğü, dikkat ve bellek bozuklukları, bir sonraki gece yine uyuyamama korkusu ve endişesi gibi yakınmalar tarif ederler. Gündüz semptomları, insomninin bilişsel tedavilerinde dikkate alınmaktadır. Bazı çalışmalar, uyku yoksunluğuna maruz bırakılan normallerde, insomni hastalarındaki kadar gün içi yakınma gelişmediğini; buna karşılık normallere deneysel olarak uykusuzluğa ve aşırı uyarılmışlığa neden olacak kahve verildiğinde, gerçek insomni hastalarına benzer gün içi semptomlar geliştirdiklerini göstermektedir. Bu da insomniyak kişilerde gün içi semptomları ortaya çıkaran esas faktörün, uykusuzluğa da neden olan aşırı uyarılmışlık hali olduğunu düşündürmektedir (Bonnet ve ark., 1992 ve 1996). Öte yandan az uyuduklarını belirten bazı hastalar, gün içi işlevselliklerinde azalmadan ya da başka olumsuz belirtilerden söz etmezler. Yaşam kalitelerinde bariz bir bozulma dikkatlerini çekmez. Uyudukları kısa süreli uykunun aslında onlara yeterli geldiğini, ancak etraftaki "diğer insanlar gibi" uyumak istediklerini söylerler. Bunlar muhtemelen gerçek insomni hastaları değil, "kısa uykucu" grupta yer alan kişilerdir (Sateia, 2002).

Uyku-Uyanıklık Ritmi ve Alışkanlıklar

Hastanın uyku alışkanlıklarını ve düzenini ortaya koyabilmek için yatakta geçirdiği süre; tahmini uykuya dalma süresi; gece içi uyanıklıkların sayısı, süresi ve zamanlaması; son uyanma saati ve yataktan kalkma saati öğrenilmelidir. Ayrıca, eğer varsa gündüz kestirmelerinin sayısı ve sürelerinin de bilinmesi gerekir, çünkü bunlar uyku baskısını azaltarak gece uykusunu olumsuz etkileyebilirler. Vardiyalı çalışanlarda da yukarıda belirtilen noktalar, her değişen vardiya için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastaların tatile çıktıkları dönemlerde veya hafta arası ve hafta sonlarında uyku düzenleri arasında bariz bir fark varsa, bu da not edilmelidir.

Hastanın uyku-uyanıklık ritmini öğrenmeye çalışırken hekim, hastanın olası bazı önyargılarına ve yanıltıcı olabilecek abartılı yakınmalarına karşı dikkatli olmalıdır. Genellikle hastalar, uykusuz geçirdikleri gecelerin ortalama özelliklerinden çok, en kötü gecelerine ait bilgi vermek eğilimindedir. Zaten hastadan alınan öznel bilgi ve algılamalara dayalı olan anamnezi, biraz daha güvenilir ve nesnel duruma getirebilmek için, son iki veya üç geceyle ilgili veri sağlayan soru formlarından faydalanılabilir. Genellikle hastaların yaptığı gibi, sadece gece uyanık geçirilen süreye odaklanmak, uykusuzluğun şiddetini belirlemede her zaman fayda sağlamaz; zira daha önce de belirtildiği gibi, uykusuzluğun gün içine yansıyan olumsuz sonuçları, doğrudan gece uykusunun süresine bağlı değildir.

Hastanın günlük yaşam tarzı, uykuyla ilgili alışkanlıkları, uykusuzlukla başa çıkmak için geliştirdiği davranışlar, uykusuzlukları hakkında geliştirdikleri düşünce, önyargı ve şartlanmalar, var olan uykusuzluğun şiddetlenmesine veya kronikleşmesine, hatta bizatihi uykusuzluğa yol açıyor olabilir. Bunların düzeltilmesi, tedaviye büyük katkı sağlayabilir. Örneğin uykusuzluk çeken hastalar, yatakta uzun süre kalma eğilimindedir ve bu da uyku etkinliğini azaltır. Yatakta uzun süre uyanık kalmak, hayal kırıklığını ve gerilimi arttırarak uykuyu büsbütün kaçırır. Başucunda çalar saat veya cep telefonuyla yatmak; hem çıkardıkları sesler hem de sık sık saate bakma alışkanlığı geliştirdiklerinden dolayı uykusuzluğu arttırabilirler. Geç yatma ve geç kalkma alışkanlıkları da zamanla faz kayması yaratarak uykusuzluğa neden olabilir veya mevcut uykusuzluğu şiddetlendirebilir. Gündüz şekerlemeleri (haftada en az iki kez) bazı kişilerde, özellikle yaşlılarda gece uykusunu olumsuz etkiler. Yatma saatine yakın yapılan egzersizler veya spor, vücut ısısını arttırarak uyumayı zorlaştırabilir. Hareketsiz bir yaşam sürdüren kişilerde uyku baskısı azalacağından, uyku kalitesi bozulur ve uykuya dalma güçlüğü gelişebilir. Öğle yemeğinden sonra tüketilen kafeinli içecekler veya ağır akşam yemekleri gece uykusunu kötüleştirir (Sateia, 2002; Freyer ve ark., 2005; Atay, 2011a).

Hastanın uyku-uyanıklık ritmi ve uykuyla ilgili alışkanlıklarının daha etkin ve güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi için, ileride biraz daha geniş biçimde bahsedilecek uyku soru formlarından ve hastanın tutacağı uyku günlüklerinden yararlanılabilir.

Hastanın Önceden Kullandığı İlaçlar

Kronik insomnili hastalar, tedavi için daha önce başka hekim(ler)e başvurmuş ve ilaç kullanmış/kullanıyor olabilirler. Öte yandan özellikle batılı toplumlarda, bir çalışmaya göre uyumayı kolaylaştırmak için geceleri alkol alma oranı %15'i bulabilmekte ya da hastalar hekime başvurmadan önce kendi imkânları ile veya konu-komşu tavsiyesine göre tedavi girişimlerinde bulunmaktadırlar. Bu yüzden hastanın halen veya geçmişte aldığı tedavileri soruştururken sadece reçete edilmiş ilaçları değil, reçetesiz satın alınabilen ilaçları, medikal olmayan tedavi denemelerini ve alkol kullanımını da hesaba katmak gerekir. Kullanılan ilaçların dozu,

kullanım sıklığı, süresi, başlangıçta alınan yanıt ve bu tedavi(ler)den neden vazgeçildiği öğrenilmelidir. Bu arada hastanın farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilere karşı önceki davranışları ve bakış açısı da değerlendirilmelidir. Bu, ileride uygulanacak tedavi stratejisi ve hastanın bu tedaviye uyumu açısından yararlı ipuçları sağlayabilir (Ong ve ark., 2017). Hastanın uykusuzluğu tedavi etmek için denediği ilaçların yanında, başka sağlık sorunları nedeniyle yakın geçmişte kullanmış ya da halen kullanmakta olduğu ilaçları da öğrenmek gerekir; zira birçok ilacın uyku kalitesini olumsuz etkileyen hatta uykusuzluğu tetikleyebilen etkileri bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Uykuyu etkileyen ve insomniye neden olabilen farmakolojik ajanlar.

- Hipnotikler (benzodiazepinler, barbitüratlar) – *'rebound'* insomni
- Kemoterapötikler ve antimetabolitler (metotreksat)
- Beta-blokörler (propranolol)
- Kalsiyum kanal blokörleri (amlodipin)
- Nöbet önleyici ilaçlar (fenitoin, lamotrijin)
- Antiaritmikler (kinidin, labetolol, atenolol)
- Astım ilaçları (teofilin, psödoefedrin)
- Diüretikler (furosemid, triamteren)
- Hormon preparatları (tiroksin, steroidler, oral kontraseptifler)
- Nootropik ilaçlar (pirasetam)
- Antiparkinson ilaçları (levodopa, bromokriptin, pribedil, amantadin)
- Feniletilaminler (amfetamin, efedrin)
- Proton pompası inhibitörleri (lansoprazol)
- Antidepresanlar (monoamin oksidaz [MAO] inhibitörleri, serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklikler)
- Nöropatik ajanlar (gabapentin, pregabalin)
- Antihistaminikler (klorfeniramin-yüksek dozda paradoksal santral sinir sistemi uyarımı ile insomni)

Kullanılan ilaçların yanında, uykuya etkisi olabilecek çay, kahve, nikotin, alkol ve madde kullanımları da soruşturulmalıdır.

Uykuyla İlgili Diğer Semptomlar veya Bozukluklar

Uykusuzluğu olan hastalarda, eşlik eden başka bir uyku hastalığı olabileceği gibi, bazı uyku hastalıkları da insomni semptomlarıyla başvurabilirler. Hasta bazen bu uyku hastalıklarının varlığından haberdar olmayabilir; bu yüzden hastanın eşinden, yakınlarından veya ebeveynlerinden de bilgi almak gerekebilir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ön planda uykuya dalma güçlüğü, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ise uyku bölünmesi ya da uyku kalitesinden memnuniyetsizlik şeklinde yakınmaya neden olur. Kâbuslar, uyku terörü, bruksizm, noktürnal panik ataklar uykusuzluk gelişmesinde rol oynayabilirler. Yine uykuyu olumsuz etkileyebilecek noktürnal başağrıları ve diğer noktürnal ağrılı sendromlar, gastro-özofageal reflü (GÖR) soruşturulmalıdır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %40'ından fazlasında en az bir insomni semptomuna rastlanır ve OUAS'lı erkeklere göre kadınlar daha fazla insomni semptomlarından yakınırlar. Buna karşılık erkeklerde OUAS, kendini gürültülü horlama, tıkanma hissiyle uyanmalar ve gündüz aşırı uykululuk şeklinde gösterir. Öte yandan, OUAS ve insomninin birlikte bulunduğu hastalar, gece sık uyanmaktan ve tekrar uykuya dalma güçlüğünden bahsederler. Bu da hastanın sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisine uyumunu zorlaştırır. Santral uyku apne sendromunda ise uykuya dalma veya sürdürme güçlüğü ön planda olabilir. Dolayısıyla insomniye eşlik edebilecek diğer uyku bozukluklarının araştırılması, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve tedavinin başarısı için büyük önem taşır (Ong ve ark., 2017).

İnsomniyle Birlikte Görülen Diğer Tıbbi ve Psikiyatrik Hastalıklar

Uykusuzluk, birçok tıbbi ve psikiyatrik hastalıklarla birlikte görülebilir (komorbidite) veya bu hastalıkların başta olmasa da semptomlarından biri şeklinde karşımıza gelebilir (Tablo 4). Yine bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da uykuya olumsuz etkisi olabilir. Bu nedenle, uykusuzluk yakınmasıyla başvuran hastanın, eşlik edebilecek diğer sistem hastalıkları açısından da soruşturulması, bilinen (önceden konulmuş) başka bir hastalık tanısı yoksa iyi bir fizik ve nörolojik muayene yapılması, şüpheli durumlarda laboratuvar ve diğer inceleme metotlarından da yararlanılması gerekir. Ancak tedavide önceliği eşlik eden hastalığa vermek ve tek başına onu tedavi edince insomninin de düzeleceğini varsaymak, çoğu kez beklenen sonucu vermemektedir. Sıklıkla uykusuzluğun, eşlik eden diğer hastalıktan bağımsız olarak, ayrıca tedavi edilmesi gerekebilmektedir.

Tablo 4. Uykusuzlukla birlikte görülen tıbbi ve psikiyatrik durumlar.

- Kardiyovasküler (konjestif kalp yetmezliği, anjina)
- Pulmoner (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım)
- Nörolojik (inmeler, epilepsi, başağrısı, kafa travması, polinöropati, demans, Parkinson hastalığı)
- Gastro-intestinal (peptik ülser, GÖR, huzursuz bağırsak sendromu)
- Endokrin (diyabet, hipertiroidi)
- Kas-iskelet sistemi (romatoid artrit, kronik ağrılı durumlar)
- Genito-üriner sistem (prostat hipertrofisi, inkontinans, enürezi)
- Kanserler ve kronik enfeksiyonlar
- Psikiyatrik (duygu durum ve anksiyete bozuklukları, psikoz, yeme bozuklukları, uyum bozuklukları, kişilik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu)
- Gebelik ve menopoz

Kronik akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, GÖR, endokrinopatiler, romatizmal hastalıklar, epilepsi, travmatik beyin hasarları, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar, genellikle insomniyle birlikte karşımıza çıkarlar. Bu hastalıklar, gerek insomniye de yol açabilen patofizyolojik mekanizmalarıyla gerek neden oldukları dispne, ağrı, başağrısı, noktüri, anjina, dispepsi, anksiyete gibi semptomlarla uykuyu olumsuz etkilerler.

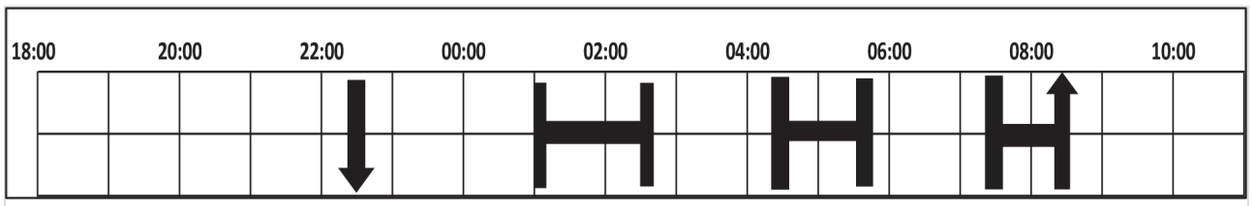
Daha önce de belirtildiği gibi, psikopatolojilerle insomni birlikteliğine çok sık rastlanmaktadır. Aralarında da karşılıklı bir ilişki bulunmakta, birinin varlığı zamanla diğerine yol açabilmektedir. Psikiyatrik bozukluklarla insomni birlikteliği, %40 ile %50'yi aşan oranlar arasında bildirilmektedir. Bunların başında da duygu durum bozuklukları ve anksiyete bozukluğu gelmektedir. Majör depresyon tanılı poliklinik hastalarının %80'i insomni semptomlarından yakınmakta, tersten bakıldığında ise kronik insomni olgularının %32'sinden duygu durum bozuklukları, %6'sından anksiyete bozukluğu sorumlu tutulmaktadır (Buysse ve ark., 1994; Ong ve ark., 2017). Ancak bu hastaları değerlendirirken şunlara da dikkat edilmelidir: Tek başına kronik uykusuzluğun yarattığı yorgunluk, azalmış bilişsel işlevler, bozulmuş kişiler arası ilişkiler, depresif mizaç gibi semptomlar, kolaylıkla gerçek bir depresyonmuş gibi değerlendirilebilir. Aksine, hastalar da bu belirtileri, psikiyatrik bir tanı almaktansa uykusuzluğa bağlıymış gibi gösterme eğiliminde olabilirler. Dolayısıyla hekim bu gibi olgularda semptomların seyrini, uykunun görece düzeldiği dönemlerde depresif semptomların da düzelip düzelmediğini dikkatle izlemelidir. Hastada manik epizot öyküsü de araştırılmalıdır; zira manik epizotlar sırasında hastalar uyku ihtiyacının azalmasına bağlı olarak uykusuzluk çekerler. Manik epizotların varlığının bilinmesi, hatalı bir tedavi yönteminden kaçınmayı sağlayabilir; örneğin bu hastalarda kronik uykusuzluğun tedavisinde kullanılan davranışsal tedavi yöntemlerinden

biri olan uyku kısıtlaması seçilirse, bunun yaratacağı uyku yoksunluğu, manik epizotu tetikleyebilir. Uykusuzluğun anksiyete bozukluğu veya diğer psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi de benzer sorunlar yaratabilir. İnsomnideki aşırı uyarılmışlık durumu ve uyuyamama endişesi; genel anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk veya travma sonrası stres bozukluğu ile karıştırılabilir. Madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları, somatoform bozukluklar gibi psikopatolojiler de insomni ile birlikte seyredebilirler. Bu yüzden, gerektiğinde psikiyatri uzmanlarından talep edilecek klinik görüşmelerden ve olası psikopatolojileri taramak amacıyla çeşitli psikometrik ölçeklerden yararlanılabilir. Bunlara örnek olarak Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI), Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (Spielberger ve ark., 1970), Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon ve Anksiyete Envanteri (Beck ve ark., 1981), Eysenck Kişilik Envanteri (Eysenck ve ark., 1968) sayılabilir (Sateia, 2002; Yetkin ve ark., 2011; Ong ve ark., 2017).

Diğer Değerlendirme Araçları

Uykusuzluğun değerlendirilmesi için hastanın tuttuğu uyku günlüklerinden, hastaya verilen soru formlarından ve uykusuzluğun şiddetini, uykunun kalitesini ve uykusuzluk semptomlarının özelliklerini nispeten daha nesnel değerlendirmeye yönelik diğer bazı ölçeklerden de yararlanılabilir.

Hastadan en az bir hafta süreyle düzenli tutması istenen uyku günlükleri, hem hastanın ilk başvurudaki durumunu, hem de zaman içinde hastanın tedaviye yanıtını belirlemeye yardımcı olur. Bu günlükler elbette uykuyu değerlendirmede tam anlamıyla nesnel veriler sağlayacak bir ölçüm metodu değildir, ancak yine de sadece anamnez alma sırasında hastanın uykusuyla ilgili retrospektif olarak anlatmaya değer bulduğu öznel bilgilerden daha elle tutulur ve görece daha nesnel veriler sağlar. Bu günlükleri doldurmak, hastaları yakınmalarını daha nesnel biçimde ve prospektif olarak değerlendirmeye motive eder, onlara uykuları hakkında bir ölçüde iç görü kazandırır; ayrıca tedavinin etkinliğini de bir miktar arttırabilirler. Hastalar her gün yatağa saat kaçta girip ertesi sabah kaçta kalktıklarını, uykuda geçirdikleri tahmini süreyi, gece kaç defa ve ne zaman uyandıklarını, uyanık geçirdikleri süreyi not ederler (Sateia, 2002). Bu bilgileri içeren bir uyku günlüğü, Şekil 1'de görüldüğü gibi bir çizelge şeklinde de tutulabilir.



Şekil 1. Tipik bir insomni hastasının uyku günlüğü çizelgesi.

Uyku latansı uzamış ve gece içi uyanıklıkları olan tipik bir insomni hastasının bir gecesine ait bu çizelgede, aşağıya doğru bakan ok yatağa giriş saatini (22:30), yukarı bakan ok da yataktan kalktığı saati (08:30) gösteriyor. Hastanın yattıktan ancak 2,5 saat sonra (01:00) uykuya dalabildiğini; ayrıca biri saat 02:30-04:30 arasında, diğeri 05:30-07:30 arasında iki kez uyanık kaldığı dönem olduğu görülmektedir (Richardson ve ark., 2020'den modifiye edilmiştir).

Uyku soru formları ise, esas olarak gece uykusuna odaklanmış uyku günlüklerinin sağladığı enformasyonun biraz daha ötesine geçmeyi ve uykusuzluğun daha farklı yönlerini de (uyku kalitesi, uykuyla ilişkili davranış ve alışkanlıklar, semptomlar ve uykusuzluğun günlük hayattaki sonuçları gibi) ele almayı ve değerlendirmeyi amaçlar. Bunlar, sabah ve akşam soru formları şeklinde ayrı ayrı hazırlanabileceği gibi, hastanın bir önceki günü ve o geceki uykusu hakkında soruları içeren, hastanın sadece sabah uyandıktan sonra dolduracağı formlar şeklinde de düzenlenebilmektedir. Hastanın her gün düzenli biçimde, en az bir veya iki hafta süreyle bunları doldurması ve kontrol muayenelerinde yanında getirmesi istenir (Şekil 2).

Hastanın düzenli olarak her gün kendi tuttuğu uyku günlükleri ve doldurduğu soru formlarının yanında, uykusuzluğun şiddetini standart biçimde değerlendirebilmek için geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılan ölçekler de vardır. Bunlardan en fazla tanınan ve pratikte kullanılanlarından biri Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) (Buysse ve ark., 1989) olup, 10 sorudan oluşmaktadır. Avantajı, 50'den fazla dile çevrilmiş olması nedeniyle birçok ülkede kullanılıyor olması, dolayısıyla uyku kalitesiyle ilgili çalışmalara da bir ölçüde standart getirmesidir. Dezavantajı ise uyku kalitesini geniş bir spektrumda ele alması ve tek başına insomniyi değerlendirmemesidir. İnsomni için daha özgün ölçeklerden biri İnsomni Şiddeti İndeksidir (Insomnia Severity Index, ISI) ve insomninin hem gece hem gündüz semptomlarıyla ilgili yedi öğeden oluşmaktadır (Morin, 1993). İnsomniyi değerlendirmek için kullanılabilecek diğer ölçeklere örnek olarak Sporcu Uyku Davranış Anketi (Athlete Sleep Behaviour Questionnaire, ASBQ) (Kazarian, 1979), Uyku Hakkında İşlevsel Olmayan İnanış ve Tutumlar Skalası (Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale, DBAS) (Morin, 1994), Uyku Öncesi Uyarılma Skalası (Pre-Sleep Arousal Scale) (Nicassio ve ark., 1985) ve Uyku Hijyen İndeksi (Sleep Hygiene Index) (Lacks ve ark., 1986) verilebilir. İnsomni hastalarının gün içi uykululuk düzeyinin değerlendirilmesi gerektiğinde ise Stanford Uykululuk Skalası (Hoddes ve ark., 1973) veya Epworth Uykululuk Skalası (Johns, 1991) kullanılabilir; ancak insomniyaklarda beklenenden daha fazla uykululuk saptanması veya tam tersine kontrollere göre fark bulunmaması hatta kontrollere göre uyanıklığın çok daha iyi olması gibi çelişkili sonuçlar da ortaya koyabilmektedir (Sateia, 2002).

AKŞAM SORULARI(Işıkları söndürmeden önce)	ÖRNEK	P.TESİ	SALI	ÇARŞ.	PER.	CUMA	C.TESİ	PAZAR
1. Şu anda kendinizi nasıl hissediyorsunuz? (1: çok iyi ....6: çok kötü)	3							
2. Bugünkü performansınızı (iş, ev işleri, boş zaman) nasıl buluyorsunuz? (1: çok iyi...6 çok kötü)	3							
3. Gün işinde hiç kestirdiniz mi? Evetse ne zaman ve toplam ne kadar?	14:30 /40 dak							
4. Son 4 saat içinde alkol aldınız mı? Evetse ne ve kaç kadeh?	2 kadeh şarap							
5. Kendinizi şu anda ne kadar dinç/yorgun hissediyorsunuz? (1: çok dinç...6: çok yorgun)	4							
6. Bu gece kaçta yattınız?	23:00							
SABAH SORULARI (Kalktıktan hemen sonra)	ÖRNEK							
7. Kendinizi şu anda ne kadar dinç/yorgun hissediyorsunuz? (1: çok dinç...6: çok yorgun)	3							
8. Şu anda kendinizi nasıl hissediyorsunuz? (1: çok iyi ....6: çok kötü)	3							
9. Dün gece ışıkları saat kaçta söndürdünüz?	23:15							
10. Işıkları söndürdükten sonra uykuya dalmanız ne kadar sürdü? (dak.)	45							
11. Gece hiç uyandınız mı? Kaç kez?	2							
Toplamda ne kadar süre? (dak)	30							
12. En son saat kaçta uyandınız?	06:30							
13. Toplamda ne kadar uyudunuz? (Saat ve dakika olarak)	6 saat							
14. Yataktan en son ne zaman kalktınız?	07:00							
15. Dün akşam uyumak için bir ilaç aldınız mı? (İsim/doz/saat)	1/2 İnsidon 22:00							

Şekil 2. Uyku soru formu örneği (Alman Tabipler Birliği'nin uyku protokolünden uyarlanmıştır) (Freyer ve ark., 2005).

Polisomnografi

Uyku hakkında en nesnel ve nicel verileri PSG incelemesi sağlasa da, pratikte insomni tanısı için PSG kullanımı aslında son derecede kısıtlıdır. Esas olarak insomni yakınmasıyla başvuran hastalarda PSG'ye, eğer uyku ile ilişkili solunum bozukluğundan (örneğin obstrüktif uyku apne sendromundan), periyodik ekstremite hareket bozukluğundan ya da paradoksal insomniden kuşkulanıldığında başvurulur. Diğer bir PSG endikasyonu da insomni tedavisinin başarısız olması durumudur. Nadiren insomni hastasında uykuda şiddet davranışları tarif edildiğinde ya da bir parasomniden şüphelenildiği durumlarda PSG yapılabilir. Klinik tecrübeler, hasta ilk görüşmede uyku ile ilişkili solunum bozukluğunu düşündürebilecek semptomlardan hiç bahsetmese, hatta sorulduğunda olmadığını iddia etse bile, uykusuzluk yakınmalarının aslında azımsanmayacak oranda bu hastalıklara bağlı olabileceğini göstermiştir. Paradoksal insomnide ise hastanın algıladığı öznel uyku süresi, PSG'de belirlenen "gerçek" uyku miktarından çok daha azdır; başka bir deyişle hastada aslında insomniyi kanıtlayacak nesnel bulgu yoktur.

İnsomni hastaları sıklıkla gün içi yorgunluk ve uykululuktan yakınsalar da bunu değerlendirmek için çoklu uyku latans testi standart olarak uygulanmaz, çünkü çalışmalar, insomni olgularının bu testte, muhtemelen aşırı uyarılmışlık durumlarına bağlı olarak, kontrollere göre daha uzun uyku latansı değerleri sergilediklerini göstermiştir.

İnsomnide PSG'nin dezavantajlarından biri de bir veya iki gecelik PSG incelemesinin, hastanın uykusuzluk periyotları ve uyku örüntüsü hakkında, her zaman tanı için yeterli olacak ölçüde yeterli ve kapsayıcı bir fikir vermemesidir. Üstelik, yabancı bir ortamda (uyku laboratuvarında) bulunmanın yaratabileceği "ilk gece etkisi" hastanın uykusunun gerçekte olduğundan çok daha kötü görünmesine ya da aksine, psikofizyolojik insomni olgularında karşılaşıldığı gibi, "ters ilk gece etkisi" nedeniyle evdekinden daha iyi uyumasına neden olabilir. Bu nedenle, PSG'nin gerekli görüldüğü durumlarda bazen, eğer mümkünse hastanın alışık olduğu doğal ortamında uyku kaydı yapabilmek için taşınabilir PSG sistemleri veya hastanın evinde yapılan kaydı eş zamanlı olarak uyku laboratuvarına iletebilen sistemler de kullanılabilir (Sateia, 2002; Yetkin ve ark., 2011; Ong ve ark., 2017).

Aktigrafi

Aktigraflar, harekete duyarlı ve saat gibi bileğe takılabilen boyutlarda, sürekli olarak günlerce hatta haftalarca taşınabilen ve kayıt yapabilen alıcılardır. Uykuyu değil, aktivasyon derecesini ölçerler; yani hareketin kaydedilmediği (hareketsiz) dönemler sayesinde, dolaylı olarak uyku süresi hakkında fikir verirler. Ancak hareketsiz dönemlerin tamamında uyuyor olmanın bir garantisi bulunmadığından, uyku süresini gerçeğinden fazla hesaplayabilirler. Uyku süresi hakkında gerçeğe daha yakın fikir edinmek ve aktigrafiden elde edilen verinin sağlamasını yapabilmek için hastanın uyku günlüklerindeki bilgilerle karşılaştırma yapılabilir. İnsomninin tanısında rutin bir yöntem olarak önerilmez. Daha çok tarama amaçlı, ya da hastanın uyku-uyanıklık davranışlarının ortaya konması için kullanılır. Paradoksal insomni, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları ya da insomnide uygulanan tedavinin sonuçlarını izlemek için de kullanılabilir. PSG'ye göre maliyeti çok daha düşük olup, hastanın alışık olduğu kendi ortamında ve PSG'den çok daha uzun sürelerle (günlerce) izlenebilmesine olanak tanır. Buna karşılık gece uyanıklıklarının sık olduğu olgularda, gerçek uyku süresini belirlemede PSG kadar güvenilir değildir. Kaldı ki uyku ve uyanıklığın skorlama yöntemleri (algoritmaları) açısından cihazlar ve üretici firmalar arasında önemli farklar bulunması, başka bir deyişle henüz standart bir yöntemde karar kılınmamış olması nedeniyle, farklı cihazların ölçümleri arasında güvenilir karşılaştırmalar yapabilmek mümkün değildir. Eğer kullanılacaksa, en

az üç ardışık 24 saatlik periyodun kaydedilmesi önerilmektedir (Sateia, 2002; Ong ve ark., 2017).

Tablo 5'te "İnsomninin Tanı ve Tedavisi İçin Avrupa Kılavuzu"nun (2017) önerdiği, insomninin ve eşlik eden durumların tanısı için yapılması gerekenler özetlenmiştir.

Tablo 5. İnsomni ve eşlik eden durumların tanısı için izlenecek yol.

1. Tıbbi öykü ve muayene (kuvvetli öneri)

- Anamnez gerektiğinde hasta yakını veya bakıcısından da alınmalıdır
- Önceki ve şimdiki somatik bozukluklar (ağrı dâhil)
- Madde kullanımı (ilaç, alkol, kafein, nikotin, yasal olmayan maddeler)
- Fizik muayene
- Ek tetkikler (endikasyon varsa): Laboratuvar testleri (ör., tam kan sayımı, tiroit-böbrek-karaciğer parametreleri, C-reaktif protein, ferritin, B12 vitamini), Elektrokardiyografi, EEG, Bilgisayarlı tomografi / Manyetik Rezonans Görüntüleme, Sirkadiyen belirleyiciler (melatonin, vücut ısısı)

2. Psikiyatrik/psikolojik öykü (kuvvetli öneri)

- Önceki ve şimdiki mental bozukluklar
- Kişilik faktörleri
- Mesleki ve eş durumu
- Kişilerarası çatışmalar

3. Uyku öyküsü (kuvvetli öneri)

- Uyku bozukluğunun öyküsü, tetikleyici faktörler dâhil
- Yatak arkadaşından alınan bilgi (uykuda periyodik ekstremite hareketleri, solunum durmaları)
- Çalışma saatleri/sirkadiyen faktörler (vardiyalı çalışma, gece nöbetleri, erken veya gecikmiş uyku fazı)
- Uyku-uyanıklık düzeni, gün içi uykular dâhil (uyku günlükleri, uyku soru formları)

4. Aktigrafi

- Klinik olarak düzensiz uyku-uyanıklık ritmi veya sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu şüphesi bulunduğunda (kuvvetli öneri)
- Nicel uyku parametrelerini değerlendirmek için (zayıf öneri)

5. Polisomnografi

- Klinik olarak periyodik ekstremite hareket bozukluğu, obstrüktif uyku apne sendromu veya narkolepsi gibi başka uyku hastalıklarından şüphelenildiğinde (kuvvetli öneri)
- Tedaviye dirençli insomni (kuvvetli öneri)
- İnsomninin risk oluşturduğu meslek gruplarında (örn., profesyonel sürücüler) (kuvvetli öneri)
- Klinik olarak öznel algılanan uyku miktarı ile polisomnografik olarak ölçülen uyku miktarı arasında büyük fark olacağından kuşkulanılan durumlarda (kuvvetli öneri)

ÖZET

Uykusuzluk yakınmasıyla başvuran hastanın değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü alınmasıyla başlar. Bu öykü hastanın eşinden, yakınlarından veya bakıcısından da alınan bilgilerle genişletilmeli; hastayı hekime getiren esas yakınmayı, uykusuzluğun nasıl başlayıp nasıl geliştiğini, varsa tetikleyen-şiddetlendiren veya kronik hale gelmesine katkıda bulunan etmenleri, hastanın uyku-uyanıklık düzenini, gece semptomlarını, uykusuzluğun gün içine yansıyan olumsuz etkilerini, hastanın uykusuzluğa karşı geliştirdiği davranış ve alışkanlıkları kapsamalıdır. Varsa eşlik eden diğer tıbbi ya da psikiyatrik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, madde kullanımı öyküsü araştırılmalıdır. Fizik muayene ihmal edilmemelidir. Hasta tarafından tutulan uyku günlükleri, hastaya doldurtulan soru formları, hastanın uykusunu ve kişilik özelliklerini değerlendiren ölçekler, gerekli görüldüğünde bazı laboratuvar incelemeleri de uykusuzluğun şiddetini ve altta yatan olası nedenleri belirlemede, ayrıca tedavinin etkisini izlemede önemli katkılar sağlayabilir. PSG ve aktigrafiden, uykusuzluğun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmasalar da şüpheli durumlarda özellikle diğer uyku hastalıklarının ekarte edilmesi için yararlanılabilir. Bunlar sayesinde hasta için en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- *Abbott SM, Reid KJ, Zee PC. Circadian disorders of the sleep-wake cycle. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Kryger M, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: Elsevier, 2017;414-423.*
- *Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2015;30:11-24.*
- *Aslan S, Gülçat Z, Albayrak FS, et al. Prevalance of insomnia symptoms: results from an urban district in Ankara, Turkey. Psychiatry in Clinical Practice. 2006;10(1):52-58.*
- *Atay T. Uyku bozukluklarının temel belirtileri. In: Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. 1. baskı. Kaynak H, Ardıç S (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011a;111-117.*

- *Atay T. Uyku bozukluğu olan hastaya yaklaşım. In: Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. 1. baskı. Kaynak H, Ardıç S (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011b;105-110.*
- *Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. Sleep Med Clin. 2007;2(2):279-291.*
- *Beaulieu-Bonneau S, LeBlanc M, Mérette C, Dauvilliers Y, Morin CM. Family history of insomnia in a population-based sample. Sleep 2007;30:1739-1745.*
- *Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory of measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-571.*
- *Bonnet MH, Arand DL. Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. Sleep. 1992;15(6):526-536.*
- *Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia. Sleep. 1996;19(6):453-461.*
- *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193-213.*
- *Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer D, et al. Clinical diagnosis in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM IV, and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM IV field trial. Sleep. 1994;17(7):630-637.*
- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, 2013.*
- *Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence and treatment of sleep disorders in adults. Annu Rev Psychol. 2002;53:215-243.*
- *Eysenck HJ, Eysenck SBG. Manual for the Eysenck Personality Inventory. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service, 1968.*
- *Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA. 1989;262:1479-1484.*
- *Freyer T, Riemann D. Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. Z Allg Med. 2005;81:447-461.*
- *Gözükırmızı E, Damcı D, Akıncı T, et al. The prevalance of insomnia and excessive sleepiness in Turkey. In: Neurology and Public Health. Kırbaş D, Leonardi M (eds). İstanbul: Bakırköy Center for Stroke Treatment and Research, 1995;164.*
- *Harvey AG. A cognitive model of insomnia. Behav Res Ther. 2002;40:869-893.*
- *Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology. 1973;10(4):431-436.*
- *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). American Association of Sleep Medicine, Dartmouth, Illinois, 2014.*
- *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Kapitel V-F51.0 Nichtorganische Insomnie. WHO, Bern: Hans Huber Verlag, 1992.*
- *Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-545.*
- *Johnson EO. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. Sleep Med Clin. 2006;1:305-317.*
- *Kazarian SS, Howe MG, Csapo KG. Development of Sleep Behavior Self-Rating Scale. Behavior Therapy. 1979;10:412-417.*
- *Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep. 2000;23(1):41-47.*
- *Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. World Psychiatry. 2019;18:337-352.*
- *Lacks P, Robert M. Knowledge and practice of sleep hygiene techniques in insomniacs and poor sleepers. Behav Res Therapy. 1986;24:365-368.*
- *Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. Eur Heart J. 2014;35:1382-1393.*
- *Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. J Sleep Res. 2000;9:35-42.*
- *Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. Int J Cardiol. 2014;176:1044-1047.*
- *Mellinger GD, , Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:225-232.*
- *Morin CM. Insomnia: psychological assessment and management. In: Barlow DH (ed). Treatment manuals for practitioners. New York: Guildford Press, 1993;46-60.*
- *Morin CM. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep: Preliminary scale development and description. Behav Ther. 1994;17:163-164.*
- *Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, et al.The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447-453.*
- *Nicassio PM, Mendlowitz DR, Fussell JJ, Petras L. The phenomenology of the pre-sleep state: The development of the pre-sleep arousal scale. Behav Res Ther. 1985;23(3):263-271.*
- *Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002;6:97-111.*
- *Ong JC, Arnedt JT, Gehrman PR. Insomnia diagnosis, assessment, and evaluation. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Kryger M, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: Elsevier, 2017;785-793.*
- *Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Rieman D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. Curr Pharm Des. 2013;19:2409-2419.*
- *Paunio T, Korhonen T, Hublin C, et al. Poor sleep predicts symptoms of depression and disability retirement due to depression. J Affect Disord. 2015;172:381-389.*
- *Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. J Clin Psychiatry. 2012;73:1160-1167.*
- *Richardson R, Paterson A, Rathbone A, Blagburn J, Husband A. Insomnia disorder: diagnosis and prevention. Pharmaceutical Journal. 2020;304:7938(online).*
- *Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. Lancet Neurol. 2015;14:547-558.*
- *Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26:675-700.*
- *Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. J Clin Sleep Med. 2007;3(Suppl.5):S7-10.*
- *Sateia MJ. Epidemiology, consequences, and evaluation of insomnia. In: Sleep medicine. 1st ed. Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (eds). Philadelphia: Hanley&Belfus Inc, 2002;151-160.*
- *Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. Neurology. 2014;83:967-973.*
- *Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:57-64.*
- *Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.*
- *Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987;10:541-553.*
- *Taylor K, Bilan N, Tsytsyna N, Mandel ED. A nonpharmacologic approach to managing insomnia in primary care. JAAPA. 2017;30(11):10-15.*
- *Yetkin S, Özgen F. İnsomniler. In: Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011;147-174.*

BÖLÜM 10
Uyku İle İlişkili Şikâyetleri Olan Hastaya Yaklaşım

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0010

Horlama

Prof. Dr. Vedat Semai Bek

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

Uykuda üst solunum yolu yumuşak dokularının titreşimi sonucu ortaya çıkan ses olarak kısaca tanımlanabilecek olan horlama, sanılanın aksine çok sık karşımıza çıkmaktadır. Görülme sıklığı çocuklarda %10, erişkin kadınlarda yaklaşık %24 ve erişkin erkeklerde yaklaşık %40 olarak bilinmektedir ve tahminen 60 yaş üstü bireylerde sıklığı %50' den fazladır (Yaremchuk, 2020).

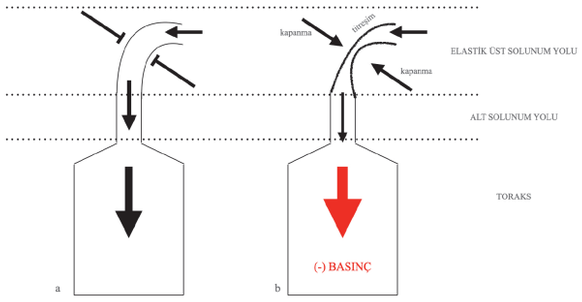
Horlama hikâyeleri kimi zaman kahkahalar içinde anlatılırken kimi zaman horlayan bireyin hayatını kısıtladığı için önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tıbbi durumun haricinde özel hayattaki yatak eşi ve sosyal yaşantıda özellikle yatılı okul ve tatil kampı benzeri birlikteliklerde rahatsızlık yaratan horlama, uyku sırasında horlayanın değil ama horlayan nedeniyle uykusu kaçan için önce ayrı yataklarda ve sonrasında ayrı odalarda yatma ile başlayan, kimi zaman birlikteliklerin sonlanmasına varacak derecede ciddi bir sıkıntı oluşturmaktadır. Herkesin bu tür hikâyeleri anlatmış veya en azından dinlemiş olduğu düşünülebilir.

Türk Dil Kurumu Türkçe Sözlüğüne göre "horlamak" uyku sırasında soluk alırken boğaz ve burundan gürültülü sesler çıkarmak, horuldamak olarak tanımlanır (Akalın, 2019). Bu bölümde Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin 2014 tarihli Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 3. baskısında "Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları" ana başlığının altında "İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar" alt başlığında yer alan "Horlama" konusu ana hatları ile değerlendirilecek, horlama fizyolojisinden başlayarak tedavi alternatifleri ile sonlanan bir sunum yapılacaktır. Burada değerlendirilen horlama, hastada gündüz uykululuğu veya insomniye neden olmaz. Bu tip horlama farklı kaynaklarda habitüel, birincil veya basit horlama olarak adlandırılır (AASM, 2014).

FİZYOLOJİ

Horlama belirti olarak bir ses olayı olmakla beraber horlamanın varlığı belirgin bir üst solunum yolu patolojisinin göstergesi olabilir. Horlama üst solunum yolundaki bir direncin sonucu olarak uykuda inspirasyon sırasında ve nadiren de ekspirasyon süresince devam eden bir durumdur.

Üst solunum yolu, özellikle de uykuda belirgin hale gelen, elastik bir yapıya sahiptir. Hava yolu daraldığında direnç artar ve titreşim oluşması sonrasında ses ortaya çıkar. İnspirasyon sırasında toraks içerisinde oluşan negatif basınç elastik hale gelen hava yolunun daha da fazla kapanmasına ve direncin artmasına yol açar (Şekil 1). Mukozal sekresyonların yapıştırıcı kıvamda olması da bu direnci daha da arttırır (Stoohs ve ark., 2017). Negatif basıncın oluşturduğu kapanmayı aslında herkes farklı bir örnekle yaşamıştır. İnce plastikten yapılmış bir pipet yardımı ile su içildiğinde, ağız içinde oluşturulan negatif basınç ile suyun bardaktan ağız içine dolması amaçlanır. Ancak negatif basıncı gereğinden fazla oluşturduğumuzda pipet dairesel özelliğini kaybederek yassılaşır ve kapandığı için su akışı kesilir. Negatif toraks basıncı ile elastik özelliğe sahip yumuşak hava yolu dokusunun kapanması da bu şekildedir. Kapanma sonrası direncin arttığı yerden geçen havanın oluşturduğu bu titreşim yumuşak damak, dil kökü ve/veya epiglottiste belirgindir. Bu titreşim ve dolayısıyla horlamada ortaya çıkan sesin şiddeti hava yolunun anatomik çapı ve kas tonusu ile ters orantılı ancak oluşan negatif basınç ile doğru orantılıdır.



Şekil 1. a) Sağlıklı solunum paterni içerisinde oluşan intratorasik negatif basınç üst solunum yolundan gelen hava akışı ile dengelenebildiği zaman elastik yapılarda kapanma ve titreşim olmamaktadır. b) İntratorasik inspiratuar basınç üst solunum yolundan gelen hava ile dengelenemediğinde ve elastisitesi artmış üst solunum yolunun daralması ile birlikte ortaya çıkan titreşim horlama olarak kaydedilmekte ve kısır döngü oluşmaktadır.

Horlamayanlara göre horlayıcılarda daha fazla inspiratuar basınç, uzamış inspiryum ve solunan hava geçişinde artmış direnç vardır. Her nefes alınışında dahi inspiratuar basınç ve hava akımı değiştiği için her horlama ayrı ayrı değerlendirildiğinde farklı şiddetlerde ses çıkar. Bu heterojenite nedeniyle de bu sese alışmak zor olur ve gerek hastaların gerekse de yatak eşi veya aynı ortamda uyuyanların uyanmasına neden olur.

Akustik biliminde beyaz gürültü olarak adlandırılan farklı frekanslarda farklı şiddetlerde ama kendi içerisinde belirgin bir düzen içeren ses kişinin uyanmasına neden olmaz. Hatta bu beyaz gürültü dışarıdan gelecek diğer seslerin algılanmasına engel olacağından daha rahat uyunmasını dahi sağlayabilir. Elektrik süpürgesi veya saç kurutma makinası sesinde uyuyan bebekler, uçak sesinde uyuyabilen yolcular bu özelliğe birer örnektir. Tekrarlayıcı ve bir ritim içerisindeki seslerde de bireylerin uyuması kolaydır. Tren yolculuğunda ray bağlantılarının neden olduğu ritmik tıkırtı sesi yolcuların uykusunu bölmez. Ancak horlamada izlenen değişken şiddet ve frekans oldukça uyandırıcıdır (Yaremchuk, 2020).

Genel kabul gören gerçek, obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında horlamanın daha sık gözlendiği ve daha yüksek sesli olduğu yönündedir. Horlama sesinin şiddeti hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku evresi 3 (N3) ve REM uykusunda en yüksek seviyededir (Maimon ve ark., 2010). Horlamaların %5-10'u başka bir odadan duyulabilecek şiddettedir. Bir çalışmada ortalama ses yüksekliği 46,2 desibel olup, hastaların yaklaşık %12,3'ünde gürültü limitlerinin üstündedir (Wilson ve ark., 1999).

Horlama sesi frekansı, horlamaya neden olan anatomik yapıya göre değişkenlik gösterir. Doğal uyku ve ilaçla indüklenmiş uyku sırasında yapılan endoskopik değerlendirmede damak kaynaklı horlamaların ortalama 137 Hz, dil kökü kaynaklı horlamaların ortalama 1243 Hz, damak ve dilin beraber oluşturduğu horlama–

nın ortalama 190 Hz ve epiglottal kaynaklı horlamanın ortalama 490 Hz frekansında olduğu gösterilmiştir (Agrawal ve ark., 2002).

TANI

Elbette tanı konulmasındaki en temel basamak tüm hastalıklarda olduğu gibi doğru ve detaylı anamnez alınmasıdır. Hasta görüşmesinde mutlaka hastayı uyuduğu dönem gözlemleme şansı bulmuş olan hastanın yatak eşi, aile üyesi veya oda arkadaşının da bulunması gerekir. Horlamanın şiddeti, nefes durma süreleri, sessizlik dönemleri sonrası gürültülü nefes alma, huzursuz uyku, öksürük veya boğulma hissi ile uyanma gibi uyku dönemi sorgulamasına ilaveten gündüz uykululuğu, keyifsizlik, konsantrasyon bozukluğu ve sabah başağrıları da sorgulanmalıdır. Artmış hava yolu direncine neden olabilecek apne haricinde nazal konjesyon, alerjik hastalıklar, sinüzit, sık boğaz enfeksiyonu, kuvvetsizlik, vücut ağırlığında artış, hipotiroidizmi düşündürecek soğuk intoleransı veya kabızlık da sorgulanmalıdır.

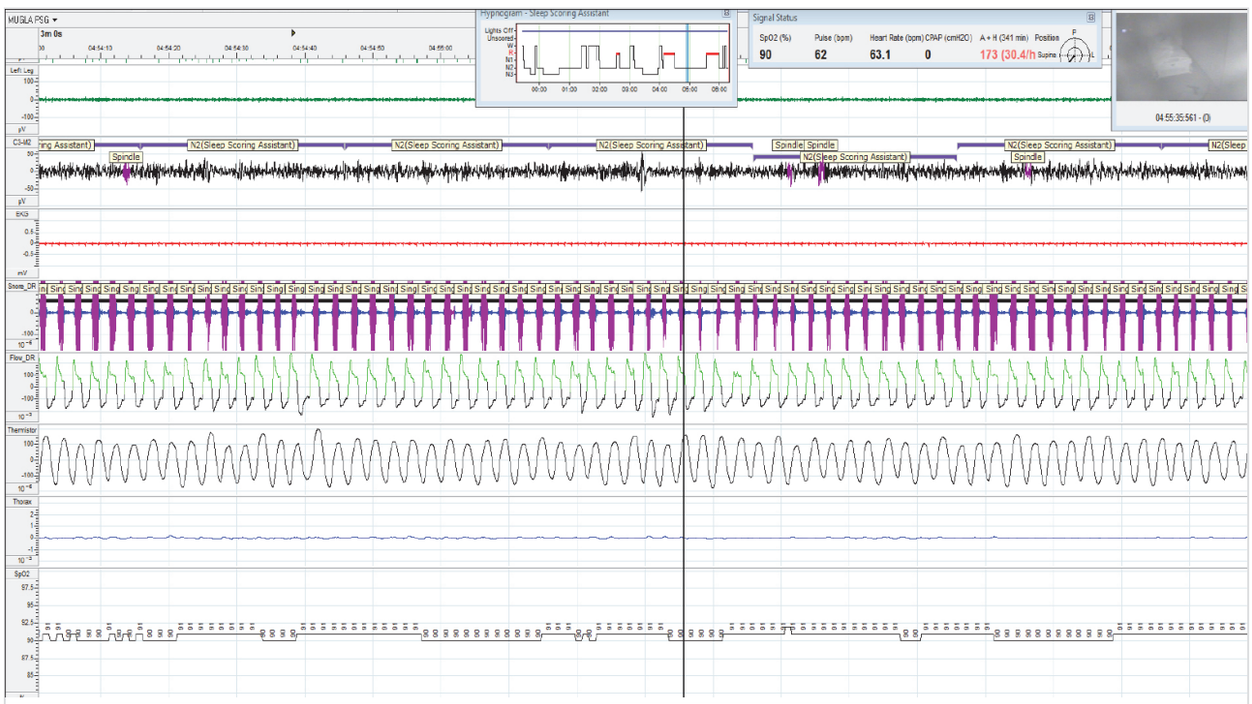
Anamnez sırasında hastanın uyku alışkanlıkları da öğrenilmelidir: uyuma pozisyonu, yatağının özellikleri, yastık kullanımı, uyku ve uyanma saatleri vb. Mutlaka kullanılan ilaçlar da not edilmelidir ve ayrıca sigara ve alkol kullanımı da öğrenilmelidir.

Hastanın genel fizik muayenesi ile akromegali ve hipotiroidizm gibi sistemik hastalıklar hakkında ipucu toplarken mutlaka gövdesel obezite tespiti, boyun çevresi ölçümü ve detaylı nazo-orofarengeal muayenesi de (mümkünse kulak burun boğaz uzmanı tarafından) yapılmalıdır. Mallampati skorunun yüksek olması olası apne açısından ikaz edicidir. Kraniyofasiyal anormallikler, nazoseptal deviasyon, adenotonsiller hipertrofi ve nazal polipler kayıt altına alınmalıdır.

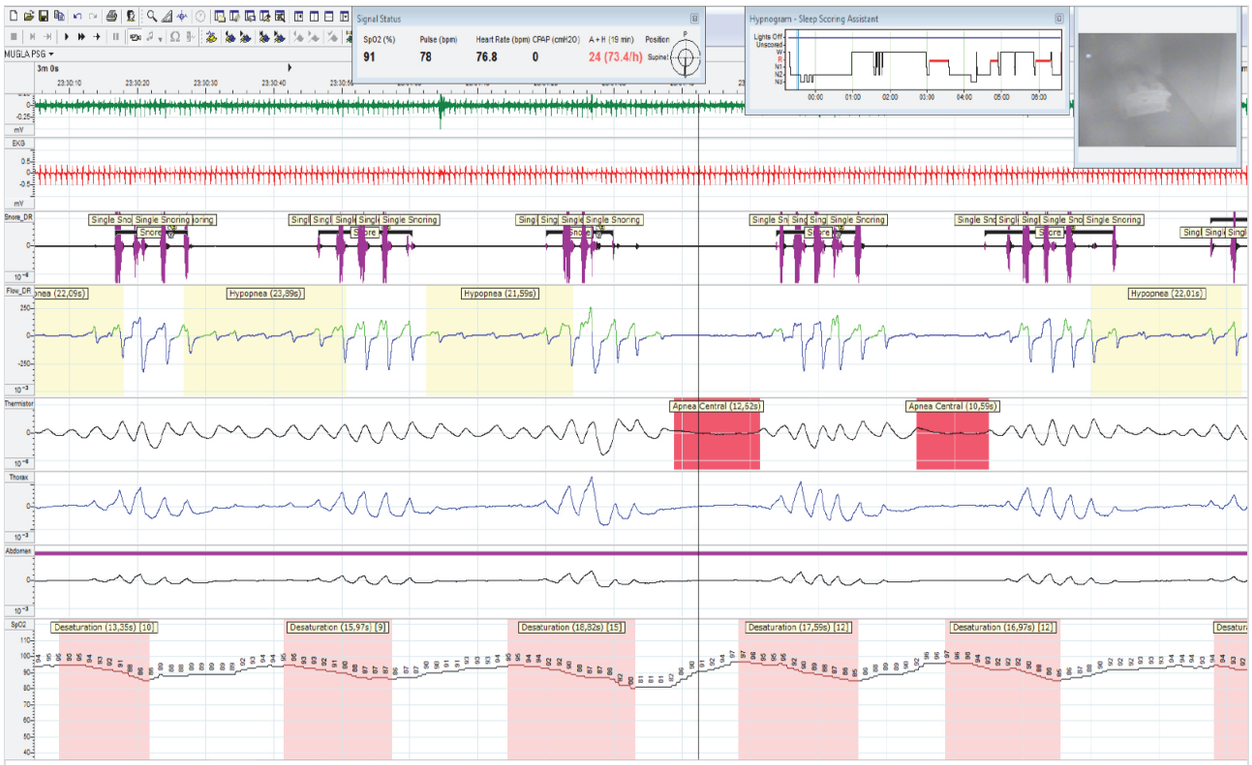
Horlama ile beraberinde eşlik eden kardiyovasküler hastalık (özellikle pulmoner ve sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya atrial fibrilasyon), gündüz uykululuğu olmasa dahi obstrüktif uyku apne sendromu açısından risk taşır (Maimon ve ark., 2010).

Hasta ve/veya hasta yakınının verdiği anamnez bilgisi ile birlikte mutlaka objektif olarak polisomnografi (PSG) verisi kullanılarak horlama tanısına gidilmesi gerekir. Hasta müracaat ettiği dönemde tanı konulmuş bir apnesi olmamakla birlikte bilinmelidir ki birincil horlama hastaları yaş alma ve vücut ağırlığında artış ile beraber zaman içerisinde apne hastası olabilirler. Tarama aracı olarak Berlin anketi ve STOP-BANG anketi kullanılabilir. Her iki test için de Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Yüceege ve ark., 2015, Acar ve ark., 2013).

Genel prensip olarak apnesi olmayan horlama için polisomnografik kayıt öncelikli olarak düşünülmemekle beraber anamnezde şüpheye düşünüldüğünde veya hasta yakınlarının apne varlığı konusunda söylemleri varsa bir gecelik polisomnografi kaydı alınmalıdır. Horlama kaydı için horlama sensörleri kullanılır. Horlama ile birlikte üst solunum yolunda belirli derecede daralma olur. Bu daralamanın yerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle her hastada horlamanın kaynağı olan anatomik yapı aynı değildir ve değişik sesler tespit edilir. Klinik olarak hangi sesin hangi yapıdan kaynaklandığını bilmek veya tespit etmenin pratikte bir önemi yoktur. Horlama sensörleri genellikle mikrofon veya piezoelektrik sensörüdür ve trakea komşuluğunda cilt üzerine yerleştirilir. Birincil horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili horlama örnekleri Şekil 2 ve 3'de verilmiştir. Horlama ayrıca burun basınç sinyalinde hızlı osilasyon şeklinde de kaydedilir. Bu kayıt için yüksek frekans filtresi 100 Hz olarak ayarlanmalıdır. Mevcut skorlama kriterleri arasında horlama yer almadığı için kayıt ve değerlendirmedeki yeri diğer parametreler kadar önemli değildir (Berry, 2012).



Şekil 2. NREM-2 (N2) uykusu sırasında alınan PSG kaydında horlama sensörleri ile alınan kayıt mor renkli olarak görülmektedir (MSKÜ Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Epilepsi Gözlem ve Uyku Bozuklukları Merkezi Arşivinden).



Şekil 3. N2 uykusu sırasında alınan PSG kaydında horlama sensörleri ile alınan kayıt mor renkli olarak görülmektedir. Bu epokta hipopne ve apne ile birlikte horlama kaydı mevcuttur (MSKÜ Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Epilepsi Gözlem ve Uyku Bozuklukları Merkezi Arşivinden).

BASİT HORLAMANIN TIBBİ SONUÇLARI

Obstrüktif uyku apne sendromu ile birlikteliğinin sık olması nedeniyle horlaması olan hastalarda uzun vadede gelişebilecek tıbbi durumlar genellikle ayrı ayrı değerlendirilmemiştir ve bu konuda nispeten sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Horlama apnenin kardinal belirtisidir. Obstrüktif uyku apne sendromu ve tıbbi sonuçları ilgili bölümde detayları ile değerlendirileceğinden burada sadece obstrüktif uyku apne sendromu dışında horlamanın uzun vadede oluşturabileceği tıbbi durumlar üzerinde durulacaktır.

Horlama hastalarında süreç içerisinde en sık karşılaşılan tıbbi durum mevcut tabloya obstrüktif uyku apne sendromunun da eklenmesidir. En az 13 yıldır horlayan bireylerin hemen hepsinde apne tespit edilmiştir (Partinen ve ark., 2017).

Uyku apnesinden bağımsız bir şekilde hava yolunda oluşan direnç artışının oluşturduğu lokal enflamasyon ve oksidatif stres, titreşim enerjisinin endotele yaptığı hasar sonucunda karotis arterlerde artmış intimal kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2016). Ayrıca obstrüktif uyku apne sendromu ile noktürnal hipoksiden bağımsız olarak karotis arter aterosklerozunu da arttırdığı bilinmektedir (Lee ve ark., 2008, Deeb ve ark., 2014, Deeb ve ark., 2019).

Horlayıcıların hipertansiyon, inme ve iskemik kalp hastalığı açısından daha fazla risk taşıdıkları bilinmektedir (Hoffstein, 1994). Bu sonuçların apne ile yakın ilişkisi içerisinde olduğunu bildiren ve bunun aksini gösteren sonuçlar da bildirilmiştir (AASM, 2014, Marshall ve ark., 2012). Noktürnal ve sabah erken inmelerinin horlamayla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (Palomaki ve ark., 1989). Bunların haricinde artmış intratorasik basınç, oksidatif stres, otonom düzenleme bozuklukları ve platelet aktivasyonunu gösteren çalışmalar da mevcut olup bunların hepsi artmış vasküler olay riskini arttırmaktadır (Kasai ve ark., 2012). İnsülin direnci ve metabolik sendromu arttırdığını gösteren çalışma sonuçları da vardır (Partinen ve ark., 2017).

Kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ağır horlayıcılarda daha fazladır. Özellikle saat 04:00-08:00 arası kardiyovasküler mortalitelerde bu daha da belirgindir (Seppala ve ark., 1991). Daha öncesinde horlaması olmayan ve gebelik döneminde başlayan hastalarda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi açısından artmış risk bulunmaktadır (O'Brien ve ark., 2012).

HORLAMAYI KÖTÜLEŞTİREN FAKTÖRLER

Horlamayı oluşturan mekanizma hava yolunun daralması ile artan hava yolu direnci ve beraberinde hava yolunu komşuluğundaki elastik özelliğe sahip dokuların özellikle de yumuşak damak, dil kökü ve epiglot bölgesinde oluşan titreşimdir. Bu faktörleri olumsuz etkileyecek her neden horlamanın sıklığını ve şiddetini arttıracaktır.

Elbetteki vücut ağırlığının artması ile horlama artacaktır. Buradaki mekanizma bel çevresindeki artış değil ancak boyun çevresindeki artış ve dolayısıyla hava yolu çevresindeki dokuların hacimsel artışı nedeniyle hava yolunun daralması ile ilişkilidir. Ayrıca obezite ile beraber dil hacminin de arttığı bilinmektedir (Yaremchuk, 2020). Vücut kitle indeksindeki her bir puanlık artış ve bunun bir yılı aşkın sürece devam etmesi apne hipopne indeksinde bir puanlık artış yaratır ki süreç içerisinde fizyolojik sınırlardan tedavi gerektirir apneye evrilme söz konusu olabilir (Berger ve ark., 2009).

Alkol kullanımı özellikle dilde tonus azalmasına neden olarak o gece horlamasını belirgin derecede arttıracaktır. Belirteç olarak alkol alımı sonrası hastada dizartri oluştuysa o gece horlama şiddet ve sıklığında belirgin artış olacağı öngörülebilmektedir.

Farengeal dilatör kas tonusunun azalması da alkol tüketimi sonrası horlamada etkindir (Issa ve ark., 1982).

İlaçlardan en sık uykuya dalma ve sürdürebilme problemi olan hastalarda kullanılan sedatifler, nazal konjesyonu azaltmak için kullanılan antialerjik ilaçlar, kas gevşeticiler ve narkotikler tonusu azaltarak benzer etkiye neden olabilmektedirler. Nazal konjesyonun azaltılması horlama şiddet ve sıklığını azaltmaktadır ancak olabildiğince en az sedatif etkisi olan ajan seçilmelidir ve sistemik yan etkilerden kaçınmak için lokal etki hedeflenerek topikal uygulama yapılmalıdır. Kronik nazal konjesyon yapan, alerjik rinit tedavisinde kullanılabilecek intranazal glukokortikoid kullanımı sonrası horlamanın azalmadığı da bildirilmiştir (Hultcrantz ve ark., 2010).

Sigaranın kronik kullanımına bağlı enflamasyon ve ödem sonucunda artmış nazal konjesyon olması nedeniyle sigara kullananlarda horlama daha sık ve şiddetlidir (Partinen ve ark., 2017). Alerjik rinit ve vazomotor rinit hava yolu direncini arttırarak horlamaya neden olur.

Fizyolojik olarak gebelikte de horlamanın arttığı gözlenmektedir (Maimon ve ark., 2010).

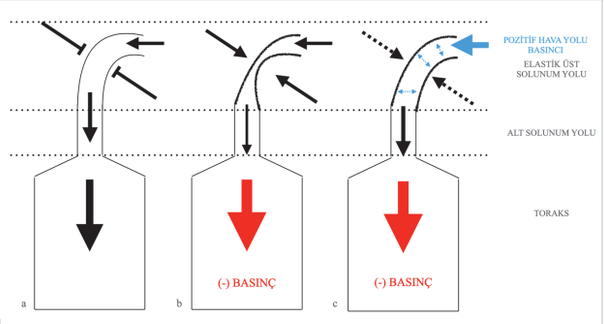
TEDAVİ

Apnesiz horlamanın tedavi gerektirip gerektirmediği tartışılabilir. Temel tedavi prensiplerinde her zaman uygulandığı şekilde her bir hasta birbirinden ayrı olarak değerlendirilerek tedavi planı oluşturulmalıdır. Giriş bölümümde de belirtildiği üzere hem hasta hem de hastanın çevresi için belirgin bir sosyal problem ve kısıtlayıcı olan horlamanın hangi boyuta geldiği zaman tedavi gerektireceği tıbben planlanırken hastanın sosyal rahatsızlık giderilmesi ve kendisinin de isteği mutlaka değerlendirilmelidir. Apne ile ilişkisiz olarak horlamanın uzun dönemde ne gibi tıbbi sorunlara neden olabileceğinden de bahsedildiğine göre sonuç olarak demek ki bazı hastalarda horlamayı tedavi etmek, veya başka bir şekilde ifade edilirse, hastayı horlamadan kurtarmak gerekmektedir.

Elbette ki bir tedavi yöntemi seçilmeden önce her hasta mutlaka ayrı ayrı değerlendirilerek öncelikle önceki bölümde belirtilen horlamayı arttırıcı faktörler açısından gözden geçirilmelidir. Vücut ağırlığının diyetisyen desteği ile azaltılması, sigara ve alkol kullanımının mümkünse kesilmesi veya sınırlandırılması hasta tarafından yapılabilecek ve sonuca belirgin katkısı olacak yöntemlerdir. Yukarıda anlatılan ve horlamaya olumsuz etkisi olan ilaçların kullanımının sınırlandırılması veya alternatifleri ile değiştirilmesi ise hekim kontrolünde alınacak tedbirlerdir. Horlamayı arttırıcı faktörler elimine edilmiş olmasına rağmen halen devam eden horlama var ve bu hastanın medikososyal durumunu olumsuz etkiliyorsa hasta ile beraber karar verilerek tedavi seçenekleri sunulabilir. Burada apnesi olmayan horlama hastalarında kullanılabilecek tedavi yöntemleri değerlendirilecektir.

Pozitif Hava Yolu Basıncı

Sürekli pozitif hava yolu basıncı cihazı ile tedavi obstrüktif uyku apne sendromu tedavi şemasının ana prensibini oluşturmaktadır. Horlama tedavisi açısıdan temel mekanizma; inspiryum sırasında oluşan torakal negatif basıncın hava yolu kollapsını engellemek için pozitif basınçlı hava ile karşılanması şeklindedir (Şekil 4).



Şekil 4. a) ve b) Şekil 2'de gösterilmiştir. c) İntratorasik inspiratuar basınç üst solunum yolundan gelen ve pozitif hava yolu basıncıyla desteklenen havayla dengelendiği için elastisitesi artmış üst solunum yolunda daralma gerçekleşmez, titreşim olmadığı için horlama oluşmaz.

Apneli horlama hastalarında apne tedavisi yapıldığı takdirde zaten horlamanın olmadığı bilinmektedir, ancak apnesi olmayan hastalarda pozitif basınç kullanılabilir mi? Bir reçete veya hekim kontrolü gerekmeksizin ticari sunuculardan veya çevrim içi sitelerden rahatlıkla temin edilebilecek bir cihazın kullanımının ülkemiz dışında yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (Yaremchuk, 2020). Rastgele basınçla hekim kontrolü olmadan kullanılabilecek bir pozitif basınçlı hava yolu cihazı hastanın santral apneler nedeniyle mortalitesine neden olabilir.

Oral apareyler ile karşılaştırıldığında etkinliği benzer bulunmakla beraber apnesiz horlama tedavisi için kullanan hastaların tercihen cihaz yerine oral apareyleri kullandığı gösterilmiştir (Robertson ve ark., 2008).

Oral Apareyler

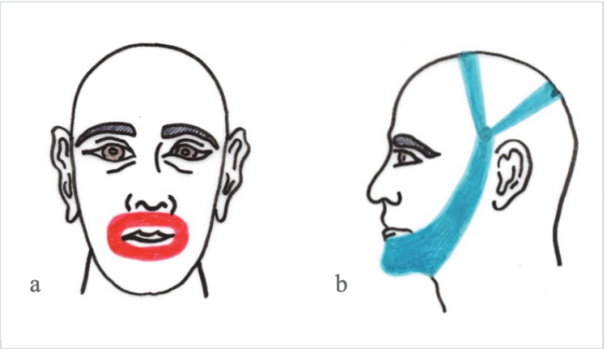
Temel mekanizma alt çeneyi öne doğru yer değiştirerek gerek hava yolunun çapını arttırmak ve gerekse dilin arkaya doğru yaptığı baskıyı azaltmaktır. Anestezi sırasında mandibuler itme hareketi ile aynı mekanizmayı kullanır.

Ağız içi apareylerin kullanımı kolay olup, herhangi bir şekilde enerji kaynağı veya ek malzeme gerektirmez. Hasta için özel olarak yapılmalı ve ticari olarak satılan standart apareyler alınmamalıdır çünkü uzun dönem kullanımlarında hastaya uygun bir aparey kullanılmadığı takdirde temporomandibuler eklem dejenerasyonu ve dental oklüzyon problemleri yaratabilir.

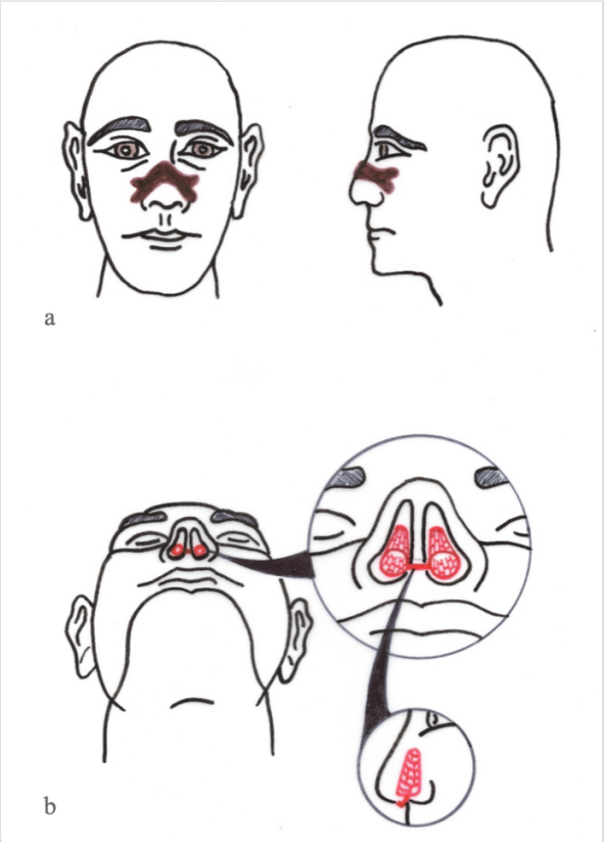
Uyku sırasında ağız açıldığında tonusun iyice azalması nedeniyle çene arkaya kayacağından ağız dışından bir aparey ile aynı mekanizma üzerinden etki isteniyor ise ağzı kapalı tutacak ağız bantları veya çeneyi alttan saracak şekilde kafa bandı da kullanılabilir (Şekil 5).

Nazal Apareyler

Eksternal veya internal nazal apareyler ile burun kanatlarının açıklığı arttırılarak hava geçişi arttırılabilir. Çalışma sonuçları çok değişken olmakla beraber genel olarak horlamanın azaldığı bildirilmektedir (Meoli ve ark., 2003). Ön nazal valfin genişlemesi ile hava yolundan geçen hava miktarı arttırılır. Hava yolu açık olduğunda inspiryum sırasında toraksta oluşan negatif basınç nedeniyle gereken artmış hava miktarı karşılanabildiğinde, esnek dokularda kollaps olmadan kurtarılabilirse titreşim ve dolayısıyla horlama olmaz. Burun kanatlarının açılmasındaki mekanizma, talep edilen havanın karşılanabilmesi ile ilgilidir (Şekil 6).



Şekil 5. a) Ağzı kapalı tutan ağız bandı, b) Çeneyi öne çekerek ağzı kapatan kafa bandı



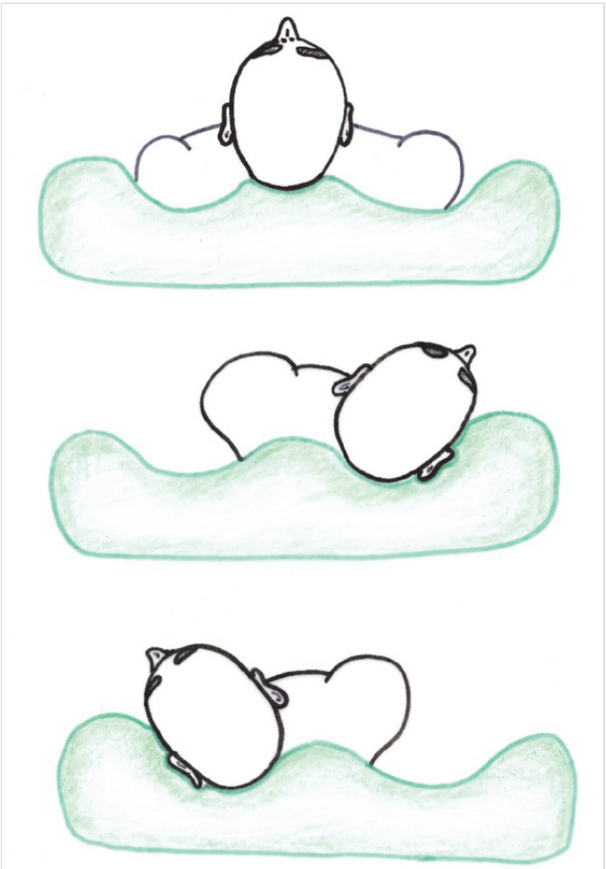
Şekil 6. Burun kanatlarının açılmasını sağlayan a) burun kanadı bandı ve b) kanal içi aparey.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Fizyolojik olarak hava yolu direncini ve titreşimi azaltacağı düşünülerek kullanılan doğal yağları içeren ve uçucu kimyasal ile birleştirilen spreyler laminar akımı arttırarak işe yarayabilir. Klinik çalışma sonuçları çelişkilidir (Michaelson ve ark., 2004).

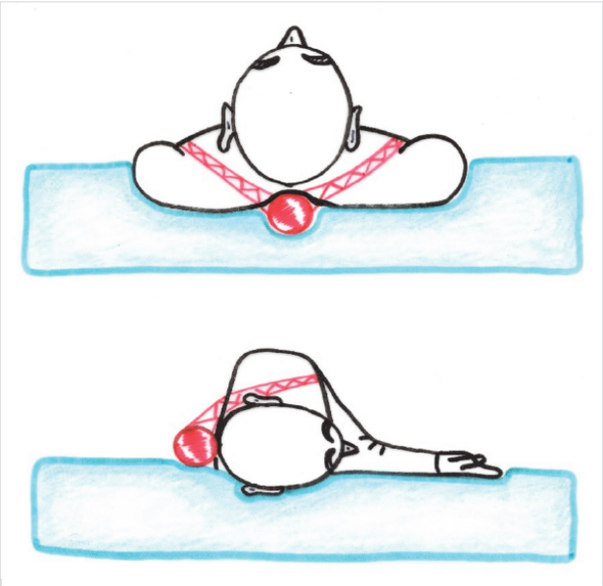
Pozisyon Tedavisi

Sırtüstü pozisyonda yatıldığında horlamanın artması şaşırtıcı değildir. Birinci Dünya Savaşı sırasında horlamaları nedeniyle düşman tarafından yerlerinin tespit edilmesini istenmeyen askerlere sırt çantalarını çıkartmadan ve yarı oturur pozisyonda uyumalarının istenmesinin nedeni de budur (Ravesloot ve ark., 2013). Tonusun azalması ile beraber hava yolu daralarak direnç daha da artar ve sırtüstü pozisyonda horlamanın sıklığı ve şiddeti belirgin derecede kötüleşir. O zaman ya hastanın sırtüstü pozisyonda yatarken baş pozisyonunun 45 derece laterale çevrilmesi ya da bir bütün olarak hastanın lateral dekübit pozisyonunda yatmasını sağlamak gerekir. Yalnızca başı ılımlı bir şekilde laterale çevirmek için horlama yastığı adı altında satılan ürünlerdeki amaç yastık ortasının tümsek olması nedeniyle hastanın başını sağ veya sola kaydırması, ancak yanlardan da destekleyerek tam çevrilmesini önlemektir (Şekil 7).



Şekil 7. Horlama yastığının özel eğimi nedeniyle hasta sırtüstü (üst resim) yatarken rahatsızlık hissedeceği için başını sağa veya sola çevirerek (orta ve alt resim) yatmayı tercih edecektir. Dolayısıyla hastanın sırtüstü pozisyonda yatması engellenerek horlamanın olmaması amaçlanmaktadır.

Sadece baş değil ama tüm vücudun lateral dekübit pozisyona getirilebilmesi için de hastanın pijamasına dikilecek bir cep veya sadece uyurken kullanabileceği bir cepken/yelek üstüne dikilecek bir cep içine tenis topu veya benzer boyutta bir top koyulabilir. Böylece, hastanın her sırtüstü pozisyona geldiğinde rahatsız olarak dekübit pozisyona geri gelmesi sağlanabilir (Şekil 8). Konulacak cisim hastayı rahatsız edecek boyutta olup, yan yatmasını sağlayacak ancak uykusunu da bozmayacak nitelikte olmalıdır.



Şekil 8. Hastanın sırtına konulan cisim (üst resim) rahatsızlık vererek onun lateral dekübit pozisyonuna (alt resim) gelmesini sağlayacaktır.

Üst Hava Yolu Egzersizi (Miyofonksiyonel Tedavi)

Çok sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber uygulayabilen istekli hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Yumuşak damak, dil ve fasiyal kasların kuvvetlendirici egzersizleri ile horlama sıklığı ve şiddetinde azalma bildirilmiştir (Camacho ve ark., 2018).

Cerrahi Tedavi

Horlayan ve apnesi olmayan hastada horlamayı arttıracak faktörlerin ortadan kaldırılmasına rağmen devam eden ve medikal tedavi seçenekleri ya uygun olmayan ya da başarısız olan hastalarda cerrahi seçenekler kullanılabilir. Yine her hasta ayrı ayrı değerlendirilerek ve hasta ile verilecek ortak karar ile seçenekler sunulmalıdır. Tüm işlemlerde geri dönüşümsüz yapısal hasar verilebileceği hasta tarafından mutlaka anlaşılmalıdır. Tüm yöntemlerde amaç uyku ile tonusun azalması sonucu iyice gevşek hale gelen hava yolunu daraltarak direncin artmasına neden olan ve hava akımı ile birlikte titreşerek horlama olarak tanımlanan rahatsız edici sesin ortaya çıkmasına neden olan dokunun sertleştirilmesinden veya küçültülmesinden ibarettir.

Bu işlem sklerozan ajan enjeksiyonu, lazer destekli uvulopalatoplasti, koter destekli damak sertleştirme operasyonu veya radyofrekans ablasyon yöntemi ile yapılabilir (Brietzke ve ark., 2001, Kamami, 1990, Mair ve ark., 2000, Powell ve ark., 1998). Ortak noktaları özellikle orta hat yumuşak damakta sert bir lezyon oluşturarak doku esnekliğinin kaybının sağlanmasıdır. Özellikle lazer ve koter uygulamalarında termal hasarın arka nazofarenkse yayılması sonucunda oluşabilecek nazofarengeal fibroz, hastanın kliniğini daha da kötüleştirebilir. Bu yöntemlerin ortak özelliği uygulama sonrası erken dönemde başarının %90'ların üzerinde olmasına rağmen yıllar içerisinde dokunun tekrar esnekliğini kazanması nedeniyle başarının azalmasıdır.

Nazal hava yolunun genişletilmesini amaçlayan nazal cerrahi sonuçları da değişkendir (Ertugay ve ark., 2015, Virkkula ve ark., 2006). Temel amaç aynı nazal apareylerde olduğu gibi torakal negatif basınçla talep edilen hava miktarının sağlanabilmesi ve dolayısıyla esnek dokunun kollapsının engellenerek horlamanın olmamasının sağlanmasıdır.

SONUÇ

Bu bölümde horlamanın tanımı, fizyolojisi, tanısı, tıbbi sonuçları, kötüleştiren faktörler ve tedavi stratejileri bir bütün içerisinde değerlendirilmiştir. Hastalar tarafından çok ciddiye alınmamakla beraber sosyal kısıtlılık oluşturmaya başladığı dönemde onları uyku tıbbı hekimine getiren bu şikâyetin giderilmesi konusu hasta bazlı düşünülerek hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğuna karar verilerek yapılmalıdır. Özellikle uyku tıbbı ile birincil olarak ilgilenmeyen hekimlerin horlama konusunda farkındalıklarının arttırılması da önemlidir. Her hastanın ve beraberinde hasta yakınlarının kaliteli bir uyku uyumalarını sağlamak birincil görevimizdir.

KAYNAKLAR

- *Acar V, Kaya A, Yücel F, et al. Obstrüktif Uyku Apnesi Tarama Testi Olarak Kullanılan STOP-Bang Testinin Türk Popülasyonunda Geçerliliğinin Saptanması. Turk J Anaesth Reanim. 2013;41:115-120.*
- *Agrawal S, Stone P, McGuinness K, Morris J, Camilleri AE. Sound frequency analysis and the site of snoring in natural and induced sleep. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2002;27(3):162-166.*
- *Akalın ŞH. Türkçe Sözlük. 11. baskı. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları, 2019.*
- *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Berger G, Berger R, Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnoea: the role of increasing weight and time. Eur Respir J. 2009;33:338-345.*
- *Berry RB. Monitoring Respiration. In: Fundamentals od Sleep Medicine. 1st ed. Berry RB (ed). Philadelphia: Elsevier, 2012;101-118.*
- *Brietzke SE, Mair EA. Injection snoreplasty: how to treat snoring without all the pain and expense. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124(5):503-510.*
- *Camacho M, Guilleminault C, Wei JM, et al. Oropharyngeal and tongue exercises (myofunctional therapy) for snoring: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(4):849-855.*
- *Deeb R, Judge P, Peterson E, Lin JC, Yaremchuk K. Snoring and carotid artery intima-media thickness. Laryngoscope. 2014;124(6):1486-1491.*
- *Deeb R, Smeds MR, Bath J, et al. Snoring and carotid artery disease: A new risk factor emerges. Laryngoscope. 2019;129(1):265-268.*
- *Ertugay CK, Toros SZ, Karaca CT, et al. Is septoplasty effective on habitual snoring in patients with nasal obstruction? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(7):1687-1691.*
- *Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. Lancet. 1994;344:643-645.*
- *Hultcrantz E, Harder L, Harder H, Zetterlund EL, Roberg K. To treat snoring with nasal steroids - effects on more than one level? Acta Otolaryngol. 2010;130(1):124-131.*
- *Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982; 45: 353-359.*
- *Kamami YV. Laser CO_2 for snoring. Preliminary results. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1990;44(4):451-456.*
- *Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. Circulation. 2012;126(12):1495-510.*
- *Lee GS, Lee LA, Wang CY, et al. The frequency and energy of snoring sounds are associated with common carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea patients. Sci Rep. 2016;6:30559.*
- *Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. Sleep. 2008;31(9):1207-1213.*
- *Maimon N, Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? J Clin Sleep Med. 2010;6(5):475-478.*
- *Mair EA, Day RH. Cautery-assisted palatal stiffening operation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(4):547-556.*

- *Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Snoring is not associated with all-cause mortality, incident cardiovascular disease, or stroke in the Busselton Health Study. Sleep. 2012;35:1235-1240.*
- *Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, et al. Nonprescription treatments of snoring or obstructive sleep apnea: an evaluation of products with limited scientific evidence. Sleep. 2003;26(5):619-624.*
- *Michaelson PG, Mair EA. Popular snore aids: do they work? Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(6):649-658.*
- *O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, et al. Pregnancy-onset habitual snoring, gestational hypertension, and preeclampsia: prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(6):487(e1-9).*
- *Palomaki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. Stroke. 1989;20(10):1311-1315.*
- *Partinen M, Kronholm E. Epidemiology: Principles and Application in Sleep Medicine. In: Sleep Disorders Medicine. 4th ed. Chokroverty S (ed). New York: Springer, 2017;485-521.*
- *Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Li K, Bruman MB, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep-disordered breathing. Chest. 1998;113(5):1163-1174.*
- *Ravesloot MJ, van Maanen JP, Dun L, de Vriest N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea—a review of the literature. Sleep Breath. 2013;17(1):39-49.*
- *Robertson S, Murray M, Young D, Pilley R, Dempster J. A randomized crossover trial of conservative snoring treatments: mandibular repositioning splint and nasal CPAP. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138(3):283-288.*
- *Seppala T, Partinen M, Pentilla A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. J Intern Med. 1991;229(1):23-28.*
- *Stoohs R, Gold AR. Snoring and Pathologic Upper Airway Resistance Syndromes. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Kryger M, Roth T, Dement WC (ed). Philadelphia: Elsevier, 2017;1088-1102.*
- *Virkkula P, Bachour A, Hytönen M, et al. Snoring is not relieved by nasal surgery despite improvement in nasal resistance. Chest. 2006;129(1):81-87.*
- *Wilson K, Stoohs RA, Mulrooney TF, Johnson LJ, Guilleminaut C, Zuanget Z. The snoring spectrum: acoustic assessment of snoring sound intensity in 1,139 individuals undergoing polysomnography. Chest. 1999;115(3):762-770.*
- *Yaremchuk K. Why and when to treat snoring. Otolaryngol Clin N Am. 2020;53:351-365.*
- *Yüceege M, Fırat H, Sever Ö, Demir A, Ardıç S. The effect of adding gender item to Berlin Questionnaire in determining obstructive sleep apnea in sleep clinics. The effect of adding gender item to Berlin Questionnaire in determining obstructive sleep apnea in sleep clinics. Ann Thorac Med. 2015;10(1):25-28.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0011

Gece Anormal Hareketler

Prof. Dr. F. İrsel Tezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Sağlıklı bir uyku, kişinin fiziksel ve ruhsal durumunu doğrudan etkilemektedir. Uykunun kalitesi sorgulandığında dile getirilen ilk yakınmalar sıklıkla, uyuyamama veya gün içinde aşırı uyuklama şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Oysaki bu ana şikâyetlerin altında, uyku sırasında ortaya çıkan anormal davranışlar ve hareketler, ayrıntılı sorgulanmadığı takdirde gözden kaçabilmektedir. Bu bölümde, örnek hasta senaryoları ile uykuda anormal davranışları olan vakalara yaklaşımdan bahsedilecektir.

OLGU 1

"Beş yaşında erkek çocuğu son birkaç aydır toplam 9-10 kez olan, gece uykuya daldıktan 1-2 saat sonra ortaya çıkan, 5-10 dakika süren, ağlama, bağırma atakları nedeniyle nöroloji polikliniğine getiriliyor. Bu ataklar sırasında anlamsız konuşmalarının olabildiği, bazen gözleri açık olsa bile etrafındakileri tanımadığı, şaşkın göründüğü, sonrasında uykuya tekrar daldığı ve sabahleyin uyandığında olanları hatırlamadığı belirtiliyor. Ailesi ayrıca bunlardan farklı olarak; çocuğun bazı geceler uyku sırasında yatakta oturup karşısında biri varmış gibi konuştuğunu, hatta evin içinde yürümelerinin de olduğunu söylüyor.

Sorgulandığında uykuda nefes durması veya horlamanın olmadığı, okul başarısının da çok iyi olduğu öğreniliyor. Bilinen her hangi bir sistemik veya nörolojik hastalığı olmayan çocuğun babasının, 20 yıldır epilepsi tanısı olduğu ve çocukken uykuda oğlununkine benzer atakları olduğu kaydediliyor."

Olgu 1 ile uykuda anormal davranış ve hareket özellikleriyle, çocukluk çağı döneminde sıkça karşılaşılan parasomnilerden, tipik, hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku evresinde ortaya çıkan, NREM-ilişkili parasomni (bakınız, Bölüm 27) tablosu çizilmiştir. Fakat bu durumun uykuda ortaya çıkabilecek epileptik nöbetler gibi diğer anormal hareketlerden ayırt edilmesi, hastanın takibinde ve tedavi planının yapılmasında önem arz etmektedir.

Çocukluk yaş grubunda uykuda ortaya çıkan anormal davranış ve hareketler, aile için oldukça tedirgin edici bir sürece neden olabilir. Öyküde bahsedilen anormal davranışların süresi, uyku sırasındaki zamanlaması sıklıkla klinik tanı için önemli ipuçları verir. Ayrıca atak anında ailenin evde çektiği video kayıtları tanıyı güçlendirir ve çoğu zaman polisomnografi (PSG) ve/veya video-elektroensefalografi (EEG) gibi tetkiklere gerek kalmayabilir (Nobili, 2009). Fakat bazı durumlarda, parasomniye sebep olabilecek obstrüktif uyku apne sendromu gibi ek uyku bozukluğunun araştırılması için ya da parasomni ile karışabilecek epileptik nöbetlerden ayırt edebilmek amacı ile video-EEG-PSG kayıtları yapılabilir (Lopez ve ark., 2018; Giuliano ve ark., 2020;Nobili ve ark., 2021).

Anamnezde NREM-ilişkili Parasomni İçin İpuçları

NREM-ilişkili parasomniler Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının son sınıflamasına (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) göre beş ana gruba ayrılmaktadır (AASM, 2014). Uyanıklık reaksiyonları bozukluğu, konfüzyonel uyanma, gece terörü ve uykuda yürüme sıklıkla çocukluk yaşlarında ortaya çıkıp, adölesan-gençlik dönemlerinde kendiliğinden kaybolur. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu ise yetişkin yaş döneminde gelişen NREM-ilişkili parasomnidir.

Genel olarak, anamnezde anormal hareketlerin gece uykusunun ilk yarısında veya üçte birlik bölümünde gelişmesi, olayın NREM dönemi ile ilişkili olduğunu düşündürtür. Hasta atak sırası veya sonrasında gözleri açık olsa bile tam olarak uyanmaz, şaşkın-konfüze görünür. Sorulara sıklıkla yanıt vermez ya da anlamsız kısa cevaplar-mırıldanmalarla karşılık verir. Atak dakikalarca sürebilir. Bu süreç sonrası hasta dezoryantedir ve sabah uyandığında hareket-davranış değişikliklerini çoğunlukla hatırlayamaz ancak kısmi amnezi de gelişebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Uyanıklık reaksiyonları bozukluğunun özellikleri (AASM, 2014).

- Çoğunlukla çocukluk döneminde olur
- Aile öyküsü sıktır (genetik yatkınlık)
- Uyku yoksunluğu ve streste, uyarıyla, ses-dokunmayla tetiklenir
- Gece uykusunun ilk birkaç saatinde sıklıkla görülür
- Derin uykudan kısmi uyanma sırasında gelişir (%80 yavaş dalga uykusunda, %20 NREM evre 2'de)
- Atak sırasında konfüzyon gelişir, hasta cevapsızdır
- Dikkat ve hafıza ile ilişkili bilişsel işlevler tamamen veya kısmen kaybolur
- Atakla ilişkili amnezi gelişir.

Konfüzyonel uyanma ve gece teröründe atağın yatak içinde iken olması beklenir. Bu sırada donuk ve şaşkın bakışlarla hastanın etrafı izlediği, yatak örtüsünü, kıyafetlerini çekiştirme, yastığı düzeltme gibi otonom davranışlar gösterdiği sıklıkla kaydedilir. Bilişsel fonksiyonlar özellikle dikkat ve hafıza ile ilişkili kısa süreli kayıplar izlenir (Silber, 2020).

Gece terörü veya uyku teröründe, genel NREM-ilişkili parasomnilerin özellikleri varken, konfüzyonel uyanmaya göre daha gürültülü bir klinik izlenir. Yoğun korkunun ifadesi ile ilişkili davranış ve hareketler ortaya çıkar. Çığlık atma ve ağlamalar olur. Sempatik aktivasyon bulguları, midriyazis, yoğun terleme, taşikardi ve takipne sıklıkla tabloya eşlik eder. Atak sırasında büyük korku içinde olan hastanın kendisine veya yanındakine ciddi bir travması beklenmezken, yataktan düşmeler görülebilir. Konfüzyon ve ajitasyonun birlikteliği nedeni ile hasta sakinleştirilmeye veya tutulmaya çalıştığı sırada etrafına zarar verebilir. Atak sonlandığında çoğu kez hasta hiçbir şey olmamış gibi kolayca uykuya dalabilir. Sabah uyandığında atakla ilişkili amnezi gelişmiştir (Silber, 2020).

Uykuda yürüme ise yataktan çıkma ile karakterize bir kliniktir, bazen gece terörü ve konfüzyonel uyanma şeklinde başlayan atak uykuda yürüme şeklinde devam edebilir. Hastanın bu sırada kendisine veya etrafına zarar verme ihtimali artar. Gözleri açık bir şekilde yürürken, yakınları tarafından uyanık olduğu düşünülebilir. Ancak anlamsız konuşmaları, cevapsızlığı ve yatak odasını tuvalet gibi kullanması şeklindeki anormal davranışları dikkati çeker. Nadiren yatak odası dışında yürüme, hatta evin dışına çıkma bildirilir. Bu sırada şiddet davranışları genellikle gözlenmez ancak kendisine veya etrafına zarar verebilir. Merdivenden düşme, kesici

aletlerle yaralanma, pencereden-balkondan atlama gibi durumlar olabilir. Basit hareket ve davranışların yanı sıra araba sürme gibi kompleks olaylar da bildirilmiştir (Silber, 2020). Hatta bu kompleks hareketler sonucu nadir olarak adli olayların (öldürme ve tecavüz gibi) gelişebileceği de kaydedilmektedir (Pressmann 2018; Broughten ve ark.,1994).

NREM-ilişkili parasomnilerde hastanın ebeveynlerinin de çocukken benzer şikâyetlerinin olduğu sıklıkla öğrenilmektedir. Anne veya babasında uykuda yürüme öyküsü olan çocuklarda, somnambulizm 3-7 kat daha sıklıkla ortaya çıkabilmektedir (Petit ve ark., 2015). Genetik yatkınlık NREM-ilişkili parasomnilerin gelişimini kolaylaştırsa da yüksek ateş, idrara sıkışma, yer değişikliği gibi tetikleyici ek fiziksel ve ruhsal etkenler de bunda rol oynamaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. NREM-ilişkili parasomnileri hazırlayan ve tetikleyen nedenler (Castelnovo ve ark., 2018; Silber, 2020).

- Genetik yatkınlık
- Yavaş dalga uykusunda derinleşme
  - Uyku yoksunluğu
  - Düzensiz uyku-uyanıklık (vardiyalı çalışma)
  - İlaçlar (sodyum oksibat, benzodiazepinler, antidepresanlar)
  - Alkol

- Uyanıklık reaksiyonlarında artış
  - Tıbbı sorunlar (ağrı, yüksek ateş, obstrüktif uyku apne sendromu, noktüri)
  - Çevresel uyaranlar (evcil hayvan, yoğun trafik)
  - Stres ve anksiyete
  - Yer değişikliği

NREM-ilişkili parasomniler, sıklıkla çocukluk çağında görülse de nadiren erişkin yaş döneminde tekrarlayabilir ya da ilk kez gelişebilir. Örneğin uykuda yürüme çocuklukta varsa %20 hastada yetişkinlik döneminde tekrar ortaya çıkabilir (Hublin ve ark., 1997). Bu gibi durumlarda tetikleyici nedenler daha da önem kazanmaktadır. Altta yatan sistemik bir hastalığın yanı sıra obstrüktif uyku apne sendromu gibi birincil bir uyku bozukluğu, yavaş dalga uykusunun yapısını bozarak uyanıklık reaksiyonlarına ve bunlarla ilişkili davranış değişikliklerine yol açabilmektedir. Bu nedenle anamnez sırasında uykuyu parçalayabilecek sistemik hastalıklar ve obstrüktif uyku apne sendromu veya periyodik ekstremite hareket bozukluğu gibi birincil uyku bozuklukları için ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. Gerekirse tetikleyici nedenleri belirlemek için polisomnografi kaydı ile izlenmelidir.

Çocuklardan çok yetişkin yaş döneminde ortaya çıkan uyanıklık reaksiyonları bozukluğu arasında uykuda yeme bozukluğu dikkati çekmektedir (Silber, 2020). Hasta veya yakınları tam veya kısmi farkındalığın kaybolduğu uykuda yeme ataklarından yakınır. Yatağının başında yer alan yiyecekleri atıştırdığı gibi hasta yataktan kalkıp kendisine basit yiyecekler hazırlayabilir. Bu sırada kendisini yaralayabildiği gibi saksıdaki çiçek gibi garip nesneleri de yemeye çalışabilir. Yüzde 60-80 oranında kadınlarda ve 20-30 yaş civarında görülür. Yüzde 33 oranında beraberinde huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ile uyumlu şikâyetler de vardır (Schenck ve ark., 1993; Provini ve ark., 2009).

Genel olarak NREM-ilişkili parasomniler sık olarak ortaya çıktığında hastada anksiyete, uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuk, hayat kalitesinde bozulma, iş-akademik başarıda düşme gibi diğer şikâyetlere de neden olmaktadır (Silber 2020).

OLGU 2

"Yetmiş üç yaşında erkek hasta, uykuda olan anormal davranış ve hareketleri nedeni ile eşi tarafından getiriliyor. Gece uykusunda sabaha karşı konuşma, bağırma, tekme-yumruk atma şeklinde dakikalarca sürebilen atakları son beş yıldır ortaya çıktığı belirtiliyor. En son atağında eşinin boğazını sıktığı ve uyandırıldığında da bu olayı hatırlamadığı söyleniyor. Daha önceki atakları da tam olarak hatırlamadığını ama bazen sanki kâbus görmeye devam ediyormuş gibi uyandığını belirtiyor. Sorulduğunda uykuda nefes durması veya horlamanın olmadığı, uykusuzluk veya gün içinde aşırı uykululuk yakınmasının olmadığı kaydediliyor. Hipertansiyon dışında sistemik, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmadığı öğreniliyor."

Olgu 2 ile uykuda anormal davranış ve hareket özellikleriyle, orta ve ileri yaşta daha sık olarak görülebilen, REM-ilişkili parasomnilerden (bakınız, Bölüm 27) REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) tarif edilmektedir.

Anamnezde REM Uykusu Davranış Bozukluğu İçin İpuçları

RDB'nin karakteristik özelliği, REM uykusundaki hipotoni veya atoninin kaybolması ve uyku sırasında çeşitli anormal hareketlerin ortaya çıkmasıdır.

Hasta REM uykusu sırasında rüyasında oynarmış gibi hareketler yapar. Sıklıkla korku, şiddet, kaçma temalı kâbuslarla ilişkili olarak, bağırma, vurma, tekme atma, zıplama, koşma şeklinde davranış değişiklikleri ortaya çıkar. Bu hareketler de sıklıkla kendisinin ve yatak arkadaşının yaralanmasına neden olabilir. Atak sonrası uyandığında hasta hareketleri ile uyumlu olan, kendisini tehdit altında olduğunu hissettiği rüya-kâbusunu hatırlar, anlatır (AASM, 2014; Howell, 2020).

Çoğu zaman bu hastalar yanlışlıkla psikiyatrik hastalık veya noktürnal nöbet tanısı alırlar. Bazen NREM-ilişkiliparasomnilerle de karıştırılabilirler (Fernandez-Arcos ve ark., 2016; Howell, 2020). NREM-ilişkili parasomnilerden klinik olarak en belirgin farkı uyku içinde zamanlamasıdır. RDB ile ilişkili ataklar REM uykusunun yoğunlaştığı sabaha karşı dönemde gelişir. Klinik şüphe varsa, RDB kesin tanısı için polisomnografi kaydında atoninin olmadığı REM dönemlerini görmek yeterlidir.

RDB sıklıkla 50 yaş üzeri erkek hastalarda ortaya çıkar. İdiopatik olduğu düşünülmekle birlikte, Lewy cisimcikli demans, multisistem atrofi gibi nörodejeneratif hastalıklarda gelişimi kolaylaşır. Ayrıca alkol ve antidepresan ilaçların kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Tedavi planını etkileyeceği için etiyolojide bulunabilecek bu durumlar ayrıntılı sorgulanmalı, değerlendirilmelidir (Howell, 2020).

Altta yatan ciddi tıbbi sorunlarda, örneğin demans, ensefalit, ensefalopati, alkol çekilme sendromu, fatal familyal insomni tanısı alan hastalarda RDB'deki davranış değişikliklerine benzer rüya ile ilişkili hareketler izlenebilir. Ancak sıklıkla bu hastaların polisomnografi kayıtları yapıldığında uyku yapılarının bozulduğu, ataklar sırasındaki uyku evresinin net bir şekilde belirlenemediği bilinmektedir. Bu ataklar *'status disosiyatus'* olarak adlandırılmaktadır (Schenck ve ark., 1987).

OLGU 3

"Sekiz yaşında erkek çocuk ailesi tarafından son üç aydır uykuda çok sık sağa sola başını sallama şikâyeti ile getiriliyor. Altı ay önce kardeşi doğan hastanın kendi odasında yatmaya başladığı, uykudaki bu hareketlerinin de bunu takiben geliştiği anne ve babası tarafından belirtiliyor. Sorulduğunda uykuda çok hareketli olduğu, özellikleri bacaklarını sağa-sola attığı fakat bu hareketle–

rin hastayı uyandırmadığı kaydediliyor. Ders başarısının da son bir yıldır düştüğü söyleniyor."

Olgu 3 ile çocuklarda uykuda anormal davranış ve hareket özellikleriyle, uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu (baş sallama, head banging) tarif edilmektedir (bakınız, Bölüm 28). Ancak sıklıkla 4-5 yaş altında beklenen bu uyku bozukluğunun ayırıcı tanısı için video-EEG ve polisomnografi yapılarak kesin tanısı konulmuştur (Tinuper ve ark., 2007).

Anamnezde Uyku ile İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu ve Uykuda Periyodik Ekstremite Hareketleri İçin İpuçları

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, sıklıkla bebeklerde (<18 ay) izlenir. Genellikle üç tip stereotipik tekrarlayıcı hareket izlenir; başı öne arkaya sallama (jactatio capitis nocturna), baş sağa sola çevirme ve vücudu sağa sola sallama-çevirme. Bu hareketler uyku-uyanıklık geçişlerinde, dalgınlıkta daha sık olarak ortaya çıkar. Ancak REM uykusunda da gelişebildiğinden gece uykusunda özel bir dağılım göstermez. Hareketlerin yanı sıra mırıldanma-vokalizasyon olabilir. Ataklar sırasında küçük travmalar ve uyku parçalanması ile ilişkili gün içine yansıyan uykululuk, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama izlenebilir (Garcia-Malo ve ark., 2020).

Uykudaki ritmik hareketler zamanla kendi kendini sınırlar, dört yıl içinde yatışır. Çocukluk ve gençlik döneminde seyrek olarak ortaya çıkar. Mental rötardasyon, otizm, travma ve diğer nöropsikiyatrik sorunlar gelişimini kolaylaştırır.

Ayırıcı tanı için noktürnal epileptik nöbet ve diğer hareket bozukluklarından ayırt etmek için evde çekilen videoların yardımı olduğu gibi video-EEG-PSG kaydı tanıyı kesinleştirir (Tinuper ve ark., 2007).

Uykuda periyodik ekstremite hareketleri, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı kliniği ile birlikte sıklıkla beraberlik gösterir (Garcia-Malo ve ark., 2020). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, uyku başlangıcında bacaklarda hareketle yatışan rahatsız edici his hastanın uykuya geçişini zorlaştırır. Bazen bu şikâyetler gün içinde hareketsizlik sırasında ve diğer ekstremitelerde de ortaya çıkabilir. Gece uykusunda da sıklıkla bacaklarda, belirli aralıklarla ayak başparmağında ekstansiyon, bileklerde dorsifleksiyon ve bazen diz ve kalça ekleminin fleksiyonu şeklinde stereotipik hareketler eşlik edebilir. Her yaşta görülmekle birlikte prevalansı yaşla artar. İzole veya nörolojik hastalıklarla birlikte olabilir. Uyku bozuklukları (narkolepsi gibi), ilaç kullanımı (ör., seçici serotonin ve/veya norepinefrin geri alım inhibitörleri grubu antidepresanlar) ve periferik nöropatilerde (ör., diyabetes mellitus veya üremiye bağlı nöropatiler) sıklığı artmaktadır. Tipik polisomnografi bulguları ile uykuda periyodik ekstremite hareketleri tanısı netleştirilir (Garcia-Malo ve ark., 2020).

OLGU 4

"Yirmi üç yaşında erkek, askerlikten sonra başlayan, 2-3 yıldır olan gece uykuda bağırma ve kolunu bacağını hareket ettirme şeklinde şikâyetleri nedeni ile başvuruyor. Bu ataklar gece uykusunun herhangi bir zamanında oluyor ve genellikle 15-20 saniye kadar kısa sürüyor. Sonrasında uyandığı da oluyor, ancak atağı ve öncesini hatırlamıyor. Rüya veya kâbus gördüğünü anımsamıyor. Bazı geceler ataklar bir saat içinde arka arkaya 5-6 kez tekrarlayabiliyor ve hepsi birbirine benziyor. Gün içinde benzer ataklarının uyanıkken olmadığı belirtiliyor. Çocukken uykuda yürüme ataklarının olduğu ama 10 yaşından sonra hiç tekrarlamadığı öğreniliyor. Öz geçmişinde iki yaşında yüksekten düşme öyküsü ve dört yaşında şüpheli bir febril konvülsiyon öyküsü var. Aile öyküsünde annesinde uykuda konuşma ve çocukluğunda uykuda yürüme öyküsü var."

Olgu 4 ile kısa süreli, kümeli olarak ortaya çıkabilen, uykunun herhangi bir zamanında gelişen, birbirine benzeyen (stereotipik), anormal davranış ve hareketlerle karakterize noktürnal epileptik nöbet (bakınız, Bölüm 33) tarif edilmektedir. Böyle bir hastada, uyku bozukluğu ve epilepsi ayırımı tam olarak yapılamadığında video-EEG ve polisomnografi yapılarak kesin tanıya ulaşılabilir (Nobili ve ark., 2020).

Anamnezde Uykuda Epileptik Nöbet İçin İpuçları

Nöbetlerin uykuda, uyanıklıkta, hem uyku hem uyanıklıkta gelişebildiği bilinmektedir. Yalnızca uykuda gelişen nöbetlerin %15-21 oranında olduğunu bildirmiştir (Foldvary-Schaefer ve Grigg-Damberger, 2009). Uyku ve epilepsi arasındaki karşılıklı etkileşim, selim rolandik epilepsi ve frontal lob epilepsi gibi bazı özel durumlarda, nöbetlerin uyku içinde gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle uyku ile bağlantısı olan bu nöbetlere, uyku ile ilişkili nöbetler adı verilmektedir (Nobili ve ark., 2020). Uyku ve epilepsi ile ilişkili ayrıntılı bilgi Bölüm 33'de verilmiştir.

Uykuda gelişen anormal hareket ve davranış özellikleri içinde sıklıkla fokal nöbetler uyku bozuklukları ile karıştırılabilmektedir. Yüzde 55,5 oranında noktürnal nöbetlerin yanlışlıkla parasomni tanısı aldığı bildirilmektedir (Licchetta ve ark., 2017).

Fokal nöbetler içinde, sıklıkla frontal lob kaynaklı nöbetler uyku içinde kolayca gelişebilmektedir (Foldvary-Schaefer ve Grigg-Damberger, 2009). Sıklıkla acayip özellikte, yüksek amplitütlü, alt ve üst ekstremitelerle birlikte gövdeyi içeren hızlı-hipermotor hareketlerle karakterize nöbetlerdir. Frontal kaynaklı olanlar sık olmakla birlikte, temporal, insula ve parietal lob kaynaklı nöbetler de hipermotor özellikler gösterip, uykuda gelişebilir. Yüzde 34 oranında, noktürnal frontal lob kaynaklı olan hastalarda, uyanıkken de nöbetler görülebilir (Provini ve ark., 1999).

Uykuda ortaya çıkan bu nöbetlerde EEG her zaman bilgi vermemektedir. Video-EEG monitörizasyonu yapılan noktürnal frontal lob kaynaklı nöbetlerin üçte birinde interiktal, yaklaşık yarısında iktal EEG lateralizasyon ve/veya lokalizasyon gösterebilir (Fernandez ve Salas-Puig, 2007; Nobili ve ark., 2020; Foldvary-Schaefer ve Grigg-Damberger, 2009). Parasomni ve noktürnal nöbetleri ayırt etmek için video-EEG-PSG kesin tanı için gerekli olabilmektedir (Nobili ve ark., 2020). Ancak uykunun herhangi bir sürecinde gelişmesi, stereotipik hareketlerin varlığı, kısa sürede kümeli halde ortaya çıkması epileptik nöbetler içinde ipucu oluşturabilir (Tinuper ve ark., 2016) (Tablo 3).

Anormal Noktürnal Davranış/Hareketlerin Ayırıcı Tanısı İçin Anamnezde Sorgulanması Gerekenler

1. Ataklar stereotipik mi, değişken mi? Distonik-klonik hareketler oluyor mu?
2. Atak sırasında ve sonrasında bilinç değişikliği oluyor mu?
3. Bir gece uykusunda kaç kez oluyor?
4. Uykunun hangi diliminde gelişiyor?
5. Tetikleyici neden var mı?
6. Sonrasında amnezi gelişiyor mu?
7. Atak sırasında travma, yaralanma oluyor mu?
8. Gün içinde dikkat, konsantrasyon güçlüğü var mı?
9. Uyku alışkanlıkları nasıl, uyku yoksunluğuna maruz kalınıyor mu?
10. Düzenli kullanılan ilaç var mı? Alkol kullanımı ve atakların ilişkisi var mı?

Tablo 3. Parasomni ve noktürnal nöbetlerin ayırt edici özellikleri.

	NREM-ilişkili Parasomniler	REM Uykusu Davranış Bozukluğu	Noktürnal Nöbetler
Başlangıç yaşı	Sıklıkla çocuklarda	Sıklıkla orta ve ileri yaş	Her yaşta
Uykuda zamanlama	İlk üçte birinde	Son üçte birinde	Herhangi bir zamanda
Motor bulgular	Oturma, çığlık atma, bağırma, yürüme	Çığlık atma, bağırma, vurma, tekme atma	Klonik-distonik hareketler, otomatizma, pedal çevirme, gövde de dönme şeklinde hipermotor hareketler
Hareket-davranışların atak içinde seyri	Değişken, artan-azalan	Değişken, artan-azalan	Giderek artan-evolüsyon gösteren
Stereotipi	Yok	Yok	Var
Atak sırasında farkındalık	Azalmış	Azalmış (rüyayı hatırlama)	Frontal lob kaynaklılarda azalma belirgin değil
Süre	Dakikalarca	Dakikalarca	<1 dakika
Aile öyküsü	Sık	Nadir	Nadir (Bazı frontal lob kaynaklılarda sık)
Tetikleyici neden	Var	Yok	Yok
Uyku içinde sayısı	Bir veya birkaç kez	Bir veya birkaç kez	Kümeli, arka arkaya

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Broughton R, Billings R, Cartwright R, et al. Homicidal somnambulism: a case report. Sleep. 1994;17(3):253-264.*
- *Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili l, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. Nat Rev Neurol. 2018;14(8):470-481.*
- *Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. Sleep. 2016;39(1):121-132.*
- *Fernandez LB, Salas-Puig J. Pure sleep seizures: risk of seizures while awake. Epileptic Disord. 2007;9(1):65-70.*
- *Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. Semin Neurol, 2009;29(4):419-428.*
- *Garcia-Malo C, Peralta SR, Garcia-Borreguero D. Continuum. 2020;26(4): 963-987.*
- *Giuliano L, Mainieri G, Cicero CE, et al. Parasomnias, sleep-related movement disorders and physiological sleep variants in focal epilepsy: a polysomnographic study. Seizure. 2020;81:84-90.*
- *Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population based twin study. Neurology. 1997;48(1):177-181.*
- *Howell MJ. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Parasomnias. Continuum. 2020;26(4):929-145.*
- *Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. Neurology. 2017;88:70-77.*
- *Lopez R, Shen Y, Chenini S, et al. Diagnostic criteria for disorders of arousal: a videopolysomnographic assessment. Ann Neurol. 2018;83:341-351.*
- *Nobili L. Can homemade video recording become more than a screening tool? Sleep. 2009;32:1544-1545.*
- *Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: an EAN, ESRS and ILAE Europe consensus review. Eur J Neurol. 2020;1-18.*
- *Petit D, Pennestri MH, Paquet J, et al. Childhood sleepwalking and sleep terrors: a longitudinal study of prevalence and familial aggregation. JAMA Pediatr. 2015;169:653-658.*
- *Pressman MR. Sleepwalking, criminal behavior, and reliable scientific evidence. Washington, DC: American Psychological Association, 2018.*
- *Provini F, Antelmi E, Vignatelli L, et al. Association of restless legs syndrome with nocturnal eating: a case-control study. Mov Disord. 2009;24(6):871-877.*
- *Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. Brain. 1999;122:1017-1031.*
- *Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. JAMA. 1987;257(13):1786-1789.*
- *Schenck CH, Hurwitz TD, O'Connor KA, Mahowald MW. Additional categories of sleeprelated eating disorders and the current status of treatment. Sleep. 1993;16(5):457-466.*
- *Silber MH. Parasomnias Occurring in Non–Rapid Eye Movement Sleep. Continuum. 2020;26(4):946-962.*
- *Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. Sleep. 2009;32(3):409-412.*
- *Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016;86:1834-1842.*
- *Tinuper P, Provini F, Bisulli F, et al. Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. Sleep Med Rev. 2007;11(4):255-267.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0012

Gündüz Aşırı Uykululuk

Doç. Dr. Ayşın Kısabay Ak

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

GİRİŞ

Uyku, canlıların günlük aktivitelerini gerçekleştirmek üzere enerji kazanmak adına gerçekleştirdiği dinlenme halidir. Tüm canlıların uykuya ihtiyacı vardır. Düzenli uyku stres kontrolü sağlar, depresyon riskini azaltır, belleği güçlendirir, dikkat dağınıklığı riskini azaltır, bağışıklık sistemi güçlendirir, protein sentezini arttırır, büyüme hormonu salgılanır, solunum, dolaşım ve iskelet sistemi faaliyetlerini düzenler (Vaughn ve ark., 2011). Yaşa göre gerekli olan uyku miktarları bebeklerde 12-15 saat, çocuklarda 9-11 saat, yetişkinlerde 7-9 saat ve yaşlılarda 7-8 saattir. (Hirshkowitz ve ark., 2015).

Gündüz aşın uykululuk, uyku tıbbı ile uğraşan hekimlerin sıklıkla karşılaştıkları bir konudur. Uyku bozukluklarında en sık görülen belirti olmasına rağmen gözardı edilme oranı çok yüksektir. Günümüzde insanların teknolojinin getirdiği imkânlarla çalışma ve sosyal faaliyetlerini geç saatlere kadar devam ettirmesi, kısmi ya da tam uyku yoksunluğuna yol açmaktadır. Bir süre devam eden uyku yoksunluğunun sebep olabileceği gündüz aşırı uykululuğunun sıklığı ve ve bu durumu normal görme eğilimi hipersomnolans ile giden hastalıkların tanınmasını zorlaştırmaktadır (Guilleminault ve ark., 2001).

Klinisyenlerin uykunun nörolojik fonksiyonlardaki ve iyileşmedeki rolünü giderek artan bir şekilde farkına varmaları gibi hastalar da kendi sağlıklarını iyileştirmek için uykularını iyileştirme konusuyla giderek daha fazla ilgilenmektedir. Tüketici uyku ve sağlık takip cihazlarının popülerliği giderek artmaktadır ve hastaların nörologlarıyla veya diğer sağlık çalışanlarıyla yapılan klinik vizitlerde tartışma konusu olmaktadır. Klinik değerlendirme ve nesnel testler, hastalarının uyku semptomlarını ele alıp çözümlemeye ve iyileştirmeye çalışan klinisyenler için kritik önem taşımaktadır (Malhotra, 2020).

Aşırı uykululuk, genellikle bireyin uyanık olmasının beklendiği süreçte uykululuğun oluşması olarak tanımlanmaktadır.Gündüz aşırı uykululuğu; uyku bozuklukları başta olmak üzere nörolojik, metabolik hastalıkların bir belirtisi olabilir ya da madde kullanımı, ilaç kullanımı ve travmaya bağlı ortaya çıkabilmektedir (Guilleminault ve ark., 2001; Malhotra, 2020). Kötü ya da bozulmuş uyku, birincil nörolojik sorun ile ilişkili ağrı veya rahatsızlık gibi semptomlardan kaynaklanabilir ve kronik nörolojik sorunlar için kullanılan ilaçların çoğu gündüz aşırı uykululuk, halsizlik veya insomni gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Nörolojik hastalıklar beynin uyku ve uyanıklıktan sorumlu olan özgün bölgelerini etkileyerek hastalarda uyku semptomlarına sebep olabilmektedir (Malhotra, 2020).

Gündüz aşırı uykululuğu olan hastalarda gün boyunca uygun saatlerde uyanıklığın veya dikkatin sürdürülmesindeki zorluğa bağlı bozulmuş fonksiyon söz konusudur. Gündüz aşırı uykululuğun şikâyetleri veya yorgunluk, fatig ve enerjisizlik gibi ilgili terimler klinisyenlere sunulan en yaygın sorunlardan bazılarını teşkil etmektedir. Tanı konulmamış bir uyku bozukluğuna veya tedavi edilebilir olan diğer durumlara işaret edebildiği için gündüz aşırı uykululuğunun tanınması önemlidir. Gündüz aşırı uykululuğu ayrıca çok çeşitli aktiviteler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir ve araç sürerken ya da diğer iş makinelerini kullanırken güvenlik risklerini ortaya çıkarmaktadır (Malhotra, 2020; Friedman, 2007).

Gündüz aşırı uykululuğu öncelikle bir belirti olarak ele alınmalı ve incelenmelidir. Bu belirti ele alınırken normal sınırlarda olup olmaması, sıklığı, şiddeti ve işlevselliği ne kadar etkilediği değerlendirilmelidir. Gündüz aşırı uykululuğun ayırıcı tanısı oldukça uzun bir listedir ve tanı seçeneklerini daraltmak için klinik araçların ve laboratuvar testlerinin kullanılması önemlidir. (Guilleminault ve ark., 2001; Friedman, 2007).

Gündüz aşırı uykululuğunun değerlendirilmesi, diğer tıbbi bozukluklarda olduğu gibi titiz bir öykü ve fizik muayeneyle başlayıp diğer değerlendirme ve tanı araçları ile devam etmektedir Uyku uyanıklık döngüsünün elektrofizyolojik, hormonal ve bilişsel bileşenleri akılda tutulmalı ve değerlendirme bütüncül tıp çerçevesinde değerlendirilmelidir (Malhotra, 2020).

TERMİNOLOJİ

Genel tanımlamada gündüz aşırı uykululuk, bireyin dikkatinin normal ve uyanık olması gereken ve uygun olmayan zamanlarda kontrol edilemeyerek uykunun görülmesidir. Bu okulda, toplantıda, araçta yolcu olarak bulunurken ve hatta araç kullanırken olur (Vaughn ve ark., 2011; AASM, 2005). Kriterlere göre ise gündüz uykululuk, öznel bir şikâyete yol açtığı veya fonksiyonları bozduğu zaman aşırı olarak tanımlanır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasının üçüncü baskısı (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) en az üç ay boyunca gün içinde uygun olmayan zamanlarda veya istem dışı bir şekilde uykunun gerçekleşmesiyle birlikte günün majör uyanıklık epizotlarında uyanıklığın ve dikkatin sürdürülememesi şeklinde tanımlamaktadır (AASM, 2014).

Hipersomni ve hipersomnolans, terimleri bazen gündüz aşırı uykululuk terimi yerine kullanılır. ICSD-3 hipersomnolansı uyanıklık olmasının beklendiği durumlarda gündüz aşırı uykululuk olarak ve hipersomniyi de hipersomnolans ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlar. Hipersomni; uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma ile karakterize bir klinik tablodur. Gündüz aşırı uykululuk terimini kapsar ve gece uyku süresinde artışı da ifade edebilir (AASM, 2014).

Halsizlik, gündüz aşırı uykululuk halsizlikten farklıdır. Halsizlik hareket ya da bir işi yaptıktan sonra ortaya çıkar, uyuma söz konusu değildir. Tıbbi durumları (ağrı, enfeksiyon, malignite, hipotiroidizm, otoimmün hastalıklar) psikiyatrik hastalığı (anksiyete, depresif duygu durum, kişilik bozuklukları) ve nörolojik durumları (miyastenia gravis, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, miyopati ve nöropati) işaret etmektedir. Depresyon ile gündüz aşırı uykululuk arasında ciddi bir örtüşme söz konusudur. Yorgun olmak, tükenmiş hissetmek ve düşük enerjiye sahip olmak her iki sorunda da görülebilmektedir.

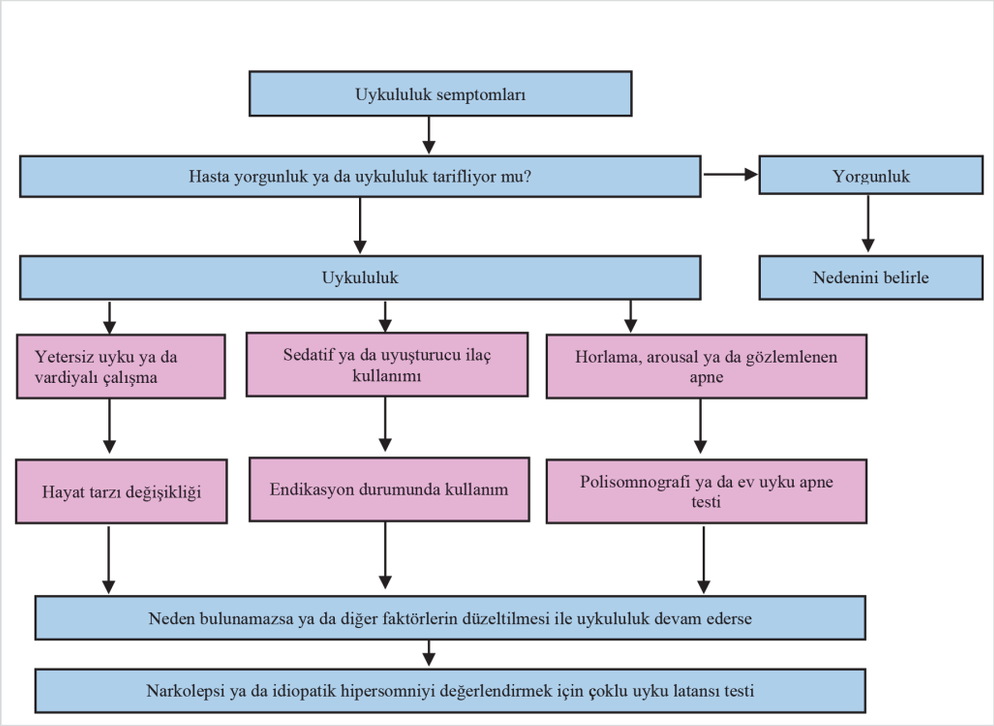
Fatig (yorgunluk, tükenmişlik), öznel bir fiziksel veya mental enerji yokluğunu ifade eder. Klinik yorgunluk, bireysel hastalarda değişik derecelerde bir arada bulunan üç komponenti bir araya getirir; aktiviteyi başlatamama (nesnel bulguların yokluğunda

genel güçsüzlük hissi), aktiviteyi sürdürme kapasitesinin azalması (kolay yorulabilirlik) ve konsantrasyon, hafıza ve duygusal stabilitede güçlük (mental yorgunluk) şeklindedir (Markowitz ve ark., 2007).

Halsizlik ve yorgunluktan yakınan hasta genellikle halsizlik hissi, enerjisini yitirme ya da güçsüzlük, uykululukla ilişkisinin olmadığı durumlar olarak açıklamaktadır (Markowitz ve ark., 2007).

Ayrıca gündüz aşırı uykululuğu letarji ya da stupordan da ayırt edilmelidir. Letarji ve/veya stupor genellikle tıbbi hastalık ya da yapısal santral sinir sistemi hastalığına bağlı gelişen nörolojik bozukluklarda gözlenir (Ohayon, 2008).

Bazı kişiler ise gündüz aşırı uykululuk semptomlarını tanımlarken öznel terminoloji kullanırlar (sersemleme, rehavet, durgunluk, cansızlık, uyuşukluk, halsizlik, yorgunluk, ağırlık, miskinlik, vb.) (Friedman, 2007). Hastaların uykululuk veya yorgunluk yakınmalarına göre değerlendirilmesi Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Hastaların semptomlarına göre değerlendirilmesi (yorgunluk-uykululuk) (Gandhi ve ark., 2020).

EPİDEMİYOLOJİ

Semptomların öznel doğasından, terminolojideki tutarsızlıklardan ve tanı ile değerlendirme yöntemleri hakkında bir görüş birliğinin bulunmamasından dolayı gerçek prevalansının belirlenmesi oldukça zordur. Verilerin kalitesi ise, çalışmaların hemen hemen hepsinde öznel ölçümlerin kullanılmasıyla ve gündüz aşırı uykululuğu değerlendirmek için kullanılan sorular açısından çalışmalar arasında farklılıkların olmasıyla kısıtlı olmaktadır (Hublin ve ark., 1996; Baldwin ve ark., 2004; Hara ve ark., 2004).

Gündüz aşırı uykululuğunun sıklığı önceleri daha az bulunurken, sonraki yıllarda Epworth Uykululuk Skalası (EUS) ve diğer birçok uykululuk ölçekleri sayesinde sıklığın daha doğru saptanması mümkün olmuştur (Izci ve ark., 2008; Roehrs ve ark., 2002; Roehrs ve ark., 2001).

Çalışmalar, üzerinde çalışılan nüfusa ve kullanılan tanımlara bağlı olarak farklı hesaplamalarda bulunmuş olup, bir çalışmada nüfusun %4-20'sinde haftanın en az üç gününde gündüz aşırı uykululuk olduğu bildirilmiştir (Ohayon, 2008). Bir çok epidemiyolojik çalışmada gündüz aşırı uykululuk sıklığı %4 ile %20,6 oranları arasında saptanırken, genel erişkin nüfusun%15,6'sında ise eşlik eden fonksiyonel bozukluk semptomlarıyla birlikte olduğu görülmüştür (Ohayon, 2008; Jaussent ve ark., 2017; Ohayon ve ark., 2012).

Büyük genel nüfus örneklemlerinin kullanıldığı araştırmalar Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) erişkinlerin %33'ünün gündüzleri aşırı uykululuk bildirdiğini göstermiştir (Kolla ve ark., 2020). ABD'de yapılandırılmış telefon görüşmeleri kullanılarak yapılan nüfusa dayalı büyük bir çalışma ise erişkin nüfusun %27,8'inin gündüz aşırı uykululuk yakınmaları olduğunu düşündürmüştür (Ohayon ve ark., 2012). Batı toplumlarında nüfusun %12-16'sının, Türk toplumunun ise %14'ünün günlük aktivitelerini bozan gündüz uykululuktan yakındıkları bildirilmiştir (Kaynak ve ark., 1995; Klink ve ark., 1987).

Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında gündüz aşırı uykululuk prevalansı ergenlerde, yaşlı kişilerde ve vardiya usulüne göre çalışanlarda en yüksektir (Friedman, 2007). Bazı çalışmalarda gündüz aşırı uykululuğun ilerleyen yaşla azaldığı bildirilirken, diğerlerinde yaşla arttığı bildirilmiştir (Hublin ve ark., 1996; Baldwin ve ark., 2004; Hara ve ark., 2004).

Diğer bakılan parametre ise cinsiyete göre değişkenlik gösterip göstermemesidir. Çalışmaların çoğu eşit bir cinsiyet oranını ya da 2:1'e varan kadın baskınlığını göstermektedir (Hublin ve ark., 1996; Baldwin ve ark., 2004; Hara ve ark., 2004). Başlangıçta uyku–

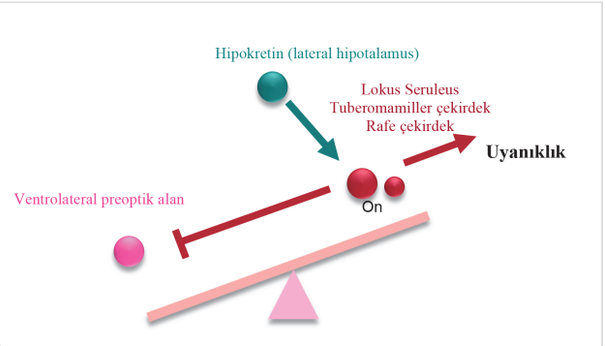
luluğu olmayan 4000'den fazla kadın üzerinde yapılan nüfusa dayalı prospektif bir çalışmada 10 yıllık bir dönemde kadınların %8'inde gündüz aşırı uykululuk gelişmiştir (Theorell-Haglöw ve ark., 2015).

Gündüz aşırı uykululuk gelişiminde en güçlü bağımsız risk faktörleri insomni ve sigara kullanımı olup, diğer faktörler anksiyete ve/veya depresyon, somatik semptomlar, horlama, kronik nörolojik hastalıklar ve obezite olarak belirlenmiştir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015; Melamed ve ark., 2002). Uyku ile ilgili hastalıklara yönelik değerlendirmede ise en sık sebepler arasında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve tedavi amaçlı hipnotik ilaç kullanımı önemli yer tutmaktadır. Gündüz aşırı uykululuk semptomları ile başvurup, uyku laboratuvarında tanı alan hastaların %75'i uyku ile ilişkili solunum bozukluğu (en sık obstrüktif uyku apne sendromu, OUAS), %25'i narkolepsi, %5'i ise huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı tanısı almıştır (Kaynak ve ark., 1995; Klink ve ark., 1987).

NÖROANATOMİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

Uyku mental ve biyolojik aktivitelerin, istemli kas hareketlerinin azaldığı; içsel ve dışsal uyaranlar ile tekrar bilinçli döneme dönülebilen, geçici, periyodik, uyanılabilen bilinçsizlik dönemidir. Uyku homeostatik süreç ve sirkadiyen süreç olmak üzere ikili süreç modelinden oluşmaktadır. Bu iki süreç arasındaki etkileşimler her 24 saatte uyku ve uyanıklık arasındaki uyumdan sorumludur. Uyku ve uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesinde beyin sapı retiküler aktive edici sistem (RAS), lokus seruleus, dorsal rafe, bazal ön beyin, talamus, hipotalamus ve korteks gibi beyin bölgelerinin katıldığı bilinmektedir. Uyanık kalınan süre ile doğru orantılı olarak arten homeostatik etkinin en fazla olduğu, sirkadiyen salınımın azalmaya başladığı akşam saatlerinde uyku başlamaktadır (McCarley, 1999).

Döngü şu şekilde kısaca özetlenebilir: Retiküler aktive edici sistem (norepinefrin, serotonin, asetilkolin, glutamat, dopamin) ⇒ Kolinerjik (mezensefalopontin), serotonerjik (rafe çekirdeği), noradrenerjik aktivite (lokus seruleus) ⇒ parabrakiyal bölgede glutaminerjik aktivite ⇒ lateral hipotalamus hipokretinerjik aktivite ⇒ Ventrolateral preoptik alan ⇒ Gama aminobütirik asit (GABA) ve galaninin inhibitör etkilerinin azalması ⇒ Arka hipotalamusun tuberomamiller çekirdeğinde GABA reseptör inhibisyonu ⇒ Histamin düzeyinde artma ⇒ Uykudan uyanıklığa geçiş (Yılmaz ve ark., 2017; Saper ve ark., 2005) (Şekil 2).



Şekil 2. Uyanıklığı sağlayan dengelerin özeti (Saper ve ark., 2005).

Rafe çekirdeğindeki serotonerjik REM uykusunu engelleyen (REM-off) hücreler, lokus seruleustaki noradrenerjik hücreler ve arka hipotalamustaki histaminerjik hücreler, uyanıklıkta aktivitesini göstererek, uyanık durumda ponto-genikülo-oksipital dalgalarının oluşumunu engellerler. Normal koşullarda uyanıklıkta hem kolinerjik hem de monoaminerjik nörotransmiterlerde artma olurken, uyku sırasında ise azalma olmaktadır (McCarley, 1999).

Hipersomnolans görülen birçok bozuklukta bu beyin bölgelerinin nasıl görev yaptığı halen araştırılmaktadır. Noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA, asetilkolin, histamin, glutamat, adenozin, P maddesi, interlökin-1 ve prostaglandinler gibi birçok nörotransmiter ve peptitlerin uyku ve uyanıklıkta önemli rol adlığı bilinmektedir (Zoltoski ve ark., 1999). Uyku sırasında, NREM (yavaş dalgalı uyku evresi) ve REM uykusu arasında beyin sapında kolinerjik ve monoaminerjik nöronlar arasında karşılıklı inhibisyona bağlı bir ultradiyen salınım oluşur. Bir olasılık hipersomnolansta bu homeostatik süreç ve/veya sirkadiyen kontrol sisteminin bozulduğuna dairdir (Dantz ve ark., 1994). Hipotalamusun preoptik bölgesi ventromedial preoptik (VLPO) alan, majör uyku sağlayan beyin bölgesi olarak kabul edilmektedir (Gvilia ve ark., 2006; Szymusiak ve ark., 2008; Fort ve ark., 2009; Benedetto ve ark., 2012; Luppi ve ark., 2011; Saper ve ark., 2010).

Medyan preoptik (MnPO) alan ise uyanıklık durumunu başlatma ve sürdürmeyle ilgili beyin bölgelerinin inhibisyonunu sağlar. Son çalışmalar lateral hipotalamik alandaki (LHA) melanin konsantre edici hormonun (melanin-concentrating hormone, MCH) uyku sağlayıcı rolüne dikkat çekmiştir (Hassani ve ark., 2010; Hassani ve ark., 2009; Jego ve ark., 2013; Konadhode ve ark., 2013; Tsunematsu ve ark., 2014). REM ve NREM uykusunda aktif olan MCH nöronları GABA ile birlikte salınarak uykuyu sağlarlar (Fraigne ve ark., 2013; Sapin ve ark., 2010). LHA bölgesindeki hipokretin üreten hücrelerin uyanıklığın indüksiyonu ve sürdürülmesinde majör rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hücreler otonom ve metabolik merkezlerle bağlantılı olup, büyük bir bütünleştirici sistem olarak hareket ederler (Hara ve ark., 2011; Carter ve ark., 2012; Sakurai, 2007; Alexandre ve ark., 2013).

Hastalıklara göre gündüz aşırı uykululuğuna bakılacak olursa; obstrüktif uyku apne sendromu, uykuda fragmantasyon ve hipoksi ile oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek hücresel hasara ve beyinde protein sentezinde değişikliklere sebep olmakta, ayrıca azalmış kan akımı ile gri maddede metabolizma düşmekte, nörotransmiter metabolizması bozulmakta ve gündüz aşırı uykululuğa yol açmaktadır (Chervin, 2019, Gooneratne ve ark., 2011; Zhan ve ark., 2005).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu gibi uyku bozukluklarının fragmante uykuya neden olduğu bilinmektedir. Bu koşullar, uyku akışını bozan mikro uyanmalara neden olur ve bu da gece yetersiz uyku alımına ve gündüz aşırı uykululuğa yol açmaktadır. Dopaminerjik fonksiyon bozukluğunun varlığı da ileri sürülen nedenler arasındadır (Brown ve ark., 2020).

Suprakiazmatik çekirdeğin yönettiği sirkadiyen ritimde periyottan sorumlu gen olan *PER* ve zaman ile ilgili olan gen olan *TİM* olmak üzere 2 tip gen sorumludur. *PER* ve *TİM* proteinlerinin aktiviteleri ile suprakiazmatik çekirdek uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler. *PER* geni mutasyonlarında sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları meydana gelir (McCarley, 1999).

Lateral hipotalamustan salgılanan hipokretin A (hypocretin 1) ve hipokretin B (hypocretin 2) nöropeptitlerinin yokluğu veya azlığı narkolepsi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar HCRT1 ve HCRT2 reseptörlerine bağlanarak uyarıcı etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu nöronların yokluğunda aşırı uyku hali ve kataplekси, hipnogojik ve hipnopompik halüsinasyonlar, uyku paralizisi gibi REM uykusu ilişkili fenomenler görülür. Narkolepsi tip I'de lateral hipotalamustan hipokretin (oreksin) salgılayan nöron sayısının %90 oranında azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan ise histaminerjik nöron sayısında da artış olduğu da gösterilmiştir (Takenoshita ve

ark., 2017; Sakurai ve ark., 1998; Bayer ve ark., 2001; Burgess ve ark., 2012). Hipokretin eksikliğinin; norepinefrin, histamin, serotonin ve dopaminin rol aldığı monoaminerjik sistemlerde düzensizliğe yol açtığı ve böylece REM uykusu bozukluğu ve gündüz aşırı uykululuk gibi belirtilerle seyreden narkolepsi gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2017; Slater ve ark., 2012).

İdiopatik hipersomnide ise klinik olarak heterojen yapıda olması nedeni ile patogenezinin değişken ya da çok etmenli olduğu düşünülmektedir (Bassetti ve ark., 1997). Hipokretin-1 düzeyi normaldir. Santral sinir sisteminde dopamin ve indolasetik asit düzeylerinin değiştiği, norepinefrin düzeylerinde anormallikler olduğu gösterilmiştir (Faull ve ark., 1989). Başka bir çalışmada idiopatik hipersomni tanısı alan hastaların beyin omurilik sıvısında endojen bir maddenin GABA-A reseptörleri yolu ile inhibitör sinyalizasyonu arttırabileceği ileri sürülmüştür. Bu nörotransmiterin etkileri flumazenille geri döndürülmüştür (Rye ve ark., 2012). Ancak 15 hastada yapılan başka bir çalışmada ise GABA-A potansiyelizasyonu gösterilememiştir (Dauvilliers ve ark., 2016). Bir pilot çalışmada ise farklı olarak klaritromisinin anormal GABA-A potansiyelizasyonu kanıtları olan hastalarda öznel uykululuğu düzelttiği gösterilmiştir (Trotti ve ark., 2015).

ANAMNEZ

Gündüz aşırı uykululuğu, sıklıkla uyku eksikliğinin veya altta yatan uyku bozukluğunun bir semptomu olduğu için bütün hastalarda uyku öyküsü alınmalıdır. Gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesi için başvuran bir hastaya yaklaşırken daha sonra istenecek testlerin veya laboratuvar değerlendirmelerinin uygun olup olmadığına veya hangilerinin uygun olduğuna karar vermede detaylı öykü çok büyük önem taşımaktadır. Pek çok bozukluk gündüz aşırı uykululuğa yol açabilir ve öykü ile fizik muayene klinisyenlerin ayırıcı tanıyı daraltmalarına yardımcı olabilir. Nesnel testler tam olduğunda bile öykü ve fizik muayene, tanıyı ve tedavi planını formüle etmek üzere yorumlanmasında kritik önem taşır. (Malhotra, 2020; Murray, 2016).

Patolojik uykululuğu tanımlamak uygun tanıyı koymakla başlar; tedaviye başlamak ve bireysel yanıtı izlemekle devam eder. Tanıya ulaşma, hastanın uykusu ve genel tıbbi öyküsüne temellendirilmiş sorgulama ile başlar. Hiçbir test, gündüz aşırı uykululuğu tam olarak karakterize edebilmek veya sebeplerini teşhis edebilmek için tek başına yeterli değildir (Chervin, 2011; Bodkin ve ark., 2011).

Değerlendirme tipik olarak tam bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Ek öznel ve nesnel testler öyküyü destekleyebilir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim düzeyi, mesleki durumu, öz ve soy geçmişi, eşlik eden hastalıkları, alkol ve madde bağımlılığı olup olmadığı, kullandığı ilaçlar, yaşam şekli, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu (horlama, apne), periyodik ekstremite hareketleri, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, vardiyalı çalışıp çalışmadığı ve psikolojik durumu öncelikle sorgulanmalıdır (Malhotra, 2020).

Gündüz aşırı uykululuktan etkilenen bir kişi şunlardan bir veya birkaç tanesinden şikâyet edebilir: Aşırı uykululuk hissi; uyku ataklarını içeren istemeden uykuya dalma epizotları (prodromal sersemleme/uykusuzluk semptomları olmadan uykuya dalma epizotları); dinlendirici olmayan uzun süreli bir ana uyku epizodu; aynı gün içinde tekrarlayan uyuklamalar (şekerlemeler); uyku tembelliği (uyuşukluk) (uyanma konusunda uzun süreli zorluk ile birlikte huzursuzluk, otomatik davranışlar veya konfüzyon). Hastalar, gündüz aşırı uykululuktan ayırt edilmesi gereken yorgunluk/halsizlikten de şikâyet edebilirler (Friedman, 2007).

İlk adım, hastaların bildirdiği yorgunluğun veya uykululuğun halsizlik (yorgunluk, fatig) olup olmadığını belirlemektir. Hastalar genellikle, çoğu zaman yorgun olduklarını bildirirler ve "uykululuk" ve "halsizlik" terimlerini birbirinin yerine geçecek şekilde kullanabilirler. Uykululuk, hastanın uyanık olması gereken zamanlarda uyanık kalamaması, uykulu hissetmesi veya uykuya dalması iken halsizlik sıklıkla apati ile birlikte olan enerjisizlik ve tükenmiş hissetme durumudur. Bu durum hastaya anlatılmalı ve sorulara bu bilgiler eşliğinde yanıtlaması istenmelidir. Uykululuk yorgunluğun aksine esas olarak sedanter aktiviteler esnasında ortaya çıkar ve tipik olarak daha aktif hedeflerin takip edilmesini etkiler. Klinisyen özgün olarak düşük uyaranlı durumlarda, örneğin uzun süre araba kullanma, okuma, televizyon seyretme, telefonda konuşma, arkadaşlarla iletişim veya ev ödevlerinin yapılması gibi durumlarda uykuya dalma yatkınlığı ile ilgili soruları sormalıdır (Malhotra, 2020; Murray, 2016; Friedman, 2007).

Bir hastada, bildirdiği yorgunluğun halsizlikten çok uykululuk olduğunu belirttikten sonraki aşama, uykululuğun aşırı olup olmadığının belirlenmesidir. Gündüz uykululuk yemek sonrasında veya akşamüstü zamanlarında olduğu gibi bir dereceye kadar normal olup, fizyolojik sınırlarda kabul edilmektedir. Ancak araç kullanırken olduğu gibi uyanık kalmalarının beklendiği durumlarda uykulu hissetmek veya uyuyakalmak aşırı uykululuktur (Bodkin ve ark., 2011; Johns, 1991).

Klinisyenin sadece ciddi gündüz aşırı uykululuğun hasta açısından ne kadar şiddetli veya ciddi olduğu konusunda değil ama aynı zamanda bunun ne zaman ve ne kadar sık bir şekilde meydana geldiği konusunda da detayları öğrenmesi şarttır. Anamnezde hastanın öncelikle uykululuğun derecesinin yanısıra, uyku uyanıklık düzeni, gün içerisinde yapılan şekerlemeleri, uyku alışkanlıkları, uyku latansı gece uyanma sayısı ve sebebi ve bununla birlikte uyku bozukluğu için kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Aşırı uykululuğun dönemsel olup olmadığının da değerlendirilmesi önemlidir. Uykuya dalma süresi, horlama, tanıklı apne, periyodik ekstremite hareketi, hipnogojik varsanı, katapleksi, sabah başağrısı, uyku paralizisi gibi uyku sorunlarını da içeren detaylı uyku öyküsü alınmalıdır. Gündüz aşırı uykululuğun zamanlaması ve koşulları, sebebin veya sorulacak izlem sorularının belirlenmesine yardımcı olabilir. Hastanın uyku programının, özellikle mesai/okul günlerine karşı tatil günlerinde yatağa yatma zamanlarının ve uyanık kaldıkları zamanların sorgulanması olası uyku yetersizliğinin değerlendirilmesi açısından gereklidir. Klinisyenler özgün olarak, yatma saatine yakın zamanlarda uykuya öncelik vermek yerine elektronik cihaz kullanımını (cep telefonu veya tablet, vb) veya diğer aktiviteleri sorgulamalıdır. Çünkü bunlar gece yeterli bir uyku sağlayamayan hastalar için en yaygın sebeplerdir. Araç kullanma esnasında veya işte ya da okulda sersemleme/uyuklama ile ilgili dikkatli bir sorgulama yapılmalıdır (Johns, 1991; AASM, 2014).

Değerlendirmeye, hastanın sorununu en iyi şekilde yansıtan ve öyküyü belirleyen esas yakınmadan yola çıkarak başlanmalıdır. Esas yakınma ortaya konup, hastanın kendisinden ve yakınlarından ayrıntılar alındıktan sonra, rahatsızlığın başlangıç şekli, başlangıç sırasındaki çevresel faktörler, yakınmanın süresi, yakınmayı şiddetlendirdiği ya da hafiflettiği düşünülen durumlar ve varsa eşlik eden diğer semptomlar hakkında bilgi toplanır. Yakınmaların uzun süreden beri var olduğu öğrenilen durumlarda varsa hastanın neden geç başvurduğunun sorulması önemlidir. Bu ön plandaki semptom ve hastalığın seyri hakkında fikir verir. Esas yakınma, hastanın eşi veya yakınları tarafından belirtiliyorsa: hastanın, bu sorunun farkında olup olmadığı, kabullenip kabullenmediği anlaşılmaya çalışılır. Bazı hastalar kendilerinin aşın uykululuğunun ne zamandan beri olduğunun tam olarak farkında olmayabilir. Uyku bozuklukları kendi başlarına beynin kendini değerlendirebilme yeteneğini etkileyebildikleri için, uyku bozuklukları olan hastalar uyuklamalarının farkında olmayabilirler veya gün içinde uyanık kalabilme durumlarını yanlış bir şekilde değerlendirebilir–

ler. Hastalar çoğu uyku bozukluğunun uzun-süren, kronik doğasından dolayı semptomlarının şiddetini azımsayabilirler (Malhotra, 2020; Sateia, 2014).

Uyku sorunları, iş yerindeki problemler veya uyuklamaya bağlı motorlu araç kazaları gibi tehlikeli bir olay sonucunda klinik önem taşımaya başlayabilir. Bu durumda uyku tıbbı uzmanı hastanın eşinden, beraber çalıştığı arkadaşından ve hastayla günlük ilişkisi olduğu bilinen diğer bireylerden elde edeceği bilgilere ihtiyaç duyacaktır (Watson ve ark., 2015; Paruthi ve ark., 2016).

Kişinin uyanma şekli de önemlidir. Kendiliğinden uyanıyor, birisi tarafından mı uyandırılıyor veya çalar saat ile mi uyanıyor bilinmelidir. Hastanın uyku düzeni dışında çalışma veya okul saatleri. saatleri, vardiyalı çalışıp çalışmadığı vardiyalı çalışıyorsa vardiya düzeni, gün içindeki aktiviteleri ve saatleri not edilmelidir (Bodkin ve ark., 2011; Carney ve ark., 2012).

Gece süresince olan veya sabah belirtileri de tanı için önemlidir: Gece içi uyanmalar sırasında ortaya çıkan başağrıları, hava açlığı veya tıkanma hissiyle uyanma, çarpıntı, göğüste ağrısı veya yanma, bacak krampları, uyku paralizisi, uyuşma veya karıncalanma gibi parasteziler bu belirtiler arasında sayılabilir. Şiddetli horlama yakınmasına ek olarak sabah uyanıldığı zaman, başağrısı, burun tıkanıklığı, ağız kuruluğu olması, obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için destekleyicidir. Uyku ile igili sorulardan başka belirtilen semptomlara yönelik (başağrısı, burun tıkanıklığı, ağız kuruluğu, nefes alamama, tıkanma hissi, çarpıntı, göğüs ağrısı, krampların varlığı, uyuşma karıncalanma hissi) sorular sorulmalıdır (AASM, 2014).

Yatak partneri, uyku esnasında ne tür aktivitelerin (örneğin horlama, solunumun durması, bacak veya kol hareketleri, çiğneme hareketleri, uykuda yürüme, uykuda konuşma, uykuda bağırma, tekme veya yumruk atma gibi şiddet içeren davranışlar gibi) meydana geldiği konusunda detayları sunacak en iyi kişi olabilir. Uykuda periyodik ekstremite hareketleri veya REM uykusu davranış bozuklukları ve uyurgezerlik gibi parasomniler restoratif olmayan uyku veya hipersomnolans ve insomniye yol açabileceği için hastaya uyku esnasında anormal motor aktiviteler hakkında da sorular sorulmalıdır (Watson ve ark., 2015).

Geçirilmiş ve halen mevcut diğer hastalıklar, ameliyat, uyku üzerine değişik ve önemli etkisi bulunması nedeniyle, demans, epileptik nöbetler, Parkinson hastalığı, migren ve küme başağrıları, diyabetik veya bası nöropatileri, astım, iskemik kalp hastalığı, obstrüktif üropatiler, artrit ve akla gelebilecek her türlü ağrılı rahatsızlıklar sorgulanmalıdır. Öte yandan diğer sistemlere ait bazı hastalıklar, birincil bir uyku bozukluğunun ilerlemesine yol açabilir. Bu açıdan hipotiroidi, Cushing sendromu, akromegali, alerjik rinit ve bazı mukopolisakkaridozlar, obstrüktif uyku apne sendromuna zemin hazırlar. Anemi (demir eksikliği). B_{12} eksikliği ve böbrek yetmezliği gibi durumlar, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ve uykuda periyodik ekstremite hareketlerine yol açabilir veya önceden varsa şiddetlendirebilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda süt veya diğer besin alerjileri de insomni yaratabilir. Geçirilmiş kafa travması öyküsü olan bir hasta, uyku bölünmesine bağlı insomni yakınmasıyla hekime başvurulabilir (Sateia ve ark., 2000; Murray, 2016).

Psikiyatrik ve diğer tıbbi ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, yaşamla ilgili stresörlerin öğrenilmesi ve hastanın işlevselliğinin değerlendirilmesi doğru tanı ve tedavi için oldukça önemlidir. İlaç ve madde kullanımı (sigara, alkol, kafein, vb) gündüz aşırı uykululuğunun değerlendirilmesinde önem taşır (Sforza ve ark., 2002). Sedasyona sebep olabilen reçetesiz satılan ilaçlar arasında antihistaminikler ve uyku hapları bulunur (Verster ve ark., 2004; Verster ve ark., 2005). Çok sayıda α-2 agonistleri, benzodiazepinler, reçeteli uyku ilaçları, dopamin agonistleri, nöbet önleyici ilaçlar, opioidler ve antipsikotikler ve bazı antidepresanlar gibi diğer psikotrop ilaçlar reçeteli satılmakta olup, ilaçlardan dolayı artmış bir sedasyon ile sonuçlanabilir. Suistimal edilen maddeler de gündüz aşırı uykululuğa sebep olabilir. Alkol en yaygın kullanılan sedatif maddedir ama marihuana ve opioidler de gündüz sedasyonu yapabilir (Sateia ve ark., 2000; Pagel, 2006). Ayrıca, benzodiazepinlerin ve diğer sedatif/hipnotiklerin kötüye kullanımı/suistimali de gündüz aşırı uykululuk ile sonuçlanabilir. Klinisyen ayrıca, kokain ve kafein içeren diğer uyarıcıların gündüz aşırı uykululuk ile seyredebilecek yoksunluk olasılığı konusunda da uyanık olmalıdır (Angarita ve ark., 2016). Bu bilgiler eşliğinde hastaların kullandığı ilaçlar, alışkanlıklar ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Uyku bozukluklarının hemen hemen her organ sistemi veya vücut fonksiyonu üzerinde çok çeşitli etkileri olabileceği göz önünde bulundurulduğunda sistemlerin sistematik olarak incelenmesi vazgeçilmezdir. Ayrıca altta yatan bir tıbbi veya psikiyatrik bozukluğun doğru bir şekilde teşhis edilmesi hastaların uyku şikâyetlerinin netleştirilmesinde yardımcı olabilir.

Uygun bir tıbbi öykünün (özgeçmişin, anamnezin) alınması, hipersomnolans değerlendirmesinde de yararlı olabilir. Kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık (iskemik inme ve/veya intraserebral hematom) veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, aynı zamanda yorgunluk semptomlarına da yol açması ve ayırıcı tanıda değerlendirilmesi açısından tiroit hastalığı, karaciğer/böbrek yetmezliği ve anemi gibi belirli tıbbi durumlar hastayı uykuda bozulmuş solunum açısından daha yüksek bir risk altına sokabildiğinden muhakkak sorgulanmalıdır. Travmatik beyin hasarı veya nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson hastalığı-demans, nöromusküler hastalıklar) gibi santral sinir sistemi bozuklukları öyküsü de özellikle gündüz aşırı uykululuğun başlangıcı diğer nörolojik bulguların ve semptomların başlaması ile korelasyon gösteriyorsa, hastaları hipersomnolansın santral bozuklukları ve narkolepsi-benzeri durumlar açısından yüksek risk altına sokmaktadır. Hastalarda travma öyküsü ve nörodejeneneratif hastalıkların varlığının olup olmadığı sorgulanması gereken diğer konulardandır (Bhat ve ark., 2017). Geçirilmiş olan operasyonlarına yönelik özellikle geçirilmiş adenotonsillektomi veya üst hava yolu cerrahisi açısından sorgulanması gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesinde önemlidir. Çünkü bu tür cerrahi girişimlerin horlama ve uykuda-bozulmuş solunumun gelecekteki olası yönetimi üzerinde önemli bir etkisi olabilmektedir.

Hastanın kullandığı ilaçların (reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar) gözden geçirilmesi gündüz aşırı uykululuğa katkıda bulunan faktörlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili olması en olası ilaçlardan, nöbet önleyici ilaçlar, antihistaminikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, antihipertansif β-blokörler, dopamin agonistleri ve kas gevşetici ilaçlarının kullanılıp kullanılmadığı ve bu ilaçların hangi hastalıklara yönelik olarak kullanıldığı da sorgulanmalıdır.

Hem zehirlenme hem de yoksunluk durumlarında ortaya çıkan uyku bozucu ciddi etkilerden dolayı ayrıntılı bir sosyal öykü de muhakkak irdelenmelidir. Alışkanlıkların sorgulanması (sigara ve alkol) özgeçmişte olması gereken bölümlerdendir. Sigara içmek hastaları uykuda bozulmuş solunum riskine sokar, uyarıcı olabilir ve yatmaya yakın zamanlarda içilirse insomniyle ilgili problemlere sebep olabilir. Kafein kullanımını (sıklık ve miktar) sorgulamak şarttır çünkü çoğu hasta gündüz aşırı uykululuk semptomlarını maskelemek için kafeinin uyarıcı özelliklerinden yararlanmaktadır. Alkol kullanımı özellikle yatmaya yakın zamanlarda alınırsa düşük kalitede uykuya ve insomniye yol açabilir. Meslek öyküsü, hastanın uykusuzluğun ciddi morbidite veya

mortaliteye yol açabildiği bir işte çalışması durumunda önemli olabilir (Gurubhagavatula ve ark., 2017).

SOYGEÇMİŞ

Gündüz aşırı uykululuğa yol açan belirli uyku bozuklukları ailevi geçiş gösterir. Narkolepsi, obstrüktif uyku apne sendromu, periyodik ekstremite hareketleri, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, insomni ve belirli parasomniler (uykuda enürezi, uyku terörü, uykuda yürüme, vb) aile üyelerinde daha yüksek oranda görüldüğünden soygeçmişte sorgulanmalıdır. Obstrüktif uyku apne sendromu ve narkolepsi gibi uyku bozukluklarının geçmişte yeterince tanınamaması sebebiyle aile üyelerine formal bir tanı konamamış olabileceği için bu durumların belirli semptomlarını sorgulamak önemlidir. Örneğin hastalar büyük kardeşlerinde veya amca/halalarında esneme ve uykuda apne olduğu ama kendilerine formal bir obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konmamış olduğu yorumunda bulunabilirler. Ayrıca obstrüktif uyku apne sendromunda da ailesel özellikler (üst solunum yolu ve yüz-çene anatomisi, fiziksel yapı gibi) hastalığın ilerlemesine etki etmektedir (Gandhi ve ark., 2021).

FİZİK MUAYENE

Gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için yapılacak fizik muayene, bu semptomla yaygın olarak birlikte bulunan bozukluklarda görülen bulguların değerlendirmesini içermeli ve aynı zamanda, muayene esnasında uyanıklık düzeyinin açıklamasını da içermelidir.

Bu muayenelerde ilk adım, dikkatli bir inspeksiyondur. Fizik muayenede hastanın genel görünümünde obezite ve kifoskolyozun varlığı, düşük göz kapakları, göz halkalarının belirgin olması, sık esneme, hareketlerde yavaşlama, postüral tonusun kaybı, hatta muayeneyi beklerken uyuklama, hastanın aşırı uykululuğunu dışa vuran göstergelerdir. Psikomotor yavaşlama, kendine bakımın azalması, donuk veya kederli yüz ifadesi, majör depresyon ve buna bağlı uyku bozukluğunun belirtisi olabilir (Malhotra 2020).

Fizik muayeneden elde edilen bulgular çoğu zaman gündüz aşırı uykululuğun obstrüktif uyku apne sendromu veya hipersomnolansın santral bozuklukları gibi daha yaygın görülen bazı sebeplerini ortaya çıkartabilir. Vital bulgulara gelince, istirahatte düşük oksijen satürasyonu veya artmış solunum hızı hastayı uykuda bozulmuş solunum açısından riske sokan altta yatan pulmoner bir soruna işaret edebilir. Yüksek kan basıncı, artmış beden kitle indeksi (BKİ, obezite) veya genişlemiş bir boyun çevresi (erkeklerde 43 cm [17 inç] ve kadınlarda 41 cm [16 inç] ve üstü) obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda daha yüksek oranlarda görülen bulgulardır (Epstein ve ark., 2009).

Eritemli farenks duvarları ile birlikte kalabalık bir orofarenks de yüksek OUAS riskini düşündürebilir. Orofarengeal muayene kalabalık bir üst hava yolunu, dental maloklüzyonu, kraniyofasiyal anomalileri ve tonsillerin ya da adenoidlerin varlığını değerlendirmelidir. Bakılacak diğer anomaliler mikrognati, retrognati, makroglossi, büyümüş tonsiller veya nazal septum deviasyonudur (Dahlqvist ve ark., 2007). Bu bulguların hepsi obstrüktif uyku apne sendromu riskini arttırır (Kothare ve ark., 2008).

Hava yolu boyutlarını kategorize etmenin bir yolu, obstrüktif uyku apne sendromu riskiyle korelasyon gösteren ve arka farengeal yapıları ve hava yolunu tanımlamada yararlı bir araç olan Mallampati sınıflandırmasıdır (Friedman ve ark., 2013).Mallampati skoru, sandalyede oturan hastanın ağzını tam olarak açıp dilini dışarı istendikten sonra hava yolunun incelenmesiyle elde edilir. Mallampati sınıf I'de hava yolunda yumuşak damak, sert damak, uvula ve tonsiller pililer görülebilir. Mallampati sınıf II'de tonsiller pililer dışında diğer bütün yapılar görülebilir. Mallampati sınıf III'de hava yolunda sadece yumuşak ve sert damak ile uvulanın tabanı görülebilir. Mallampati sınıf IV'de hava yolunda sadece sert damak görülebilir. Bu durum kalabalık bir hava yolunu düşündürür ve hastayı en yüksek obstrüktif uyku apne sendromu riskine sokar (Nuckton ve ark., 2006). Nazal muayene septum deviasyonunu, nazal polipleri veya ağızdan solunuma ve yüksek obstrüktif uyku apne sendromu riskine sebep olabilen diğer kronik nazal konjesyon sebeplerini gösterebilir (Malhotra 2020).

Detaylı bir kardiyak ve pulmoner muayene aritmi, üfürüm, kalp yetmezliği bulguları veya hastayı santral veya obstrüktif uyku apne sendromu riski altına sokan anormal pulmoner bulguları aramada yararlı olabilir. Buna ek olarak, solunum fonksiyon bozukluğunu gösteren bulgular uykuda bozulmuş solunumun uyku ile ilişkili hipoksi veya hipoventilasyon sendromları gibi diğer sebeplerine de işaret edebilir. Ortopne, noktürnal paroksismal dispnenin varlığı, hırıltılı solunum, noktüri, akciğer veya kalp hastalığına bağlı uyku bozukluklarını düşündürebilir. Sağ kalp yetmezliği gelişmiş ileri düzeyde bir obstrüktif uyku apnesendromu hastasının muayenesinde sağ ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon, bunlara yönelik olarak oskültasyon bulguları (üfürüm) belirlenebilir. Yatarken göğüste ağrı hissi, mide içeriğinin ağza gelmesi veya tıkanma hissiyle uyanma, reflü birlikte giden uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun işareti olabilir.

Pek çok nörolojik bozukluk gündüz aşırı uykululuk semptomları ile sonuçlanabileceği için kapsamlı bir nörolojik muayene yararlıdır. Fokal kayıplar multipl skleroz veya serebrovasküler hastalık ile ilgili endişe doğurabilir ve bu iki durum hastayı santral uyku apne sendromu veya hipersomnolansın santral bozuklukları açısından risk altına sokar. İstirahat tremoru, rijidite veya bradikinezi hastayı, çeşitli uyku bozuklukları, örneğin REM uykusu davranış bozukluğu açısından risk altına sokan Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarının bir bulgusu olabilir. Ayrıca uyku bozukluğuna yol açan diğer nörolojik hastalıklar nöromusküler hastalıklar ve demans açısından da dikkatli olunmalıdır.

Boyun bölgesinde tiroit lojunda büyümenin ve artmış yağ dokusunun varlığı, guatr (hipotiroidi) varlığı obstrüktif uyku apne sendromu açısından anlamlıdır. *'Akantozis nigrikans'* gibi insülin direnci bulgularının olduğu kadar akromegali ve hipotiroidizm bulgularının da değerlendirilmesi önemlidir Ayrıca eklemlerin muayenesi, ağrı ve hareket kısıtlılığına ve dolayısıyla insomni sonrası gündüz aşırı uykululuğa yol açan şişlik ve deformitelerin belirlenmesini sağlamaktadır (Kothare ve ark., 2008).

Sonuç olarak kardiyak, pulmoner veya nörolojik muayenede anormal bulgular hastayı uykuda bozulmuş solunum (obstrüktif veya santral uyku apne sendromu), uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve parasomniler açısından daha yüksek bir risk altına sokar (Dahlqvist ve ark., 2007; Malhotra, 2020).

TANI YÖNTEMLERİ

Gündüz aşırı uykululuğu değerlendirmek için anamnez ve fizik muayene sonrası hastalara öznel ve nesnel ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. İkincil neden olduğu düşünülen gündüz aşırı uykululuk ile ilgili durumlarda tıbbi veya psikolojik nedenler etiyolojide olabildiğinden, hastaları değerlendirmek için hedefe yönelik ayrıntılı tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirmesinin yanısıra görüntüleme yöntemleri (kraniyal bilgisayarlı tomografi [BT], kraniyal manyetik rezonans görüntüleme [MRG]) ve ileri incelemeler kullanılmalıdır. Tanı yöntemleri maddeler halinde Tablo 1'de özetlenmiştir.

Öznel ölçüm yöntemlerinde gündüz aşırı uykululuğu değerlendirmeye yarayan ölçekler, nesnel ölçüm yöntemlerinde ise sıklıkla elektrofizyolojik çalışmalar uygulanır. Ayırıcı tanıda hemogram, biyokimyasal (karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, vitaminler, demir, demir bağlama kapasitesi ferritin, B_{12} vita–

mini, folik asit, D vitamini) hormonal tetkikler (tiroit fonksiyon testi), enfeksiyon belirteçleri ve yapısal beyin hasarı için görüntüleme yöntemleri de kullanılabilmektedir. (Roehrs ve ark., 2000).

Tablo 1. Tanı yöntemleri.
Anamnez
Fizik muayene
Uyku günlüğü
Ölçekler (öznel)
Epworth uykululuk skalası
Stanford uykululuk skalası
Karolinska uykululuk skalası
Elektrofizyolojik incelemeler (nesnel)
Polisomnografi
Çoklu uyku latans testi (ÇULT)
Uyanıklığı sürdürebilme testi (UST)
Pupillometri
Aktigrafi
Uyarılmış potansiyeller

Aşırı uykululuğu saptamada Epworth uykululuk skalası (Izci ve ark., 2008). Stanford uykululuk skalası, Pittsburg uyku kalitesi ölçeği, Karolinska uykululuk skalası, görsel analog skala, öznel değerlendirmede kullanılan ölçeklerdir (Gögenur ve ark., 2007).

Anket formları ve klinik davranışsal etki değerlendirmeleri kullanılarak yapılan öznel semptom değerlendirmesi psikolojik gündüz aşırı uykululuk derecesini doğru bir şekilde yansıtmayabilir (Roehrs ve ark., 2000). Gündüz aşırı uykululuğun gündüz performansı üzerindeki etkileri ve kompleks reaksiyon süresini koordinasyon testleriyle veya uykusuzluktan etkilenme olasılığı bulunan kompleks davranışsal görevleri (örneğin araç kullanmayı) değerlendiren testlerle değerlendirilebilmektedir (George, 2000). Performans ölçümleri görevle ilgili olmayan etkilere duyarlıdır (örneğin motivasyon, dikkat dağılması, talimatların anlaşılması vb). Bu yüzden performans testlerinin ve anket formlarının sonuçları her zaman korelasyon göstermeyebilir (Buysse, 1991).

Polisomnografi (PSG) ve çoklu uyku latans testi (ÇULT) ve uyanıklığı sürdürebilme testi (UST) (Hirshkowitz ve ark., 2011; Malhotra, 2020) ise nesnel testler arasında yer almaktadır.

Seçilmiş olgularda alınan polisomnografi kaydı, uyku yapısı, uykunun devamlılığı, solunumsal bozukluklar, bacak hareketleri, uykuda anormal davranışlar ve diğer içsel (intrinsik) uyku patolojileri için faydalı nesnel bilgi sağlamaktadır. ÇULT, olası narkolepsi tanısını doğrulamak için hızlı göz hareketleri (REM) uykusu ile değerlendirilerek bakılmaktadır (Kushida ve ark., 2005).

Gündüz aşırı uykululuğu olan bir hastada polisomnografi obstrüktif uyku apne sendromunu teyit etmezse veya obstrüktif uyku apne sendromlu bir hastada uygun tedaviye rağmen gündüz aşırı uykululuk devam ederse gündüz aşırı uykululuk düzeyini ölçmek ve potansiyel narkolepsi tanısını değerlendirmek için daha ileri tetkikler gereklidir. Pupillografi, devamlı elektroensefalografi (EEG) kaydı ve video ile gibi birçok diğer yöntemle gündüz uykululuğu değerlendiren diğer yöntemler arasında yer almaktadır ancak bu yöntemler rutin kullanılan yöntemler değildir (Malhotra, 2020; Kushida ve ark., 2005).

Anketler

Çeşitli anket formları klinik öykünün ve muayenenin zenginleştirilmesine yardımcı olmak için hipersomnolansa sebep olan uyku bozukluklarını tanımlayan araçlar olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonel Uyku Sonuçları Anketi, Berlin Anketi ve STOP-BANG anketi (Chung ve ark., 2012) özgün olarak obstrüktif uyku apne sendromunu riski altındaki hastaları tanımlamaya yardımcı olan anketlerden sadece birkaç tanesidir. Bu anketlerle ilgili olarak özellikle şoförlerde değerlendirilmenin yapıldığı çalışmalar mevcuttur (Miller ve ark., 2018; Chiu ve ark., 2017).

Ölçekler

Epworth Uykululuk Skalası

Öznel tanı araçları arasında en sık kullanılan Epworth uykululuk skalasıdır (Ağargün ve ark., 1999). Epwort uykululukskalası gibi anketlerle günlük bazda, uykululuğun bireysel uykululuk algılaması hakkında bilgi sağlanabilmektedir. Epworth uykululuk skalası genel uykululuğu değerlendirmek üzere tasarlanmış sekiz maddelik bir ölçümdür ve hastadan son iki haftadaki sıklık durumuna göre sekiz farklı durumdaki uykuya dalabilme olasılığını 0 ile 3 puan arasında değişen bir skala üzerinde değerlendirmesi istenmektedir (Johns, 1991). Görüş birliğinin gereği olarak, 10 ve üzerinde bir skorun gündüz aşırı uykululuğu gösterdiği kabul edilmektedir, uyku bozukluğu açısından ileri tetkik edilmesi önerilmektedir. Gündüz aşırı uykululuğu, uykululuğun takibi ve tedaviden sağlanan faydayı değerlendirmek için belirli aralıklarla uygulanabilir (Johns, 1991).

Stanford *Uykululuk Skalası*

Stanford uykululuk skalası belli bir zamanda çok uyanık ile çok uykulu arasında değişen yedi puanlık bir skaladır (Herscovitch ve ark., 1981).

Karolinska *Uykululuk Skalası*

Karolinska uykululuk skalası, skalanın uygulanmasından hemen önceki 10 dakikalık bir dönemde son derece uyanıktan son derece uykuluğa kadar değişen dokuz puanlık bir skaladır (Shahid ve ark., 2012).

Stanford ve Karolinska uykululuk skalaları anlık uykuyu ölçtükleri için uykunun özgün bir dönemde değerlendirilmesinde daha yararlı olabilirler ve araştırma çalışmalarında yaygın biçimde kullanılmaktadırlar; diğer yandan Epworth uykululuk skalasıise hastanın uykululuk düzeyi ile ilgili daha genel bir anlayış için yararlı olabilmektedir ve bu yüzden daha geniş bir klinik uygulama alanına sahiptir (Guilleminault ve ark., 2001).

Nesnel Testler

Klinik öykü ve muayene klinisyenin, diğer bakımlardan oldukça uzun olan hipersomnolans ayırıcı tanısını ana hatlarıyla belirlemesine yardımcı olur. Ancak belli başlı uyku bozukluklarının özgün olmayan semptomlarından dolayı kesin bir tanının konabilmesi için genellikle nesnel bir test yapılması gerekmektedir. Nesnel testler basit uyku günlüklerini veya polisomnografi, evde uyku testleri, çoklu uyku latans testleri veya uyanıklığı sürdürebilme testi gibi daha yaygın testleri içermektedir (Kapur ve ark., 2017).

Uyku Günlüğü

Uygun bir uyku öyküsü veremeyen veya ciddi düzeyde günler arası ya da geceler arası değişkenlik bildiren hastalardan bir veya iki hafta boyunca bir uyku günlüğü tutmaları istenmektedir. Bu uyku defterleri uyku saatlerini, uyku problemlerini ve öznel uyku kalitesini kaydederek klinisyenin tanı ile ilgili bilgileri gözden geçirmesini ve tedavi etkinliğini hatırlama hatalarının yol açacağı

sorunlar olmadan değerlendirebilmesine yardımcı olmaktadır (Johns, 1991). Uyku için tutulan günlük bireyin uyku-uyanıklık döngüsü programını göstermektedir. Hastaların günler veya haftalar boyunca uyku günlüklerini doldurmaları, yeterli sürede uyku uyuyup uyumadıklarının veya yetersiz uyku sendromu olup olmadığının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Günlükler ayrıca, hastaların başlıca uyku periyodu zamanlamalarının gözden geçirilmesiyle gündüz aşırı uykululuk sebebi olarak sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının değerlendirilmesinde de katkı sağlamaktadır. Hastalar uyku günlükleriyle sadece ne kadar uyku uyuduklarını kaydetmekle kalmazlar ama aynı zamanda aldıkları ilaçlar, yatma saatleri, uykunun başlamasına (uykuya dalmaya) kadar geçen süre, uyanma sayıları, uyanma zamanı, yatak dışında geçirilen süre ve yapılan uyuklamaların uzunluğu/süresi ve zamanlaması gibi bilgilere de yer verirler (AASM, 2014; Malhotra ,2020; Pagel 2009).

Polisomnografi

Birçok hastada gündüz aşırı uykululuğun sebebi öyküden anlaşılabilir ve daha ileri tanı testi gerekmez. Gündüz aşırı uykululuğa yol açtığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda, kesin uyku eksikliğinde, psikofizyolojik insomnide ya da gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili olduğu bilinen tıbbi veya psikiyatrik durumları olan hastalarda durum bu şekildedir. Diğer hastalarda ise, özellikle öykünün ve fizik muayenenin uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını (obstrüktif uyku apne sendromu gibi) veya hipersomnolansın santral bozukluklarını düşündürdüğü hastalarda bir uyku laboratuvarında ek test yapılmalıdır.

Polisomnografi en sık kullanılan elektrofizyolojik değerlendirmedir. Seçilmiş olgularda alınan polisomnografi kaydı, uyku yapısında parçalanmaya sebep olan uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, periyodik ekstremite hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu, uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tanısında ve narkolepsi, idiopatik hipersomni gibi hipersomnolansın santral bozuklukları nedenlerinin ayırıcı tanısında nesnel bilgi sağlamaktadır.

Gece boyu uygulanan polisomnografi uyku değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilir ve hastanın bir uyku merkezinde monitörize bir ortamda bir gece geçirmesini gerektirir. Test tipik olarak video, EEG ve göz hareketlerinin (elektrookülografi aracılığıyla), çene ve bacak hareketlerinin (elektromiyografi [EMG] aracılığıyla), hava akımı parametrelerinin (tipik olarak nazal bir basınç transdüseriyle ve oronazal termistor aracılığıyla), solunumsal efor parametrelerinin (torasik ve abdominal kemerler ile), elektrokardiyografinin (EKG), oksijen satürasyonunun ve vücut pozisyonunun monitörizasyonundan oluşmaktadır. Ek sensörler transkütan karbon dioksit monitörizasyonunu, ek EKG derivasyonlarını veya üst ekstremite EMG kayıtlarını içermektedir. Polisomnografide nitelikli bir uyku teknikeri/teknisyeni çalışmaya başlamadan önce bütün probları ve sensörleri hastanın üzerine uygun bir şekilde yerleştirir ve gece boyunca hastayı gözlemleyerek hastanın tıbbi açıdan stabil olduğundan ve kaydedilen verilerin geçerli/doğru bir şekilde elde edildiğinden emin olur (Kapur ve ark., 2017; Malhotra 2020;Kushida ve ark., 2005, Pagel 2009).

Polisomnografi en sık olarak obstrüktif uyku apne sendromunun değerlendirilmesi için veya uykuda bozulmuş solunumun en uygun tedavisini (pozitif hava yolu basınç titrasyonu) belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Polisomnografi uykuda ve uykunun her evresinde geçen sürenin ölçümü dışında uykuda bozulmuş solunum tanısının konmasında kullanılan apne-hipopne indeksi veya her uyku saatindeki apne ve hipopne sayısı gibi bilgiler de sağlayabilmektedir. Ekstremite hareketlerinin monitörizasyonuna ve video kaydedilmesine olanak sağlayan laboratuvarda uyku çalışmaları da uykuda periyodik ekstremite hareketleri gibi anormal hareketlerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Polisomnografi, REM uykusu davranış bozukluğunun tanısı için gerekli olan atonisiz REM uykusunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Atonisiz REM uykusu, REM uykusu esnasında anormal şekilde yükselmiş çene veya ekstremite EMG tonusu ile karakterizedir. Polisomnografi incelemesinde nöbet tanısının konulması için kanal sayısı arttırılmış EEG'de iktal veya interiktal anormalliklerin tespit edilmesi yardımcı olabilir (Kapur ve ark., 2017; Malhotra 2020; Kushida ve ark., 2005, Pagel 2009).

Çoklu Uyku Latans Testi

Çoklu uyku latans testinde doğrudan uykululuk düzeyi ile ilişkili olan uykuya dalma hızını ölçmek amaçlanır. ÇULT uykululuğun derecesini sayısal olarak göstermek için gündüz yapılmaktadır. Ayrıca narkolepsi tanısına yönelik uyku başlangıcında REM uykusu (sleep-onset REM, SOREM) saptanmasına imkân veren bir yöntemdir. ÇULT gündüz aşırı uykululuğun nesnel bir ölçümü olarak altın standart olmayı sürdürmektedir ve narkolepsi ile idiopatik hipersomni için mevcut en kritik testtir (Kushida ve ark., 2005).

ÇULT esnasında uyku evrelerinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla santral ve oksipital lokalizasyonlardan EEG, gözün dış kantuslarında iki elektrookülogram (solda ve sağda), mental veya submental bir EMG ve EKG kaydedilmektedir. Her uyuklama fırsatında uyuklaması için hastaya 20 dakika zaman verilmektedir. İki saat arayla yirmişer dakikalık 4-6 uyku kaydı uygulanmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi, gündüz aşırı uykululuğun diğer sebeplerini değerlendirmek ve hastanın bir gece önceki test esnasında yeterli bir uyku uyuduğundan emin olmak için bir gece önce uygulanan polisomnografinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Gece PSG'de en az altı saat uyku kaydı olmalıdır. Hastanın testten önceki 1-2 hafta boyunca yeterli bir uyku uyuduğundan emin olmak da aynı şekilde önemlidir çünkü yetersiz uyku ÇULT'da geçersiz ve doğru olmayan bulgulara yol açabilmektedir. Bu sebepten dolayı, aktigrafinin veya uyku günlüklerinin ya da her ikisinin birden kullanılması hastanın test yapılmadan önceki uyku paternlerinin izlenmesine yardımcı olabilir. Test öncesinde veya esnasında alınan ilaçlar, örneğin REM uykusu baskılayıcı ilaçlar (antidepresanların çoğu) veya uykuyu arttıran (hipnotikler, sedatifler, antihistaminikler) veya uyarıcı ilaçlar sonuçları etkileyebilmektedir. Bu ilaçların kesilmeleri güvenliyse, ilaç tedavisinin kesilmesinin *'rebound'* etkilerinden kaçınmak amacıyla hasta ÇULT'a girmeden önce en az 15 gün veya 5-ilaç yarı ömrü boyunca ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Gece boyu yapılan polisomnografiden sonraki sabah ve ÇULT öncesinde test sonuçlarının farmakolojik olarak etkilenmediğinden emin olmak için idrarda ilaç taraması da önerilmektedir. Bu prosedür Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin ÇULT ile ilgili pratik (uygulama) parametresinde detaylı bir şekilde açıklanmıştır (Littner ve ark., 2005).

ÇULT'da uykuya kadar olan latans her uyuklama fırsatı için ayrı ayrı ölçülür ve en sonunda test için ortalama bir uyku latansını hesaplamak amacıyla kullanılmaktadır. Buna ek olarak, uyuklamalar esnasında REM uykusunun ortaya çıkıp çıkmadığı SOREM dönemi olarak kaydedilmektedir. Bu test tipik olarak narkolepsinin değerlendirilmesi için uygulanır ancak diğer hipersomnolans sebeplerini değerlendirmek için de kullanılabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda ortalama uyku latans genelde 10 dakikadan kısadır, narkoleptik hastalarda ise beş dakikadan kısa uyku latansı ve iki ya da daha fazla SOREM saptanmaktadır. Klinik olarak narkolepsi öyküsü alındığı ve ÇULT sekiz dakikalık veya daha kısa bir ortalama uyku latansını ve en az iki tane SOREM dönemini gösterdiği zaman narkolepsi tanısı teyit edilmektedir. SOREM dönemi, gece boyu uygulanan polisomnografi esnasında hasta 15 dakika içinde REM uykusuna girerse de sayılabilmektedir (AASM, 2014; Malhotra 2020; Murray 2016, Pagel 2009).

Uyanıklığı Sürdürebilme Testi

Uyanıklığı sürdürebilme testi klinik pratikte daha az kullanılır ve bu test bireyin uykuyu engelleyebilme, uyanık kalabilme yeteneğini ve uyanıklığı sağlayan tedavilerin tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır (Bonnet ve ark., 2005). Çalışmalar ÇULT'un özellikle narkolepsi için daha iyi bir tanı aracı olduğunu gösterirken, UST'nin tedavinin takibinde daha etkili olduğunu göstermektedir (Bonnet ve ark., 2005).

UST çeşitli durumlarda güvenlik değerlendirmesi için daha iyi bir öznel geçerliliğe sahiptir. Bu test, hastaların gün boyu uyanık kalmaları söylendiği zaman güvenli bir şekilde çalışmaya (uçmaya veya araç kullanmaya) yetecek kadar uyanık kalıp kalamadıklarını değerlendirmek isteyen federal ajanslar veya diğer işverenler tarafından bazen kullanılmaktadır (Arzi ve ark., 2009). Bu testte seanslar iki saatte bir 40 dakikalık dört kayıt olarak uygulanmaktadır. Dört kayıttan alınan uyku latanslarının aritmetik ortalaması ile ortalama uyku latansı alınır. Daha uzun olan 40 dakikalık test ile gündüz aşırı uykululuğun daha hassas bir şekilde tespit edilebilme avantajı söz konusudur. Bu testin motivasyon faktörlerine de bağlı olacağı saptanmıştır (Arzi ve ark., 2009). Çalışma araç kullanma güvenliği açısından teknik olarak doğrulanmamıştır ama klinisyenlerin çoğu bu testte uyanık kalabilmeyi iyi bir uyanıklık belirteci olarak kullanmaktadır. Bu test sonuçlarının yorumlanmasındaki zorluklardan dolayı ve motorlu araç kazalarını öngördürebildiği kesin olarak gösterilemediği için klinikte nadiren kullanılır (Malhotra 2020; Murray 2016, Gandhi ve ark.,2020).

Evde Uyku Testleri

Ticari olarak piyasada bulunan bazı tüketici uyku takip cihazları hastaların düzenli bir şekilde uyumaya ne kadar zaman ayırdıklarını takip etmelerine yardımcı olabilmektedir (Khosla ve ark., 2018).

Evde uyku testleri, erişkinlerde obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için giderek daha yaygın bir araç haline gelmektedir. Uykuda bozulmuş solunumun evde monitörizasyonu Sağlık Hizmeti ve Tıbbi Yardım Hizmetler Merkezi (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) tarafından 2007 yılında onaylanmıştır ve özel ödeme kurumları tarafından erişkinlerin obstrüktif uyku apne sendromu açısından değerlendirilmesinde ilk tanı testi olarak sadece kabul edilmekle kalmamış, özellikle düşük maliyetinden dolayı tercih edilen bir araç gelmiştir. Evde uyku testleri kaydettikleri sinyaller açısından çok sayıda ve değişik türlerdedir, ancak bu testlerin çoğu hastaların eve götürüp kendi kendilerine kurdukları portatif bir cihazda hava akımını, solunumsal eforu ve oksimetreyi ölçmektedir. Alternatif olarak diğer cihazlar, parmak ucundaki arteriyel nabız hacim değişikliklerinin invaziv olmayan bir ölçümü olarak parmaktan gelen periferik arteriyel tonus sinyalini kullanmaktadır. Sempatik sinir sistemi aktivitesindeki özgün değişiklik paternleri uyku esnasındaki obstrüktif solunumsal olayların tespit edilmesi için kalp hızındaki ve oksijen desatürasyonundaki değişikliklerle birlikte kullanılabilir. Herhangi bir tipteki evde uyku testiyle hasta sensörleri yerleştirir, cihazı çalıştırır, gece boyunca uyur ve sonrasında tipik olarak aleti ve üzerinde kaydedilen verileri uyku uzmanı tarafından yorumlanmak üzere iade eder. Evde uyku testlerinin tek kısıtlılığı, uyku evrelerini veya uyanıklık reaksiyonlarına ya da uyku fragmantasyonuna yol açan solunumsal olayları ölçmeyip, bunun yerine birincil olarak oksijen desatürasyonuna yol açan solunumsal olaylara odaklandıkları için, EEG'yi veya uykuyu doğrudan ölçememeleridir. Testler ayrıca evde kayıtların iyi bir şekilde kaydedilmesi için tekniker/teknisyen olmadan uygulanır ve bu da polisomnografi ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir başarısızlık (arıza) ve artefakt oranı ile sonuçlanmaktadır. Evde uyku testleri klinisyenlere testte kaydetme süresi boyunca olan apne ve hipopnelerin sayısı olan solunumsal olay indeksi ve kaydetme esnasında en düşük oksijen satürasyonu hakkında bilgi sağlamaktadır. Evde uyku testleri obstrüktif uyku apne sendromunu genelde yeterince tespit edemez ve hatta bu tanıyı gözden kaçırabilir; evde uyku testi negatifse veya kesin bir sonuç vermemişse obstrüktif uyku apne sendromunun değerlendirilmesinde bir sonraki adım olarak genellikle polisomnografi uygulanmaktadır. Evde uyku testleri bu kısıtlılıklarından dolayı sadece, obstrüktif uyku apne sendromu açısından orta veya yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalarda kullanılmalı ve genel nüfusta tarama amaçlı kullanılmalıdır. İnme veya kalp yetmezliği (santral uyku apnesendromunun endişe kaynağı olduğu) gibi eşlik eden hastalıkları, ciddi intrinsik akciğer hastalığı veya hipoventilasyona yol açabilen nöromusküler durumları bulunan hastalar evde uyku testi için uygun aday değillerdir (Kapur ve ark., 2017).

Sonuç olarak, evde uyku testleri, anamneze ve fizik muayeneye göre orta ve şiddetli obstrüktif uyku apne sendromu riski altında olduğu düşünülen ve kendilerini uykuda bozulmuş solunum açısından risk altına sokan diğer nörolojik veya kardiyopulmoner sorunları bulunmayan erişkin hastalarda obstrüktif uyku apne sendromunun değerlendirilmesinde yararlı olabilirler (Malhotra 2020; Murray 2016; Gandhi ve ark., 2020; Pagel 2009).

Aktigrafi

Bileğe takılarak hareketleri kaydeden invaziv olmayan bir istirahat ve aktivite ölçümü olan aktigrafinin uyku günlüklerinden elde edilen bilgileri arttırmada yararlı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Toplanan veriler ile, uyku süresinin ve zamanlamasının belirlenmesine yardımcı olmak üzere aktivite incelemesi yapılmaktadır (Smith ve ark., 2018). Uyku ve uyanıklık belirteçleri sunabilen nispeten ucuz ve invaziv olmayan bir teknik olan aktigrafi yetersiz uykunun ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının tanımlanması için özellikle yararlı olabilir (Morgenthaler ve ark., 2007). Aktigraflar, uyanıklık için işlev görüp, hareketi ölçen kol saatine benzer aletlerdir. Bunlar hasta tarafından evde günlerce ve haftalarca kullanılabilir ve bir uyku defterine destek olabilmektedir (Barateau ve ark., 2017; Kothare ve ark., 2008). Ancak uyku defterleri, toplam uyku süresini eksik hesaplayabilmektedir ve aktigrafi de uyanıklık süresini eksik ve gün içindeki uyku süresini olduğundan fazla hesaplayabilmektedir (Barateau ve ark., 2017; Bradshaw ve ark., 2007; Auger ve ark., 2013). Bu ölçümlerin yorumlanmasında söz konusu eksiklik ve kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır. Erişkinlerde en az 660 dakikalık ortalama günlük uyku süreleri idiopatik hipersomni tanısının tanımlanmasına yardımcı olabilmektedir (Sateia 2014; Malhotra 2020; Murray 2016; Gandhi ve ark., 2020, Pagel 2009).

Pupillografi ve Uyarılmış Potansiyeller

Pupillografi, gündüz uykululuğu değerlendirmeye çalışan bir yöntem olup, rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Pupil çapının ve stabilitesinin değerlendirildiği pupillografik uykululuk testinde merkezi sinir sistemi aktivasyonu ve uyanıklık düzeyinin yansıtılması amaçlanmaktadır (Wilhelm ve ark., 2015). Diğer tanı aracı uyarılmış potansiyeller de günümüzde nadir olarak kullanılmaktadır. P300 dalgası kullanılarak OUAS tanısı alan hastalarda dikkat ve bellek gibi kognitif testler değerlendirilmektedir (Colrain ve ark., 2007).

İnsan Lökosit Antijeni ve Beyin Omurilik Sıvısında Hipokretin-1 Testleri

Çalışmalar, insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA) olan DQB1*06:02 polimorfizmini narkolepsi ile ilişkili olarak tanımlamıştır. Afro-Amerikalı, Beyaz ve Japon narkolepsi tip 1 hastalarının %90-95'inde ve narkolepsi tip 2 hastalarının %45-50'sinde DQB1*06:02 polimorfizmi saptanmaktadır. Ancak genel nüfu–

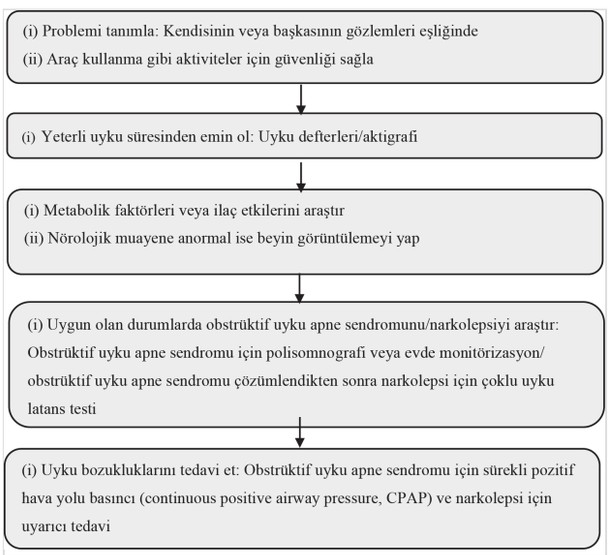
sun %25'inde de bu polimorfizmin bulunması klinik pratikteki özgünlüğünü büyük ölçüde kısıtlamaktadır (Andlauer ve ark., 2013).

Narkolepsi tanısına yardımcı olması amacıyla beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin-1 düzeyleri ölçülebilir. Narkolepsi tip 1'de immünreaktivite ile ölçülen BOS hipokretin-1 konsantrasyonu ≤110 pg/mL'dir veya standardize edilmiş tahlillerde sağlıklı olgularda elde edilen ortalama değerlerin üçte birinden daha düşüktür. Bu testin endikasyonları hastanın psikotrop ilaç kullanmaya devam etmesinin gerektiği durumlar, tedavi edilmemiş OUAS, yetersiz uyku sendromu veya vardiyalı çalışma bozukluğu ve hastanın beş yaş altında olması gibi geçerli bir ÇULT'un yapılamadığı durumlarda narkolepsi şüphesini içermektedir. İnsan lökosit antijeninin test edilmesi önemlidir. Çünkü BOS'da düşük hipokretin-1 düzeyleri ve narkolepsi bulunan hastaların hemen hemen hepsinde DQB1*06:02 polimorfizmi bulunmaktadır. Narkolepsi tip 2 ve idiopatik hipersomni hastalarında normal hipokretin-1 düzeylerinin olduğunun anlaşılması önemlidir; dolayısıyla normal bir değer bu bozuklukları reddettirmez. Bu test ayrıca nörodejeneratif hastalıkları ve otoimmün ensefalopatileri olan seçilmiş hastalarda ve kataplesinin fonksiyonel bozukluklardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Bu test ABD'de halen sadece birkaç ulusal merkezde gerçekleştirilebilmektedir (Andlauer ve ark., 2013 Malhotra 2020; Gandhi ve ark., 2020).

Diğer Tetkikler

Hastayı uykuyla ilişkili hipoventilasyon açısından risk altına sokan intrinsik akciğer hastalıkları veya solunumsal kaslarda nöromusküler güçsüzlük ile ilgili endişeler varsa EMG ve sinir iletim çalışmaları ile birlikte pulmoner fonksiyon testleri yararlı olabilir. Muayenede fokal bulgular, kitle, inme veya beyni etkileyen diğer nedenler gibi ikincil hipersomnolans sebeplerini düşündürürse görüntüleme yöntemleri (kraniyal MRG) gerekebilir (Malhotra 2020; Murray 2016; Gandhi ve ark., 2020, Pagel 2009).

Tüm bu anlatılan tanı yöntemleri sonrasında gündüz aşırı uykululuk yakınması olan hastada klinik yaklaşım Şekil 3'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Gündüz aşırı uykululuk yakınması olan hastada klinik yaklaşım (Murray 2016).

GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK YAPAN NEDENLER

Gündüz aşırı uykululuğun ortaya çıkmasında birçok uyku bozukluğu ve diğer tıbbi sorunlar etken olmaktadır. Gündüz aşırı uykululuk nedenleri arasında, uyku bozuklukları (obstrüktif uyku apne sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları), kalp yetmezliği, gastroözofageal reflü, ağrı, ekstrinsik faktörler (gürültü, ısı farklılıkları, ışık durumu, yatak arkadaşı, yatağın durumu, ortamda alerjen varlığı), sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları (gecikmiş ve erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu), uyku mekanizmaları ile ilişkili bozukluklar (narkolepsi tip 1 ve 2, idiopatik hipersomni, Kleine-Levin sendromu), nörolojik hastalıklar, ikincil olarak gelişen durumlar (ilaçlar, bitkisel ilaçlar, gıda destekleri, keyif verici ilaçlar, tıbbi hastalıklar), uyku yoksunluğu (isteğe bağlı kötü planlanmış çalışma saatleri), psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar (nörodejeneratif hastalıklar, demans, Parkinson hastalığı) sayılabilir (Vaughn ve ark., 2011; Verceles ve ark., 2014; AASM, 2005; AASM, 2014, Malhotra 2020, Pagel 2009). Gündüz aşırı uykululuk nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Gündüz aşırı uykululuk yapan nedenleri en sık görülenlerinden aşağıda bahsedilmiştir. Kitabın diğer bölümlerinde hipersomnolansın santral bozuklukları ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verilecektir (bakınız, Bölüm 25).

İnsomni

İnsomni gündüz aşırı uykululuğun yaygın bir sebebidir ve tipik olarak birinci basamakta yönetilir. Uykuya dalmakta veya uykunun sürdürülmesinde zorluk ile karakterizedir. Uyku başlamasının hızlı olduğu solunum problemlerine bağlı bozuk uykunun aksine bir durumdur. Kullanılan tanımlara bağlı olarak değişmekle birlikte nüfusun %10-15'inde gündüz semptomlarına yol açacak kadar şiddetli bir insomni olabilir Yapılan çalışmalarda sık görülen bir yakınma-hastalık olduğu görülmüş olup, insomni ABD'de beş milyondan fazla konsültasyonun başlıca sebebidir (Ford ve ark., 2014).

İnsomni gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili olabilirse de aynı zamanda yorgunlukla daha çok birliktelik göstermektedir. Nitekim insomni hastalarında gün içinde uyuklamada ve uyumada çoğu zaman zorluk olmaktadır. İnsomni başlangıçta gündüz aşırı uykululuğa ve yorgunluğa neden olsa da kronik dönemde psikiyatrik hastalıkların eklenmesi ile sonuçlanır. Psikiyatrik hasyalıkların varlığı da ikincil olarak gündüz aşırı uykululuğa neden olmaktadır (Ohayon, 2002; Shochat ve ark., 1999; LeBlanc ve ark., 2009).

Tablo 2. Gündüz aşırı uykululuk nedenleri (Sateia, 2014).

Hipersomnolansın santral bozuklukları • Narkolepsi tip 1 • Narkolepsi tip 2 • İdiopatik hipersomni • Kleine-Levin sendromu
Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları • Obstrüktif uyku apne sendromu • Santral uyku apne sendromu
Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu ✓Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ✓Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu ✓Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu ✓Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu ✓Vardiyalı çalışma bozukluğu ✓*'Jet lag'* bozukluğu

Tablo 2. Gündüz aşırı uykululuk nedenleri (Sateia, 2014).

✓ Başka türlü sınıflandırılmamış sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu
Başka bir sebebe ikincil ✓Medikal bir bozukluğa bağlı gündüz aşırı uykululuk (Parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar, hipotiroidizm vb). ✓Psikiyatrik bir bozukluğa ikincil gündüz aşırı uykululuk (atipik depresyon, bipolar bozukluk tip II) ✓Bir ilaç tedavisine ikincil gündüz aşırı uykululuk (benzodiazepinler, opioidler, alkol, vb) ✓Yetersiz uyku sendromu

Uykusuzluk yakınması hipersomnolansın santral bozuklukları ile de birlikte görülmektedir. Hem narkolepsi hem de idiopatik hipersomniye eşlik edebilir. Bu yakınma gece uykusunun sık bölünmesi şeklinde uykusuzluk yakınması olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumda da aşırı uykululuk hali gelişmektedir (Dolsen ve ark., 2014: LeBlanc ve ark., 2009).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromunda uyku esnasında üst hava yolu obstrüksiyonu gürültülü horlamaya, hava yolu direncinde artmaya, hipopne ve apneye sebep olur. Bu tekrarlayıcı olaylar uykunun fragmantasyonuna (bölünmesine) ve uyku kalitesinde düşmeye yol açar. Buna ek olarak kronik aralıklı hipoksi, bozulmuş nöropsikolojik fonksiyon ve artan kardiyometabolik sorun riski ile ilişkilidir (Lugaresi ve ark., 1997).

Obstrüktif uyku apne sendromu gündüz aşırı uykululuğa sebep olan en yaygın uyku ile ilişkili solunum bozukluğudur. Prevalansı, bir ABD çalışmasında 30-60 yaş arası erkeklerde %4 ile morbid obez orta yaş erkeklerde %43 arasında değişmektedir (Steier ve ark., 2014; Horvath ve ark., 2018). ABD'de 30-70 yaş arası 1520 katılımcının yer aldığı prospektif bir kohort çalışmasında erkeklerin %14'ünde ve kadınların %5'inde uykuda bozulan solunum semptomları artı gündüz aşırı uykululuk semptomlarının bulunduğu ve bunun prevalansının son on yıl içinde arttığı hesaplanmıştır (Peppard ve ark., 2013).

STOP-BANG anket formu obstrüktif uyku apne sendromu için doğrulanmış bir tarama aracı olup, horlama, yorgunluk, uyku esnasında gözlenen apnelere, kan basıncına (hipertansiyona), beden kitle indeksinin >35 kg/m^2, yaşın >50 yıl, boyun çevresinin >43 cm olmasına ve erkek cinsiyetine dayalıdır. Üç ve üzeri bir skor obstrüktif uyku apne sendromunun tespiti için iyi bir hassasiyet oranına ama orta derecede özgünlük oranına sahiptir (Chung ve ark., 2016).

Gündüz aşırı uykululuk obstrüktif uyku apne sendromunun en sık rastlanan semptomudur. Üst hava yolları kollapsının sebep olduğu bir uyku bozukluğu olan bu hastalık solunumun durması (apne) veya hava akımında azalma (hipopne) olması ile sonuçlanır ve her uyku saatinde beş ya da daha fazla apneik veya hipopneik epizot olması şeklinde tanımlanır. Bu olaylar tekrarlayan hipoksiyi ve uyanmaları (uyku bölünmesi) tetikler. Uykuda sık tekrarlayan apneler sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Uykululuk özellikle ağır dereceli obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku halinin derecesi apne periyotlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile yakın ilişkilidir (Findley ve ark., 1992; Redline ve ark., 1998; Malhotra 2020; Pagel 2009).

Obstrüktif uyku apne sendromuna oranla daha az görülen diğer hastalık santral uyku apne sendromudur. Bu hasta grubunda da uykusuzluk, yorgunluk, dikkat eksikliği, konsantrasyon güçlüğü, gece boyunca tekrarlayan uyanıklıklar görülmektedir. Hem sayılan semptomlar nedeniyle hem de hiperkapni nedeni ile gündüz aşırı uykululuk da eşlik etmektedir (Findley ve ark., 1992; Redline ve ark., 1998; Gandhi ve ark.,2020).

Otuz ile altmış yaş arası erişkinlerde obstrüktif uyku apne sendromu prevalansının kadınlarda %9 ve erkeklerde %24 olduğu hesaplanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarından kadınların %23'ü ve erkeklerin %16'sı gündüz aşırı uykululuk tanımlamaktadır (Young ve ark., 1997). Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları gündüz aşırı uykululuğun sebebi olarak yeterince tanınmamaktadır. Bir çalışmada, orta ile şiddetli obstrüktif uyku apne sendromu olan kadınların %93'ünün ve erkeklerin %82'sinin tanı almamış olduğu saptanmıştır (Young ve ark., 2002). İleri yaş ve obezite obstrüktif uyku apne sendromu için ciddi risk faktörleri olduğu için prevalansı da hızla artmaktadır (WHO, 2006). Bu hastalar eşlik eden gündüz aşırı uykululuk, azalmış vijilans ve dikkatsizlik nedeniyle iş yeri performansı ile ilgili güçlükler yaşar ve iş kazası geçirme açısından yüksek bir risk altındadır (Lindberg ve ark., 2001). Tedavi edilmemiş kişilerin yaklaşık olarak %25'i araç sürerken sık sık uyuyakaldığı da bildirilmiştir (Findley ve ark., 1992). Bu hastalığın tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir.

Kesin tanı solunum eforunu, hava akımını, oksijen satürasyonunu, nabzı, vücut pozisyonunu ve horlamayı ölçen solunumsal polisomnografi veya uyku çalışması ile yapılır (Kapur ve ark., 2017; Malhotra 2020; Kushida ve ark., 2005, Pagel 2009).

Huzursuz Bacaklar Sendromu/Willis-Ekbom Hastalığı - Periyodik Ekstremite Hareket Bozukluğu

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ekstremitelerde özellikle de bacaklarda çoğunlukla tarifi zor anormal bir duyum/dizestezinin eşlik ettiği hareket ettirme dürtüsü ile karakterize bir hastalıktır. Bu dürtü karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %10-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir (Ohayon, 2002). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olan hastaların %94'ünde hem uykuya dalma hem de sürdürmede zorluk, %84,7'sinde sadece uykuya dalmakta zorluk, %86'sında ise sadece uykuyu sürdürme zorluk yakınması mevcuttur. Uyku bütünlüğünün sağlanamadığı bu durum gündüz aşırı uykululuğa yol açmaktadır (Montplaisir ve ark., 1996).

Uykuda periyodik ekstremite hareketleri belli aralıklarla tekrarlayan stereotipik istemsiz hareketlerin, uyku sırasında periyodik epizotlar halinde ortaya çıkmasıyla karakterize bir uyku bozukluğudur. Özellikle bacaklarda ortaya çıkmakla birlikte, bazen üst ekstremiteleri de etkileyebilir. Hareketler, ayak bileğinin (dorsofleksiyon), dizin ve kalçanın üçlü fleksiyonu tarzındadır. Aynı hastada bu üçlü fleksiyonun değişik şiddet ve varyasyonları izlenebilir. Çoğu kez ayak başparmağının dorsifleksiyonu da eşlik eder. Hareketler bazen sadece tek bacakta olur, bir süre sonra öbür bacağa geçebilir (Wetter ve ark., 1997). Genel prevalansı %6'dır ancak prevalans yaşla birlikte artar ve 50 yaş üzerindeki kişilerde %30'a varan oranda görülebilir (Szentkiralyi ve ark., 2019). Uykunun her fazında görülebilmekle birlikte daha çok yüzeysel uykuda (NREM-1 ve NREM-2 fazları) yoğunlaşır, derin uykuda (NREM-3) azalır ve çoğunlukla REM fazında ortadan kaybolur. Obstrüktif uyku apne sendromunda belirgin olmak üzere narkolepside de birlikteliği bildirilmiştir Derin uykunun azalması nedeni ile hasta dinlendirici uykuyu uyuyamaz, bu da gündüz aşırı uykululuğa yol açar (Mosko ve ark., 1988).

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu demir veya folat eksikliğiyle, böbrek hastalıklarıyla, periferik nöropati, parkinsonizm veya spinal bozukluklarla ilişkili olabilir ve kafein, antidepresanlar veya nöroleptik ilaçlarla alevlenebilir (Montplaisir ve ark., 2005; Gandhi ve ark.,2020).

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Uyku zamanlamasını düzenleyen pek çok faktör vardır. Süreç S, uyanık geçen zamanın süresine bağlıdır. Süreç C sirkadiyen ritimdir; bu süreçler birbirinden bağımsızdır. Uyku zamanlamasını etkileyen üçüncü faktör ise sosyal nedenlerdir. Bunlar, uyulması gereken çalışma saatleri, okul programları ya da ebeveyn alışkanlıkları gibi faktörlerden oluşur. İdeal olarak, sirkadiyen ritimler ve sosyal ritimler uyum içerisindedir. Bu uyum varsa, gece yeteri kadar dinlendirici ve derin uyku uyunur. Gündüz olması gereken zamanda da en yüksek uyanıklık yaşanır (Czeisler ve ark., 2007; Wang ve ark., 2015; Abbott ve ark., 2015; Pavlova, 2017; Ak, 2018).

Suprakiazmatik çekirdeğin (suprachiasmatic nucleus, SCN) yönettiği sirkadiyen ritimde, periyottan sorumlu gen olan *PER*ve zaman ile ilgili olan gen olan *TİM* geni olmak üzere iki tip gen sorumludur. PER ve TİM proteinlerinin aktiviteleri ile SCN uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler. *PER* geni mutasyonlarında sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları meydana gelir. SCN uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlerken, beynin diğer taraflarına da uyarı gönderir. Bunlardan biri de talamusun arkasında yerleşmiş olan pineal bezdir. Uykululuğu arttıran bir hormon olan melatonin salgılanmasına neden olur. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında temel sorun, biyolojik saat ya da uyku-uyanıklık ritmi ile arzu edilen (ya da gereken) zamanda uyku uyuyamama ve uyku ve/veya uyanıklık periyotlarında bozulmadır. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları ve vardiyalı çalışma bozukluğu sıklıkla uyku paternlerinin bozulmasına, bunların bir sonucu olarak da gündüz uyanıklığında azalma, gece uykusunu sürdürememe gibi sorunlara yol açar (Czeisler ve ark., 2007; Abbott ve ark., 2015; Pavlova, 2017; Ak, 2018).

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu, erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, 24 saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, *'jet lag'* bozukluğu, vardiyalı çalışma bozukluğu bu grup içerisinde yer almaktadır. Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda, arzu edilen ve uygun olan zamanlarda uykuya dalamama durumunun kronik hale gelmesi söz konusudur. Hasta uykuya dalamamaktan, erken uyanamamaktan ve bu nedenle günlük işlevlerinin aksadığından yakınır. Uykusunun başlangıç ve sonlanma saatlerini arzu edilen şekle getirmeye çalıştığında, yetersiz uyku ve buna bağlı fonksiyonel kayıplar ortaya çıkar. Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda, uyku ve uyanıklık saatleri sabit değildir. Neredeyse her gün bir önceki günden 1-2 saat daha geç uyuyup, daha geç uyanırlar. Olası neden günlük uyku-uyanıklık döngüsünün 24 saatten uzun olmasıdır. Melatonin ritminin yokluğu veya gecikmesi ile tanı konulur (Sack ve ark. 2007; Abbott ve ark., 2015; AASM, 2014).

'Jet lag' bozukluğunda, endojen sirkadiyen döngüyle çevresel koşullar arasında uyumsuzluk ortaya çıkar. Endojen döngü yolculuğa başlanan yerdeki ritmini sürdürür. En sık ve en ağır şekli sıklıkla yaşlılıkta görülür. İnsomni, gün içi uykululuk ve performans düşüklüğü oluşur; ayrıca gastrointestinal semptomlar gelişebilir. Semptomlar batıdan doğuya uçuşlarda, doğudan batıya uçuşlara oranla daha belirgindir. Vardiyalı çalışma bozukluğunda, olağan uyku saatlerinde meslek gereği uyanık kalınması sonucunda insomni, aşırı uykululuk ve performans düşüklüğü görülür. Gece ya da değişken saatlerde gece çalışanlar ve icap usulü çalışanlarda vardiyalı çalışma sürdükçe yakınmalar da sürer. Uykuya dalma ya da sürdürme güçlüğü, dinlendirici olmayan uyku ya da çalışma saatlerinde uykululuk söz konusudur (Sack ve ark., 2007; Abbott ve ark., 2015; AASM, 2014).

Vardiyalı çalışanlarda gündüz çalışanlara göre toplam uyku süresi 1-4 saat kadar daha kısadır. Uykuya dalma ya da sürdürme güçlüğü, dinlendirici olmayan uyku ya da çalışma saatlerinde uykululuk gibi yakınmalara neden olur. Sonuç olarak bu çalışma tarzı uykusuzluğa ve gündüz aşırı uykululuğa yol açmaktadır. Tanı yöntemleri arasında uyku günlüğü, aktigraf, sirkadiyen faz belirteçleri (melatonin düzeyleri ve vücut ısısı ölçümleri/takibi) yer alır; polisomnografi sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarına neden olabilecek diğer uyku bozukluklarının dışlanması için yapılması önerilen bir incelemedir (Abbott ve ark., 2015; AASM, 2014; Sack ve ark., 2007; Ak, 2018).

Yetersiz Uyku Sendromu

Gündüz aşırı uykululuğun muhtemelen en sık rastlanan sebebi uyku yoksunluğudur. Normal sağlıklı kişilerde bile hafif bir uyku yoksunluğundan sonra semptomlar meydana gelebilir. Sağlıklı kişilerin uykusunu ard arda 14 gün boyunca gecede altı saat ile sınırlayan çalışmalar, nörobiyolojik fonksiyonların ciddi bir kümülatif bozulmasını göstermiştir (Van Dongen ve ark., 2004). Sadece tek bir gecelik uyku yoksunluğundan sonra bile uyku yoksunluğu semptomları meydana gelebilir (Van Dongen ve ark., 2004; Pagel, 2007). Paradoks olarak, kronik insomni türlerinin birçoğu (birincil insomni, psikofizyolojik insomni ve paradoksal insomni dâhil olmak üzere) gündüz aşırı uykululuktan çok gündüzleri aşırı uyarılma (hyperarousal) ile birliktedir. İnsomnili bir hastada gündüz aşırı uykululuğun bulunması uyku ile ilişkili solunum bozuklukları veya afektif bozukluk gibi eşlik eden bir hastalığı düşündürür (Pagel, 2007; Malhotra, 2020).

Psikiyatrik Nedenler

Gündüz aşırı uykululuk genellikle atipik depresyon ve diğer duygu durum bozuklukları ile ilişkili olarak görülür. Mevsimsel depresif bozuklukta ve bipolar bozukluğun depresyon döneminde insomniye göre aşırı uykululuk yakınması daha sıktır. Hastalar, sıklıkla uykularının dinlendirici olmadığından ve sürekli yorgunluk halinden yakınırlar. Majör depresyonda aşırı uykululuk tablosu depresif belirtilerde azalmaya karşın devam edebilir. Bu durum da depresyonun tekrarlanma riskini arttırır (Buysse ve ark., 2006).

Aşırı noktürnal uyku, gündüz aşırı uykululuk ve aşırı uyuklama (napping) problemleri ilaç kullanımıyla, madde suistimaliyle veya bilinen başka bir tıbbi durum ile açıklanamadığı zaman psikiyatrik bozukluklarla (örneğin depresyon, anksiyete ve somatik semptom bozukluğu ve ilgili durumlar gibi) ilişkili olabilir (AASM, 2014).

Depresif hastalarda uyku sorunlarının genç yaşlarda yetersiz uykuya, ileri yaşlarda ise kronik hastalıklar ve genel tıbbi duruma bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle genç yaşta uykuya dalma, yaşlılarda ise uykuyu sürdürme güçlüğü sıktır (Bixler ve ark., 2005). Uyku düzensizlikleri majör depresif bozukluğun tipik özelliklerinden olsa da, böyle belirtiler gündüz aşırı uykululuk döneminden önce ortaya çıkabilir ya da tedavi sonrası rezidüel belirti olarak tespit edilebilir (Gulec ve ark., 2012). Depresyonda gece uyanma sıklığının artması uyku bütünlüğünün bozulmasına ve gündüz aşırı uykululuğa yol açabilmektedir. Bunun nedeni uyku yapısındaki değişikliklerdir. Depresyonu olan kişilerin uyku ve REM uyku latansı uzamış, yavaş dalga uykusu azalmıştır (Palagini ve ark., 2013). Bu da dinlendirici olmayan uyku anlamına gelmektedir. Yine depresyonda gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu tipine benzer sirkadiyen kayma olması ya da depresyonun belirtilerine bağlı uyku hijyeninin davranışsal bozulması da sağlıklı uykunun

bozulmasına ve gündüz aşırı uykululuğa yol açabilmektedir (Zee ve ark., 2013; Vgontzas ve ark., 2000).

İlaçlar ve Madde Kötüye Kullanımı

Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi birçok faktörü ve sistemi ilgilendiren kompleks bir süreçtir. Uykunun düzenlenmesi için gerekli veya yeterli olduğu tanımlanan tek bir kimyasal nörotransmiterin bulunmamasına rağmen, klinik olarak sedatif veya hipnotik etkileri bulunan ilaçların çoğu uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinden sorumlu tutulan dopamin, epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, serotonin, histamin, glutamat, γ-amino butirik asit ve adenozin gibi santral nörotransmiterlerden birini veya birden fazlasını etkiler (Pagel, 2006; Pagel 2009).

Yaygın kullanılan antihipertansif ilaçlar arasında, yorgunluk, fatig ve gündüz aşırı uykululuk sıklıkla propranolol gibi beta-blokörlerle ilişkilidir ama sedasyon aynı zamanda alfa-2 agonistlerden klonidin ve metildopa için en yaygın rastlanan yan etkidir. Sedasyon ayrıca nöbet önleyici veya antipsikotik ilaç alan hastalar tarafından da yaygın olarak bildirilmektedir. Suistimal edilen maddelerden marihuananın ciddi sedatif etkileri vardır. Amfetamin veya kokain gibi uyarıcıları suistimal eden ergenler ilaçla tetiklenen uzun uyanıklık epizotlarından sonra sürekli gündüz sedasyonu yaşayabilirler. Sedasyon, benzodiazepinler, benzodiazepin olmayan hipnotikler, opioidler, barbitüratlar, nöbet önleyici ilaçlar, antipsikotikler, antikolinerjikler ve bazı antidepresan ve antihistaminiklerin yaygın bir yan etkisidir (Roehrs ve ark., 2002; Pagel, 2007; Pagel 2009; Sateia ve ark., 2000; Verster ve ark., 2005; Verster ve ark., 2004).

Alkol, uykuya dalma ve uykuyu kolaylaştırma amacıyla en sık kullanılan güçlü bir somnojendir. Etanol, sedatif etkileri bulunan en yaygın kullanılan ajandır (Sateia ve ark., 2000). Alkolik olmayan sosyal içicilerde, akut alkol kullanımı gecenin ilk yarısında uyku latansını kısaltır, NREM uykusunun kalitesini ve miktarını arttırır (Johnson ve ark., 1998; Roehrs ve ark., 2012; Roehrs ve ark., 2001). Ancak gecenin ikinci yarısında uykuda bozulmalara yol açar. Alkoliklerde ise kullanım sonrasında ve/veya ara dönemde, insomni, uyku yapısında bozulma ve gündüz aşırı uykululuğa açar (Colrain ve ark., 2009; Brower ve ark., 2010). Ayrıca yoğun alkol alımı ve alkol çekilmesinin de uyku homeostazını bozarak uykuda kesintiye yol açtığı anlaşılmıştır (Brower ve ark., 2011; Sharma ve ark., 2014; Sharma ve ark., 2014; Thakkar ve ark., 2014; Armitage ve ark., 2012).

Madde kullanımı ve madde çekilmesinin en yaygın sonuçlarından biri uyku bozukluklarıdır. Kötüye kullanılan maddeler, uyku-uyanıklık sistemini düzenleyen nörotransmiter sistemleri de dâhil olmak üzere uyku fizyolojisini etkiler. Bu etkenlerin zehirlenmesi ve çekilmesi sırasında uyku latansını uzatma, uyku kalitesini azaltma ve yavaş dalga uykusunun oranını azaltma gibi semptomlarla gündüz aşırı uykululuğuna yol açabileceği düşünülmektedir (Conroy ve ark., 2014). Opioid türü maddelerin tıbbi amaçlı ya da kötüye kullanımında santral apnelere ve düzensiz solunum paternine yol açabileceği de akılda tutulmalıdır (Walker ve 2007, Pagel, 2009).

Hipersomnolansın Santral Bozuklukları

Bu konu ile ilgili olarak Bölüm 25'de daha ayrıntılı bilgi verileceğinden, sadece klinik bulgularından ve kısaca fizyopatolojisinden bahsedilmiştir.

Narkolepsi

Narkolepsi nadir görülen, kronik seyirli, gündüz aşırı uyku hali, karşı konulamaz uyku atakları ve REM uykusu bozukluklarından kaynaklanan katapleksi, uyku paralizisi, hipnogojik ve hipnopompik halusinasyonlar ile karakterize uyku bozukluğudur. Hastalığın klasik belirti dörtlüsü, gündüz aşırı uykululuk, katapleksi, uyku paralizisi ve hipnogojik/hipnopompik varsanılardır (AASM, 2014). Narkolepsi, obstrüktif uyku apne sendromundan sonra en sık yeti kaybına neden olan gündüz aşırı uykululuk sebebidir (AASM, 2014; Scammell, 2015). Gündüz aşırı uykululuk, narkolepsi için genellikle ilk ve en belirgin belirtidir (Dauvilliers ve ark., 2001). Narkolepsi hastalarının yaklaşık %25-30'unda eşlik eden katapleksi (emosyonlarla ilişkili olarak ani ve geçici kas tonusu kaybı) vardır (Thorpy, 2006). Hastaların sadece %10'unda klasik narkolepsi dörtlüsünün tümü birlikte görülür. Bozulmuş gece uykuları, otomatik davranışlar, odaklanma güçlüğü ve bellek sorunları diğer sık görülen belirtilerdir (Morrish ve ark., 2004; Dauvilliers ve ark., 2001).

Uyanıklığın sürdürülememesi başlangıçta monoton ortamlarda görülürken hastalığın ilerlemesi ile okulda, iş yerinde, yemek yerken karşı konulamayan uyku atakları gelişir. Narkolepsi olgularının %80'i işyerinde uyuklarken, üçte ikisi araç kullanırken uyuklamaktadır. Kaza geçirme risklerinde ciddi artış söz konusudur. Yemek yerken, konuşurken, yürürken veya araç kullanırken dahi uyku atakları görülebilir. Uyku atakları, yer ve zamandan bağımsız olarak gün boyunca birçok kez tekrarlanabilir. Tipik olarak hastalar, uyku atağından sonra dinlenmiş ve tazelenmiş olarak uyanırlar. Bu özellik narkolepsiyi diğer hipersomnolansın santral bozukluklarından ayırt etmede önemlidir (Okun ve ark., 2002; Dantz ve ark., 1994).

Narkolepsinin patogenezinde lateral hipotalamustan salgılanan hipokretin A (hypocretin 1) ve hipokretin B (hypocretin 2) nöropeptitlerinin yokluğu veya azlığı narkolepsi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nöronların yokluğunda aşırı uyku hali ve katapleksi, hipnogojik ve hipnopompik halüsinasyonlar, uyku paralizisi gibi REM uykusu ile ilişkili fenomenler görülür (Sakurai ve ark., 1998; Bayer ve ark., 2001; Burgess ve ark., 2012; De Lecea ve ark., 1998; Yamanaka ve ark., 2002).

İdiopatik Hipersomni

En az üç aydır süregelen ve önüne geçilemeyen gündüz aşırı uykululuk yakınması temel belirtidir (Billiard ve ark., 2003). Uzamış gece uykusu, sabah uyanmada güçlük ve gündüz aşırı uykululuk hali en belirgin yakınmalardır. Gece uykuları tipik olarak uzun süreli ve kesintisizdir. Uzun gece uykusuna karşın sabah uyanma güçlüğü ve uyku mahmurluğu vardır. Uyku mahmurluğu birkaç saate kadar uzayabilir. Gündüz aşırı uykululuk durumu, gündüz bir saatten uzun süreli ve dinlendirici olmayan uyku epizodlarına neden olmaktadır. Hem gece uykuları hem de gündüz uyku epizotları dinlendirici ve tazeleyici değildir. Ne kadar uyunursa uyunsun gün içindeki uykululuk hali düzelmez. Bu açıdan da narkolepsiden farklıdır. Gün içindeki uyku hali belirgin ve süreklidir, fakat narkolepsideki uyku atakları gibi dayanılmaz değildir (Vernet ve ark., 2009).

Hastalar uyanma güçlüğüyle beraber sıklıkla uykuya dönme eğilimleri gösterirler. Uyandırılmaya karşı oldukça direnç gösterirler. Uyandıklarında yorgun, huzursuz ve konfüze durumdadırlar. Gün içerisinde mikro uykular otomatik davranışlarla birlikte oluşabilir. Belirtiler süreğendir ve hastalık süresince genellikle aynı şiddette devam eder. Katapleksi görülmezken, depresyon ve anksiyete bozukluğu sıktır. Hipnogojik halüsinasyonlar ve uyku paralizisi daha nadirdir. Hastaların %11'inde ilerleyen süreçlerde kendiliğinden düzelme olduğu bildirilmiştir (Billiard ve ark., 2003; Hungs, 2016; Vernet ve ark., 2009).

Kleine-Levin Sendromu

Kleine-Levin sendromu, tekrarlayan aşırı uykululuk dönemlerine bilişsel ve davranışsal bozuklukların eşlik ettiği nadir görülen bir hipersomnolansın santral bozukluğudur. Birbirini takip eden

hipersomnolans, hiperfaji ve hiperseksüalite üçlüsü ile tarif edilmektedir (Arnulf ve ark., 2008).

Sendrom ataklar halinde dönemsellik gösterir. Tipik bir atak ortalama 10 gün sürer. İlk atak sıklıkla bir enfeksiyon ya da alkol alımı ile tetiklenir. Ataklar yıllarca her 1-18 ayda bir tekrarlar (ortalama üç ay). Hastalar 16-20 saat uyuyabilir. Sadece yemek ve tuvalet için kalkarlar. Ancak inkontinans gözlenmemektedir. Hastaları uyandırmak mümkündür ancak uyumaları engellenirse sinirli olurlar. Ataklar sırasında uyanıkken bitkin, apatik, konfüze görünürler ve yavaş konuşurlar. Ataklar ani olarak başlar ve kendiliğinden sonlanır. Ataklar arası dönemde normal uyanıklık, bilişsel ve davranışsal durum ile tam remisyon hali bulunur (Arnulf ve ark., 2008). Hastalığın etiyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Hipotalamik-pitüiter kitlesi veya hasarı olan hastalarla aynı semptomları gösterdikleri için en olası etiyoloji birincil nöroendokrin hastalıklardır. Hipotalamusun uyku düzenleyici etkisinin, iştah ve seksüel davranışlarda önemli rol oynaması nedeni ile hipotalamik işlev bozukluğu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Dauvilliers ve ark., 2002; Mayer ve ark., 1998).

Diğer Nedenler

Gündüz aşırı uykululuk, beyindeki uyku-uyanıklık merkezini etkileyen bozukluklar, medikal ve fiziksel eşlik eden hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bunlar, metabolik ensefalopati (hepatik ensefalopati, kronik renal yetmezlik, adrenal ya da pankreas yetmezliği), kafa travması, inme, beyin tümörleri, ensefalit, sistemik enflamasyon (kronik enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, kanserler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), genetik bozukluklar, nörosarkoidoz ve nörodejeneratif hastalıklardır. Migren hastalarında ve hipotiroidide de gündüz aşırı uykululuk görülebilmektedir. Birincil hipersomnolansın santral bozuklukları ile ilişkili genetik bozukluklar arasında Niemann-Pick tip C ve Norrie hastalığı, Prader-Willi sendromu, miyotonik distrofi, Moebius sendromu, epileptik sendromlar ve frajil X sendromu yer almaktadır (Klobucnıkovâ ve ark., 2014; Arii ve ark., 2001; Kanbayashi ve ark., 2003; Kubota ve ark., 2002; Martinez-Rodriguez ve ark., 2003; Scammell ve ark., 2001; Vankova ve ark., 2003; Guilleminault ve ark., 2000).

Ayrıca fiziksel eşlik eden durumlar da gündüz aşırı uykululuk ile ilişkilidir. Kilo artışı özellikle obezite varlığının gündüz aşırı uykululuğu arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015). Obstrüktif uyku apne sendromu dışında astım gibi diğer solunum bozuklukları ve hatta gastroözofageal reflü de gece uykusunu bozabilir ve gündüz aşırı uykululuğa yol açabilir (Parsons ve ark., 2008; Fujiwara ve ark., 2013).

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Gündüz aşırı uykululuk, kişinin biyolojik ve kişilik yapısına, günlük yaşantısının yoruculuğuna veya depresyona bağlansa da ciddi hatta hayatı tehdit edecek komplikasyonlarla birlikte giden uyku hastalıklarının habercisi olabilen önemli bir semptomdur (Guilleminault ve ark., 2001; Malhotra, 2020).

Bazı hastalar ve yakınları tarafından "her an uykuya dalmaya hazır durumda olma" şeklinde tarif edilmekle birlikle, esas tanımı, uygun olmayan zaman ve ortamlarda uykunun bastırması ve uyumanın engellenememesidir. Gece uykusunun miktarına bağlı olmaksızın, uyku günün her saatinde ve her ortamda ortaya çıkabilmektedir. Gece uykusu uygunsuz olan hasta için ısrarlı bir şekilde artmış uykululuk varlığı tanısal olarak yardımcıdır. İyileşmiş uyku hijyeni ve uygun uyku süresine karşın hastanın halen patolojik bir uyku deneyimi varsa hastanın altta yatan birincil bir uyku bozukluğu ya da tıbbi hastalığı vardır (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015; Malhotra, 2020).

İnsomnide olduğu gibi, hastanın uykusunu etkileyebilecek etmenleri araştırmalıdır. Hastanın uyku ve günlük yaşam düzeni hakkında bilgi toplamalı, günümüz modern toplum yaşamında sık rastlanan kronik uyku yoksunluğu olasılığını göz ardı etmemelidir. Kronik uyku yoksunluğu olan kişiler de zamanla duruma bir miktar uyum sağladıklarından, aşırı uykululuğu daha az algılayabilirler. Hastaların bir bölümü, uykulu olmalarını geceleri yeteri kadar uyumadıklarına bağlarken, diğer bir bölümü de yakınmalarının gece uykusunun miktarıyla ilişkisi olmadığını belirtir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015; Malhotra, 2020).

Patolojik uykululuğu olan hastalar, uykululuklarının derecelendirilmesini ya az bildirirler ya da abartabilirler. Hafif uykululuk örneğin kitap okurken ve sakin bir şekilde otururken gelebilir. Bu bireyin yaşamını çok olumsuz etkilemeyebilir. Orta derece uykululuğu olan olgular sıklıkla arabada yolcu iken ve uzun süreli bir konferansı dinlerkenki gibi rahat pozisyonlarda uykululuğu hissederler. Ancak orta derece uykululuktan ağır uykululuğa doğru uyku hali, araba kullanma, başka birisiyle konuşurken ve başka birisiyle oturma gibi çok aktif pozisyonlarda bile gözlenir. Ağır uykululukta uyanık kalmak gereken zamanlarda gelen uyku atakları ile zorlaşır. Birey uykuya gitmeye direnemez. Çok ağır patolojik uykululuk da, birey yemek yerken, ayaktayken, bir sohbetin ortasında ve duş alma gibi durumlarda aniden uykuya dalar (Vaughn ve ark., 2011; Jones, 1991).

Gece uykusu süresinin genellikle kısa olduğu, ancak hafta sonları ve izin günlerinde daha uzun süre uyuduğu, tatillerde uykululuk yakınmasının hafiflediği bilgisi alınan kişilerde tanı, büyük olasılıkla yetersiz uyku sendromudur (Vaughn ve ark., 2011; Jones, 1991). Hastanın uyuduğu ortamdaki gürültü ısı, ışık durumu, odanın boyutları, havalanması, yatağın kalitesi veya ortamının sık sık değişmesi gibi öğeler ise çevresel nedenlere bağlı uyku bozukluğu tanısı için fikir verebilir (Vaughn ve ark., 2011; Jones, 1991).

Gece uykusunun bölünmesi ve kalitesinin bozulması, obstrüktif uyku apne sendromu, narkolepsi, periyodik ekstremite hareket bozuklukları gibi uyku hastalıkları nedeniyle olabilir. Doğru tanı konulması açısından hastayı değerlendirirken obstrüktif uyku apne sendromu gibi yaygın uyku bozukluklarını olduğu kadar narkolepsi gibi daha nadir bozuklukları taramak da önemlidir (Chesson ve ark., 1997; AASM, 2014).

Yoğun uykululuğu olan bireyler, uyku sırasında solunumsal problemler açısından çok dikkatli sorgulanmalıdır. Üst hava yolu direnç sendromu da göz önünde bulundurulması gereken uyku bozukluklarındandır. Ciddi bir oksijen desatürasyonu olmasa bile hafif obstrüktif olaylarla uyku bölünebilir ve bunun sonucunda uyku fragmantasyonu/bölünmesi ve gündüz aşırı uykululukmeydana gelebilir. Devamlı gürültülü horlaması olan uykulu bireyde uyunulan her pozisyonda horlama varlığı, özellikle obstrüktif uyku apne sendromu varlığına işaret eder. Bireyin yatak arkadaşı, nefes tutma, boğulma sesi ya da apneyi gözlerse bu bulgular obstrüktif uyku apne sendromu varlığını çok güçlü olarak destekler. Bu semptomlar, uyku sırasında solunum fonksiyonlarını saptamak için gece boyu polisomnografi kaydını gerekli kılar (Chesson ve ark., 1997; AASM, 2014).

Uyku öyküsü bireyin işi, sosyal yaşamı ve sirkadiyen ritimde sapmaları sorgulayan soruları da içermelidir. "Değerlendirilen birey vardiya çalışması yapıyor mu? Kolej öğrencisi mi? Tıbbi ya da askeri personel gibi uygunsuz ve düzensiz uyku programı olan bireylerden mi?" soruları sorulmalıdır. Çalışma saatleri geç saatler olan hastada ya gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ya da uygunsuz gece uykusu gözlenecektir. Pilotlar ve uçakta çalışanlar gibi çoklu zaman dilimlerinde seyahat edenlerde *'jet lag'* bozukluğu ve diğer sirkadiyen ritim problemleri gelişme riski yüksektir. Vardiyalı çalışanlarda özellikle de vardiya koşulları sık değişiyorsa, gece uykusu uygunsuz olacağından, hasta için ısrarlı bir şekilde

artmış uykululuk varlığı tanısal olarak yardımcıdır (Jones, 1991; Malhotra, 2020).

Daha seyrek görülen bir hastalık olarak narkolepsi de gündüz aşırı uykululuktan sorumlu olabilir. Narkolepsisi olan hastalar gece normal uyku uyumalarına karşın kronik gündüz aşırı uykululuktan söz ederler. Narkolepsi genellikle orta ve ağır düzeyde uykululukla birlikte olup, bu uykululuk, gün boyu uykululuk temelinde kontrol edilemeyen uyku atakları ile karakterizedir. Olası narkolepsi açısından araştırma yaparken uyku paralizisi, uyku ile ilişkili halüsinasyonlar ve katapleksi gibi anahtar klinik bulgular hakkında sorular sormak önemlidir. Uyku paralizisi ve uykuyla ilişkili halüsinasyonlar özgün değildir ve çeşitli uyku bozukluklarında ve hatta sağlıklı kişilerde de görülebilir. Katapleksi narkolepsi açısından karakteristiktir ve çoğunluğu olumlu duygular olan emosyonel faktörlerler (tipik olarak gülme, ani bir şaka, komik bir fıkra, öfke, korku) ile tetiklenen kısa süreli, geçici kas güçsüzlüğü epizotlarından (dizlerde bükülme, boyun veya çene kaslarının gevşemesiyle başın veya çenenin aşağıya düşmesi, hatta tüm vücut kaslarında tonus kaybıyla yere yığılma) oluşmaktadır. Bu durum az sayıda birkaç kası (yüz, bacak veya boyun kaslarını) etkileyebilir ya da hastanın çok sayıda kas grubunu kontrol edememesi sonucunda yere düşmesine yol açabilir. Narkolepsili bireylerin sıklıkla gece parçalanmış uyku deneyimleri vardır. Narkolepsi hastasına uyku atağı sırasında uyuma fırsatı verilirse bir saatten bir kaç saate kadar, bir sonraki yoğun uyku atağına kadar, zindeleşmiş hisseder. Narkolepsili hastalar, obstrüktif uyku apne sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve diğer uyku hastalıklarının da beraber olma olasılığından uzaklaşamaz (AASM, 2014; Okun ve ark., 2002; Dantz ve ark., 1994; Aldrich, 1999).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı genellikle uykuda periyodik ekstremite hareketleri ile birliktedir ama bu hareketler özellikle yaşlılarda ve metabolik hastalıkları olanlarda oldukça yaygındır. Bazen uykuda periyodik ekstremite hareketleri huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olmadan da gündüz aşırı uykululuğa sebep olabilmektedir (Kothare ve ark., 2008; Guilleminault ve ark., 2001; Malhotra 2020).

Hastalar depresif ruh durumu, aktivitelere ilginin ve aktivitelerden zevk almanın azalması, iştah veya kilo değişiklikleri, psikomotor rötardasyon veya ajitasyon, düşük enerji, düşük konsantrasyon, değersizlik ve suçluluk fikirleri ve tekrarlayıcı ölüm veya intihar düşünceleri ile ilgili sorular sorularak depresyon taramasından geçirilmelidir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015; Sforza ve ark., 2002; Angarita ve ark., 2016).

Ek öykü gastrointestinal reflü, ağrı ve solunumsal sorunları düşündürecek semptomlar ve gündüz aşırı uykululuk ile sonuçlanabilen gece uyku bozukluklarına yol açan alerji veya astım öyküsünü değerlendirmelidir (Parsons ve ark., 2008; Fujiwara ve ark., 2013; Kothare ve ark., 2008; Verster ve ark., 2004).

Özel bir nokta ise, yapısal beyin lezyonları olan bireylerde uykululuk olabilir. Obstrüktif hidrosefalide, subdural hematom ya da yaygın epidural hematom gibi kanaması olan hastalar başağrısından yakınır ya da fokal nörolojik bulgu belirginleşir. Uykululuğun yanı sıra epileptik nöbetler de birlikte görülebilir. Epileptik nöbetler kısmi kompleks, konvülsiyonsuz ya da konvülsiyon olmayan status epileptikusda gözlenen bilinç durumunun değişimi uykuya eğilim ile birlikte olabilir. EEG ya da gece boyu alınan EEG/video kaydı nöbeti ayırt etme ve karakterize etmede yardımcı olabilir (Sateia ve ark., 2000; Guilleminault ve ark., 2001; Malhotra, 2020).

İlaç bağımlılığı ve çok fazla alkol alım öyküsünün varlığı önemlidir. Bazı olgularda idrarda ilaç varlığını araştırma, uykululuk nedeni olarak hastanın yasak ilaç alımını göstermek için gerekli olabilir (Angarita ve ark., 2016).

Sadece ataklar halinde gelen gündüz aşırı uykululuk yakınması olan hastalarda Kleine-Levin sendromu ve menstrüasyonla ilişkili hipersomni akla gelmelidir. Bu hastalar ataklar arası tamamen normaldir (Sateia, 2014; Malhotra, 2020).

Gündüz aşırı uykululuk yakınması ile başvuran ve yukarıda anlatılan hastalıkların eşliğinde tanı algoritması ve ayırıcı tanı açısından değerlendirilmesi Şekil 4'de özetlenmiştir.

GÜNDÜZ AŞIRI UYANIKLILIĞIN YAŞAM KALİTESİNE OLAN ETKİLERİ

Gündüz aşırı uykululuk, hiperaktivite, dikkatsizlik, huzursuzluk, kötü davranışlar, sinirlilik, depresif ruh hali, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık ve/veya yorgunluk (fatig) belirtileri ile çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Yorgunluk her ne kadar klinisyenin etiyolojinin bir uyku bozukluğu ile ilgili olmayabileceğini düşünmesine yol açabilse de uyku bozukluğu bulunan hastaların çoğu uykusuzluktan daha çok yorgunluğu bildirebilmekte veya "yorgunluktan" ya da "enerjisizlikten" şikâyet edebilmektedir. Hastalar, çeşitli aktiviteler esnasında veya gün içinde uygun olmayan zamanlarda uyuyakaldıklarını bildirdiklerinde bu durum daha çok bir uyku bozukluğuna işaret eder. Yorgunluğa sebep olan bozukluklar için hastalar tipik olarak, enerjisizlikten veya düşük motivasyondan dolayı aktiviteleri gerçekleştirmek istemediklerini bildirirler (Chervin, 2000).

Gündüz aşırı uykululuk, okulda, işte veya güvenliğin hayati önem taşıdığı araç kullanma gibi aktiviteler esnasında performans düşüklüğüne yol açabilir. Her 25 erişkin sürücüden biri, son bir ay içinde araç kullanırken uyuyakaldığını bildirmektedir (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2013).

Sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalar, uyku bölünmesinin algı ve iş performansı üzerine potansiyel etkilerini desteklemektedir. Örneğin stajyer doktorların sık 24 saatlik değişimlerle çalıştıklarında, daha kısa değişimlere göre daha fazla ciddi tanısal hata yaptıkları gösterilmiştir (Figueiro ve ark., 2011). Düşük mesleki performans ile de ilişkilendirilmiştir (Grunstein ve ark., 2007; Chen ve ark., 2008).

Gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili düşük kognitif fonksiyon işe girişi veya işe devam etmeyi de olumsuz yönde etkileyebilir, çünkü gündüz aşırı uykululuğu olan kişiler yanlışlıkla tembel veya motivasyonsuz olarak algılanabilmektedir (Chen ve ark., 2008).

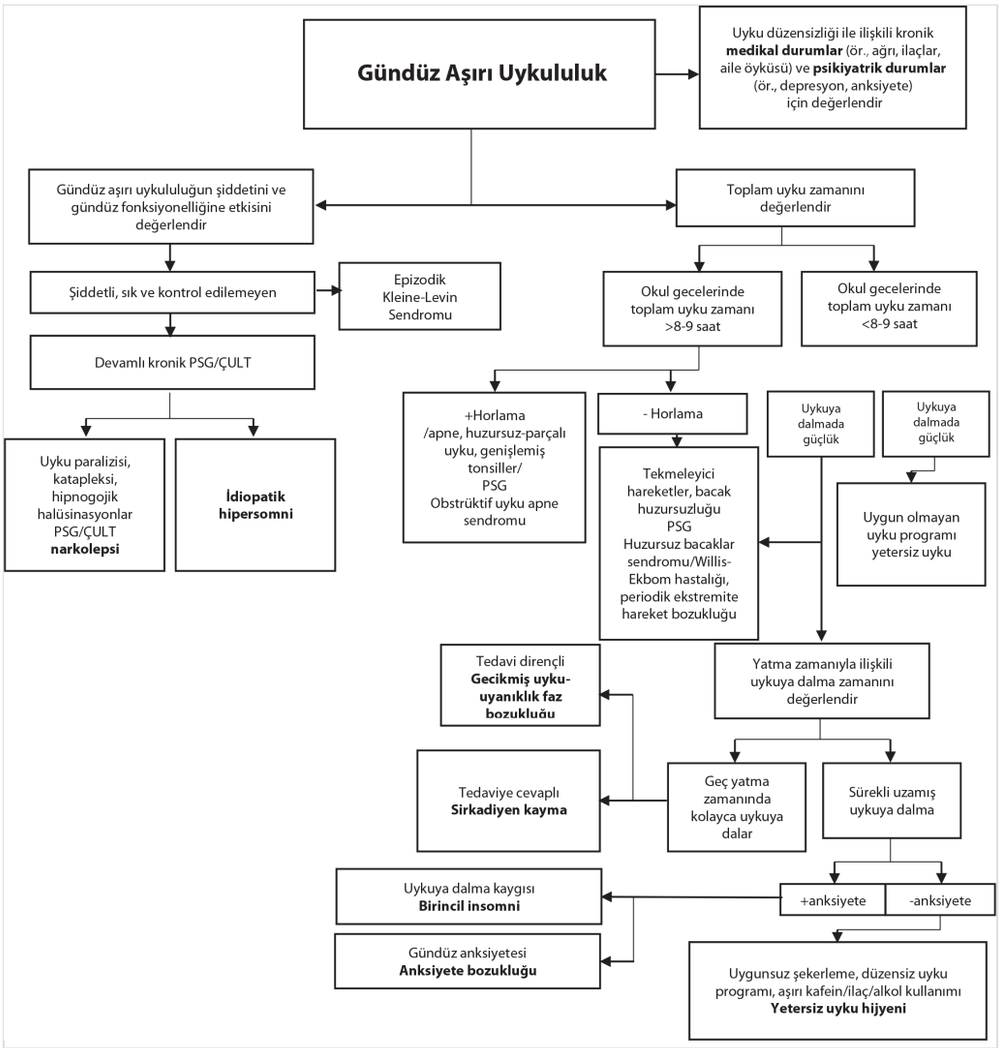
Çocuklarda ve adölesanlarda ise huzursuzluk, duygusal dengesizlik, anormal davranışlar, dikkat azlığı hiperaktivite bozukluğu semptomları ve öğrenme güçlüğü ile karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı gündüz aşırı uykululuğu olan çoçuklar sıklıkla sosyal olarak dışlanırlar. Ayrıca diğer öğrencilerle karşılaştırıldığında daha düşük akademik performans, artan sıklıkta okula geç kalma ve daha düşük mezuniyet oranları da vardır (Pagel ve ark., 2007).

Gündüz aşırı uykululuk önemli bir hastalık bulgusu olmakla birlikte ayrıca kamu güvenliğini etkileyebilecek kişisel ve mesleki tehlikelerle de ilişkilidir (Drake ve ark., 2010; Garbarino ve ark. 2016; Pack ve ark., 1995). Bu durum, sadece yaşam kalitesini bozmakla kalmayıp, aynı zamanda iş yerindeki performansı ve güvenli araç kullanmayı da etkiler; gündüz aşırı uykululuk trafik kazalarının %20'sinden sorumlu olabilmektedir (Horne ve ark., 1995). İş kazalarının yarısının ve ev içindeki kazaların dörtte birinin sebebinin hipersomnolans olması nedeniyle can ve mal kaybına yol açabilen bu klinik durumun önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Guilleminault ve ark., 2001). Tüm bu durumlara rağmen gündüz aşırı uykululuğa sebep olan uyku bozuklukları tanı konmamış ve tedavi edilmemiş durumda kalmaktadır (Young ve ark., 1997). Ayrıca gündüz aşırı uykululuk, tıbbi sonuçlar çalışması Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36) sağlık anketinin bütün alanlarında

bozulmalar da dâhil olmak üzere standardize edilmiş çeşitli ölçümlerde sağlık durumunun kötü olması ile bağlantılandırılmıştır (Sforza ve ark., 2002).

MEDİKAL VE YASAL KONULAR

Araç kullanmayı etkileyebilecek gündüz aşırı uykululuğun bildirimi ile ilgili yasal düzenlemeler ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Hastanın genel güvensiz araç kullanma riski ile ilgili bir klinik değerlendirme yapmak ve sürücü önerilerini ve uyarılarını belgelendirmek, gündüz aşırı uykululuğu olan hastaları (ya da araç kullanmayı etkileyebilecek ilaç kullanan hastaları) tedavi eden hekimin sorumluluğudur. Hekim, tedaviye uyum sağlamayan özellikle pilot, kamyon ve otobüs şoförü gibi yüksek riskli kişileri ve yakın zamanda uykusuzlukla ilgili olay geçirme öyküsü olan kişileri bildirmelidir (Boehlecke, 2007). Şiddetli yakınması olan hastalara, ileri tetkikleri beklerken araç veya iş makinesi kullanmak gibi herhangi riskli bir aktiviteyi gerçekleştirmemeleri önerisinde bulunulmalıdır. (British Thoracic Society, 2018). Pilotluk ve profesyonel sürücülük (taksi şöförleri, kamyon sürücüleri vb) gibi mesleklerde, havada ve karada can güvenliğinin sağlanması için, uyku bozukluklarının tanısı ve tedavisi ile ilgili özgün düzenlemeler ve mevzuatın düzenlenmesi gerekmektedir (Gurubhagavatula ve ark., 2017; Pagel, 2009).



Şekil 4. Ayırıcı tanı açısından değerlendirme ve tanı algoritması (Gandhi ve ark., 2020; Pagel, 2009).

ÖZET VE ÖNERİLER

Gündüz aşırı uykululuk günün majör uyanıklık epizotları esnasında uyanıklığın ve dikkatliliğin sürdürülememesi olarak tanımlanır. Öznel fiziksel veya mental enerji yokluğu şeklinde tanımlanan yorgunluktan (fatig) ayırt edilmelidir.

Gündüz aşırı uykululuğunun sebepleri çok fazla olup ve en az 4 büyük kategoride incelenmektedir. Ki bunlar yetersiz uyku, uyku bozuklukları, tıbbi ve psikiyatrik durumlar ve ilaç tedavileridir.

- Yetersiz uyku kendi kendine dayatılabilir veya iş ve diğer harici yükümlülüklerin bir sonucu olabilir.
- Gündüz aşırı uykululuğa neden olan uyku bozuklukları, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (obstrüktif uyku apne sendromu gibi), sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarını ve narkolepsi gibi hipersomnolansın santral bozukluklarını içerir.
- Nörolojik, psikiyatrik ve tıbbi durumlar (kronik ağrı gibi) uyku bozukluğuyla veya ilaç yan etkileri ile açıklanamayan hipersomnolans ile ilişkili olabilir.

- Gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili yaygın kullanılan ilaçlar benzodiazepinler, benzodiazepin olmayan sedatifler, antihistaminikler, opioid analjezikler, nöbet önleyici ilaçlar ve antipsikotikleri içermektedir.

Gündüz aşırı uykululuğu olan bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli araç detaylı bir uyku öyküsünü içeren, altta yatan uyku bozukluğu ile ilgili ipuçlarına bakan veya yetersiz uyku için bir açıklama getirmeye çalışan öyküdür. Epworth uykululuk skalası tanısal olmayan ama klinik pratikte faydalı olabilen standardize edilmiş öznel bir uykululuk ölçümüdür. Uyku laboratuvarında ek nesnel testler de yararlı olabilir.

Klinisyen obstrüktif uyku apne sendromu, diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, narkolepsi, diğer hipersomnolansın santral bozuklukları, uyku esnasındaki nöbetler veya açıklanamayan insomniden şüphe ettiği zaman polisomnografi ile inceleme yapmalıdır.

Hastanın öyküsü ve fizik muayenesi test öncesinde yüksek oranda orta veya şiddetli obstrüktif uyku apne sendromu olasılığını düşündürdüğü zaman evde uyku testi, uyku laboratuvarındaki polisomnografiye uygun bir alternatif olarak yapılabilir.

Çoklu uyku latans testi veya uyanıklığı sürdürebilme testi, narkolepsi veya diğer hipersomnolansın santral bozuklukları için klinik şüphe devam ediyorsa veya gündüz aşırı uykululuğun nesnel bir değerlendirmesi istendiği zaman endikedir ve polisomnografiden hemen sonra gerçekleştirilmelidir.

Gündüz aşırı uykululuğunun altta yatan sebebi ne olursa olsun, araç kullanma güvenliği ve diğer aktivitelerle ilgili önemli sorunlara neden olur. Bu açıdan da özellikle dikkat edilmelidir (Malhotra 2020; Gandhi 2020; Murray 2016).

KAYNAKLAR

- *Abbott SM, Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm sleep-wake disorders. Psychiatr Clin North Am. 2015;38:805-823.*
- *Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin geçerliği ve güvenirliği. Turk Psikiyatri Dergisi. 1999;10:261-268.*
- *Ak KA Sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında aşırı uykululuk Journal of Turkish Sleep Medicine 2018:5(4):82-83*
- *Aldrich MS. Narcolepsy and related disorders. Medicine. Oxford University Press; Net, 1999;152-174.*
- *Alexandre C, Andermann ML, Scammell TE. Control of arousal by the orexin neurons. Curr Opin Neurobiol. 2013;23:752-759.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2005;51-55.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Ill. American Academy of Sleep Medicine, 2005.*
- *American Academy of Sleep Medicine. Two week sleep diary. yoursleep.aasmnet.org/pdf/sleepdiary.pdf. (son erişim tarihi Haziran 2020).*
- *Andlauer O, Moore H, Jouhier L, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. JAMA Neurol. 2013;70(7):891-902.*
- *Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. Addic Sci Clin Pract. 2016;11(1):9.*
- *Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Ono J, Nishino S, Kohno Y. A hypersomnolent girl with decreased CSF hypocretin level after removal of a hypothalamic tumor. Neurology. 2001;56:1775-1776.*
- *Armitage R, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Brower KJ. Effects of a 3-hour sleep delay on sleep homeostasis in alcohol dependent adults. Sleep. 2012;35:273-278.*
- *Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin Syndrome: a systematic study of 108 patients. Ann Neurol. 2008;63:482-492.*
- *Arzi L, Shreter R, El-Ad B, Peled R, Pillar G. Fortyversus 20-minute trials of the maintenance of wakefulness test regimen for licensing of drivers. J Clin Sleep Med. 2009;5(1):57-62.*
- *Auger RR, Varghese R, Silber MH, Slocumb NL. Total sleep time obtained from actigraphy versus sleep logs in an academic sleep center and impact on further sleep testing. Nat Sci Sleep. 2013;5:125-131.*
- *Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, et al. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2004;27:305.*
- *Barateau L, Lopez R, Franchi JAM, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, hypersomnia, and mood disorders. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(2):13.*
- *Bassetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. Brain. 1997;120:1423-1435.*
- *Bayer L, Eggermann E, Serafin M, et al. Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. Eur J Neurosci. 2001;14:1571-1575.*
- *Benedetto L, Chase MH, Torterolo P. GABAergic processes within the median preoptic nucleus promote NREM sleep. Behav Brain Res. 2012;232:60-65.*
- *Bhat S, Chokroverty S. Hypersomnia in neurodegenerative diseases. Sleep Med Clin. 2017;12(3):443-460.*
- *Billiard M, Besset A. Idiopathic hypersomnia. In: Sleep: physiology, investigations, and medicine. 1st edi. Billiard M (ed). Newyork; Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003;429-435.*
- *Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. J Clin Endoc Met. 2005;90:4510-4515.*
- *Bodkin CL, Manchanda S. Office evaluation of the "tired" or "sleepy" patient. Semin Neurol. 2011;31:42.*
- *Boehlecke BA. Medicolegal aspects of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. In: Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. Pagel JF, Pandi-Perumal SR (eds). Totowa, NJ; Humana Press, 2007:155-160.*
- *Bonnet MH, Arand DL. Impact of motivation on Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test measurements. J Clin Sleep Med. 2005;1:386-390.*
- *Bradshaw DA, Yanagi MA, Pak ES, Peery TS, Ruff GA. Nightlysleep duration in the 2-week period preceding multiple sleep latency testing. J Clin Sleep Med. 2007;3(6):613-619.*
- *British Thoracic Society. Position statement on driving and obstructive sleep apnoea (OSA), 2018.*
- *Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R. Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. Eur Arch Psych Clin Neurosci. 2011;261:559-566.*
- *Brower KJ, Perron BE. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. Med Hypotheses. 2010;74:928-933.*
- *Brown J, Makker HK. An approach to excessive daytime sleepiness in adults. The BMJ. 2020;368, m1047.*
- *Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. J Neurosci. 2012;32(36):12305-12311.*
- *Buysse DJ, Germain A, Nofzinger EA Kupfer D. Mood disorders and sleep. In: The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders. 1st ed. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF (eds). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2006;717-737.*
- *Buysse DJ. Drugs affecting sleep, sleepiness, and performance. In: Sleep, Sleepiness, and Performance. Monk TH (ed). Chichester: Wiley, 1991;4-31.*
- *Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. Sleep. 2012; 35:287.*
- *Carter ME, Brill J, Bonnavion P, Huguenard JR, Huerta R, de Lecea L. Mechanism for Hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:E2635-E2644.*
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Drowsy driving—19 states and the District of Columbia, 2009–2010. MMWR Morb*

tal Wkly Rep. 2013;61(51–52):1033-1037.
- *Chen I, Vorona R, Chiu R, Ware JC. A survey of subjective sleepiness and consequences in attending physicians. Behav Sleep Med. 2008;6(1):1-15.*
- *Chervin RD. Approach to the patient with excessive daytime sleepiness. UpToDate. fromhttps:// www.uptodate.com /contents/approach-to-the-patient-with-excessive-daytime-sleepiness (son erişim tarihi Şubat 2021).*
- *Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest. 2000;118(2):372-379.*
- *Chervin RD. Use of clinical tools and tests in sleep medicine. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Elsevier Saunders, St Louis, 2011;666.*
- *Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. Sleep. 1997;20:423-487.*
- *Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate metaanalysis. Sleep Med Rev. 2017;36:57-70.*
- *Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest. 2016;149:631-638.*
- *Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. Br J Anaesth. 2012;108(5):768-775.*
- *Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. Sleep Med Rev. 2007; 11:277-293.*
- *Colrain IM, Turlington S, Baker FC. Impact of alcoholism on sleep archıtecture and EEG power spectra in men and women. Sleep. 2009;32:1341-1352.*
- *Conroy DA, Arnedt JT. Sleep and substance use disorders: an update. Curr Psychiatry Rep. 2014;16:1-9.*
- *Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2007;72:579-597.*
- *Dahlqvist J, Dahlqvist A, Marklund M, Berggren D, Stenlund H, Franklin KA. Physical findings in the upper airways related to obstructive sleep apnea in men and women. Acta Otolaryngol 2007;127(6):623-630.*
- *Dantz B, Edgar DM, Dement WC. Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994;90:24-35.*
- *Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R, et al. Absence of y-aminobutyric acid-a receptor potentiation in Central hypersomnolence disorders. Ann Neurol. 2016,80:259.*
- *Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses Neurology. 2002;59:1739-1745.*
- *Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. Neurology. 2001;57(11): 2029-2033.*
- *De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins. Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:322-327.*
- *Dolsen MR, Asarmow LD, Harvey AG. Insomnia as a transdiagnostic in psychiatric disorders. Curr psychiatric Rep. 2014;16(9):471.*
- *Drake C, Roehrs T, Breslau N, et al. The 10-year risk of verifed motor vehicle crashes in relation to physiologic sleepiness. Sleep. 2010;33(6):745-752.*
- *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;5(3):263-276.*
- *Faull KF, Thiemann S, King RJ, Guilleminault C. Monoamine interactions in narcolepsy and hypersomnia: reanalysis. Sleep. 1989;12:185.*
- *Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Kritikou I, Calhoun SL, Liao D, Bixler EO. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. Sleep. 2015;38(3):351-360.*
- *Figueiro MG, Wood B. Plitnick B. Rea MS. The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students Neuro Endocrinol Lett. 2011;32:158.*
- *Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. Clin Chest Med. 1992;13:427-35.*
- *Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, Giles WH, Chapman DP, Croft JB. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999- 2010. Sleep. 2014;37:1283-1293.*
- *Fort P, Bassetti C, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. Eur J Neurosci. 2009;29:1741-1753.*
- *Fraigne JJ, Peever JH. Melanin-concentrating hormone neurons promote and stabilize sleep. Sleep. 2013;36:1767-1768.*
- *Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148(4):540-547.*
- *Friedman NS. Determinants and measurements of daytime sleepiness. In: Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. Pagel JF, Pandi-Perumal SR (eds). Totowa NJ; Humana Press, 2007;61-82.*
- *Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(1):57-70.*
- *Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review Mayo Clin Proc. May 2021;96(5):1288-1301.*
- *Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, et al. Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers. PLoS One. 2016;11(11):e0166262.*
- *George CF. Vigilance impairment: assessment by driving simulators. Sleep. 2000;23(suppl 4):S115-118.*
- *Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. Sleep, 2011;34(4):435-442.*
- *Gögenur I, Middleton B, Burgdorf S, Rasmussen LS, Skene DJ, Rosenberg J. Impact of sleep and circadian disturbances in urinary 6–sulphatoxymelatonin levels, on cognitive function after major surgery. J Pineal Res. 2007;43:179-184.*
- *Grunstein RR, Banerjee D. The case of "Judge Nodd" and other sleeping judges—media, society, and judicial sleepiness. Sleep. 2007;30(5):625-632.*
- *Guilleminault C, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. Brain. 2001;124(Pt 8):1482-1491.*
- *Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip, D. Hypersomnia after head-neck trauma: a medico-legal dilemma. Neurology. 2000;54:653-659.*
- *Gulec M, Ozcan H, Oral E, Selvi Y, Aydin A. The relationship between insomnia and major depressive disorder: a chicken and egg situation? Journal of Mood Disorders. 2012;2:28-33.*
- *Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, et al. Management of obstructive sleep apnea in commercial motor vehicle operators: recommendations of the AASM Sleep and Transportation Safety Awareness Task Force. J Clin Sleep Med. 2017;13(5):745-758.*
- *Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R. Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. J Neurosci. 2006;26:9426-9433.*
- *Hara C, Lopes Rocha F, Lima-Costa MF. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: The Bambuí study. Sleep Med. 2004;5:31.*
- *Hara J, Sakurai T. Interaction between sleep mechanisms and orexin neurons. Sleep Biol Rhythms. 2011;9:38-43.*
- *Hassani OK, Henny P, Lee MG, Jones BE. GABA ergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep. Eur J Neurosci, 2010;32:448-457.*
- *Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:2418-2422.*

- *Herscovitch J, Broughton R. Sensitivity of the Stanford sleepiness scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. Sleep. 1981;4(1):83-92.*
- *Hirshkowitz M, Sarwar A, Sharafkhaneh A. Evaluating Sleepiness. In: Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Kryger M, Roth T, Dement W (eds). Philadelphia: WB Saunders Co, 2011;1624-1631.*
- *Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. Sleep Health. 2015;1:233.*
- *Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. BMJ. 1995;310:565-567.*
- *Horvath CM, Jossen J, Kröll D, et al. Prevalence and prediction of obstructive sleep apnea prior to bariatric surgery-gender-specific performance of four sleep questionnaires. Obes Surg. 2018;28:2720-2726.*
- *Hublin C, Kaprio J, Partinen M, et al. Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. J Intern Med. 1996; 239:417.*
- *Hungs M. Idiopathic hypersomnia. In International Neurology. Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R (eds). Chichester, UK, Wiely, 2016;608-609.*
- *Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008;12(2):161-168.*
- *Jaussent I, Morin CM, Ivers H, Dauvilliers Y. Incidence, worsening and risk factors of daytime sleepiness in a population-based 5-year longitudinal study. Sci Rep. 2017;7(1):1372.*
- *Jego S, Glasgow SD, Herrera CG, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. Nat Neurosci. 2013;16:1637-1643.*
- *Johanson CE, Roehrs T, Schuh K, Warbasse L. The effects of cocaine on mood and sleep in cocaine-dependent males. Exp Clin Psychopharmacol. 1999;7(4):338.*
- *Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-545.*
- *Johnson EO, Roehrs T, Roth T, Breslau N. Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood. Sleep. 1998;21:178-186.*
- *Kanbayashi T, Abe M, Fujimoto S, Miyachi T, Takahashi T, Yano T et al Hypocretin deficiency in Niemann-Pick type C with cataplexy. Neuropediatrics. 2003;34:52-53.*
- *Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504.*
- *Kaynak H, Gözükırmızı E, Damcı D, Akıncı T, Denktaş H. The prevalance of insomnia and excessive sleepiness in Turkey. In Reports of a WHO meeting: Neurology and Public Health, 1st ed. Kirbac D, Matilde L (eds). İstanbul, 1995;164-169.*
- *Khosla S, Deak MC, Gault D, et al. Consumer sleep technology: an American Academy of Sleep Medicine position statement. J Clin Sleep Med. 2018;14(5):877-880.*
- *Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. Chest. 1987; 91:540-546.*
- *Klobucniková K, Camická Z, Wagnerová H Siarnik P. Is nocturnal epilepsy cause at disturbed quality of sleep and elevated daytime sleepiness? Neuro Endocrin Lett. 2014:35:405.*
- *Kolla BP, He J-P, Mansukhani MP, Frye MA, Merikangas K. Excessive sleepiness and associated symptoms in the US adult population: prevalence, correlates, and comorbidity. Sleep Health. 2020;6(1):79-87.*
- *Konadhode RR, Pelluru D, Blanco-Centurion C, et al. Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. J Neurosci. 2013;33:10257-10263.*
- *Kothare SV, Kaleyias J. The clinical and laboratory assessment of the sleepy child. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(2):61-69.*
- *Kubota H, Kanbayashi T, Tanabe Y, Takanashi J, Kohno Y. A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting hypersomnia with decreased hypocretin level in cerebrospinal fluid. J Child Neurol. 2002;17:537-539.*
- *Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28(4):499-521.*
- *LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. Sleep. 2009;32:1027-1037.*
- *Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(11):2031-2035.*
- *Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep. 2005;28(1):113-121.*
- *Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: From snoring to the sleep apnea syndrome-an overview. Respiration. 1997;64(Suppl 1):11-4.*
- *Luppi PH, Fort P. What are the mechanisms activating the sleep-active neurons located in the preoptic area? Sleep Biol Rhythms. 2011;9:59-64.*
- *Malhotra RK. Evaluating the sleepy and sleepless patient Continuum. 2020;871-880.*
- *Markowitz AJ, Rabow MW. Palliative management of fatigue at the close of life: "it feels like my body is just worn out". JAMA. 2007;298:217.*
- *Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A, et al. Decreased hypocretin-1 (orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. Sleep. 2003;26:287-290.*
- *Mayer G, Leonhard E, Krieg J, Meier-Ewert K Endocrinological and polysomnographic findings in Kleine-Levin syndrome: no evidence for hypothalamic and circadian dysfunction. Sleep. 1998;21(3):278-284.*
- *McCarley RW. Sleep neurophysiology: basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In: Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. Chokroverty S (ed). Butterworth Heinemann: Boston, 1999;21-50.*
- *Melamed S, Oksenberg A. Excessive daytime sleepiness and risk of occupational injuries in non-shift daytime workers. Sleep. 2002;25(3):315-322.*
- *Miller JN, Kupzyk KA, Zimmerman L, et al. Comparisons of measures used to screen for obstructive sleep apnea in patients referred to a sleep clinic. Sleep Med. 2018;51:15-21.*
- *Montplaisir J, Allen RP, Walters S, FeriniStrambi L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005;839-852.*
- *Montplaisir J, Baucher S, Poirier G. Clinical polisomnographic and genetic characteristics of Restless Leg Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. Mov Disorders. 1996;12:61-65.*
- *Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. Sleep. 2007;30(4):519-529.*
- *Morrish E, King MA, Smith IE Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. Sleep Med. 2004;5(1):37-41.*
- *Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, et al. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. J Am Geriatr Soc. 1988;36(6):502-508.*
- *Murray BJ. A Practical Approach to Excessive Daytime Sleepiness. Can Respir J. 2016;4215938.*
- *Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, et al. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. Sleep. 2006;29(7):903-908.*
- *Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: implications for DSM-5 nosology. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(1):71-79.*
- *Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-554.*
- *Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002;6:97-111.*

- *Ohayon MM. From wakefulness to excessive sleepines: what we know and still need toknow. Sleep Med Rev. 2008;12:129-141.*
- *Okun ML, Un L, Pelin Z, Hong S, Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. Sleep. 2002;25:27-35.*
- *Pack AI, Pack AM, Rodgman E, Cucchiara A, Dinges DF, Schwab CW. Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep. Accid Anal Prev. 1995;27(6):769-775.*
- *Pagel JF, Forister N, Kwiatkowki C. Adolescent sleep disturbance and school performance: the confounding variable of socioeconomics. J Clin Sleep Med. 2007;3(1):19-23.*
- *Pagel JF. Medications that induce sleepiness. In: Sleep: A Comprehensive Handbook. Lee-Chiong TL (ed). Hoboken, NJ: Wiley-Liss, 2006;175-182.*
- *Pagel JF. Sleep disorders in primary care: evidence-based clinical practice. In: Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. Pagel JF, Pandi-Perumal SR (eds). Totowa, NJ: Humana Press, 2007;1-14.*
- *Pagel JF. Excessive Daytime Sleepiness. Am Fam Physician. 2009;79(5):391-396.*
- *Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: state of the art. Sleep Med Rev. 2013;17:377-390.*
- *Parsons JP, Mastronarde JG. Chapter 41 d Nocturnal Asthma and Obstructive Sleep Apnea. In: Clinical Asthma. Castro M, Kraft M (eds). Philadelphia, PA: Mosby, 2008;367-373.*
- *Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2016;12(6):785-786.*
- *Pavlova M. Circadian rhythm sleep-wake disorders. Continuum. 2017;23(4):1051-1063.*
- *Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177:1006-1014.*
- *Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med. 1998;19:1-19.*
- *Roehrs T, Bonahoom A Pedrosi B, Zorick F, Roth T. Nighttime versus daytime hypnotic self-adminıstmon. I. Psychopharmacology. 2002;161:137-142.*
- *Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, Roth T. Daytime sleepiness and alertness. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia, Pa: Saunders, 2000;43-52.*
- *Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, and alcohol use. Alcohol Res Health. 2001;25:101-109.*
- *Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. Neurotherapeutics. 2012;9:728-738.*
- *Rye DB, Blivvise DL, Parker K, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABA A receptors. Sci Trans Med. 2012;4(161):151.*
- *Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicinereview. Sleep. 2007;30:1484-1501.*
- *Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92:573-585.*
- *Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci. 2007;8:171-181.*
- *Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. Neuron. 2010;68:1023-1042.*
- *Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437:1257-1263.*
- *Sapin E, Bérod A, Léger L, Herman PA, Luppi P-H, Peyron C. A very large number of GABAergic neurons are activated in the tuberal hypothalamus during paradoxical (REM) sleep hypersomnia. PLoS One. 2010;5:e11766.*
- *Sateia M, Doghramji K, Hauri P, Morin C. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 2000;23(2):243-308.*
- *Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An Amerrican Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 2000;23(2):243-308.*
- *Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146(5):1387-1394.*
- *Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. Neurology. 2001;56:1751-1753.*
- *Scammell TE. Narcolepsy. N Engl J Med. 2015;373:2654-2662.*
- *Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. Sleep Med. 2002;3(2):139-145.*
- *Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. New York, NY: Springer Science & Business Media, 2012.*
- *Sharma R, Bradshaw K, Sahota P, Thakkar MM. Acute binge alcohol administration reverses sleep–wake cycle in sprague dawley rats. alcoholism. Clin Exp Res. 2014;38:1941-1946.*
- *Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Role of adenosine and the orexinergic perifornical hypothalamus in sleep-promoting effects of ethanol. Sleep. 2014;37:525-533.*
- *Shochat T, Umphress J, Israel AG, Ancoli-Israel S. Insomnia in primary care patients. Sleep. 1999;22(Suppl 2):359-365.*
- *Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. Journal of Thoracic Disease. 2012;4(6):608-616.*
- *Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1231-1237.*
- *Steier J, Martin A, Harris J, Jarrold I, Pugh D, Williams A. Predicted relative prevalence estimates for obstructive sleep apnoea and the associated healthcare provision across the UK. Thorax. 2014;69:390-392.*
- *Szentkiralyi A, Stefani A, Hackner H, et al. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies. Sleep (Basel). 2019;42(3):zsy237.*
- *Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. Ann N Y Acad Sci. 2008;1129:275-286.*
- *Takenoshita S, Nishino S. Pharmacologic Management of Excessive Daytime Sleepiness. Sleep Med Clin. 2017 Sep;12(3):461-478.*
- *Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. Alcohol. 2014;49:299-310.*
- *Theorell-Haglöw J, Åkerstedt T, Schwarz J, Lindberg E. Predictors for Development of Excessive Daytime Sleepiness in Women: A Population-Based 10-Year Follow-Up. Sleep. 2015; 38:1995.*
- *Thorpy MJ. Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs. 2006;20(1):43.*
- *Trotti LM, Saini P, Bliwise DL, et al. Clarithromycin in y -aminobutyric acid-related hypersomnolence: A randomized, crossover trial. Ann Neurol. 2015;78:454.*
- *Tsunematsu T, Ueno T, Tabuchi S, et al. Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. J Neurosci. 2014;34:6896-6909.*
- *Van Dongen H, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation [published correction appears in Sleep. 2004;27(4):600]. Sleep. 2003;26(2):117-126.*
- *Vankova J, Stepanova I, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E, et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency In Niemann-Pick disease type C. Sleep. 2003;26:427-430.*
- *Vaughn BV, D'Cruz O'NF. Cardinal Manifestations of sleep Disorders. In: Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Kryger M, Roth T, Dement W (eds). Philadelphia: WB Saunders Co, 2011;647-657.*
- *Verceles AC, Corwin DS, Afshar M, et al. Half of the family members of critically ill patients experience excessive daytime sleepiness. Intensive Care Med. 2014;40(8):1124-1131.*

- *Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. Sleep. 2009;32:753.*
- *Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic [published corrections appear in Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92(6):675, and Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(3):409-410]. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92(3):294-303.*
- *Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Criley C, Vela-Bueno A. Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. Psychosomatic Med. 2000;62:220-226.*
- *Walker J, Farney R, Rhondeau S, Boyle K, Valentine K, Cloward T et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. J Clin Sleep Med. 2007;3:455-461.*
- *Wang JL, Lim AS, Chiang WY, et al. Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans. Ann Neurol. 2015;78(2):317-322.*
- *Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion. Consensus Conference Panel. J Clin Sleep Med. 2015;11(8):931-952.*
- *Wetter TC, Pollmacher T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. J Neurol. 1997;244(4 Suppl 1):S37-S45.*
- *Wilhelm B, Bittner E, Hofmann A, et al. Short–term reproducibility and variability of the pupillographic sleepiness test. Am J Human Biol. 2015;27:862-866.*
- *World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheet 311. September 2006. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ en/print.html. (son erişim tarihi 2008).*
- *Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, et al. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290:1237-1245.*
- *Yılmaz H, Ak KA. Uyku bozuklukları ve nörolojik hastalıklar Nörolojik Bilimler Kitabı. Emre Kumral E (ed). 2017;1815-1840.*
- *Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997;20:705-706.*
- *Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997;20(9):705-706.*
- *Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-1239.*
- *Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian Rhythm Abnormalities. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(1):132-147.*
- *Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1414-1420.*
- *Zhou J, Zhang J, Lam SP, et al. Excessive daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep. 2017;40(5):10.1093/sleep/zsx041.*
- *Zoltoski RZ, Cabeza R, Gillin JC. Biochemical pharmacology of sleep. In: Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Consideration and Clinical Aspects. 2nd ed. Chokroverty S (ed). Boston, Butterworth-Heinemann, 1999;63-94.*

KISIM 3

UYKU TIBBINDA KULLANILAN TESTLER

Bölüm 13. Uyku süresi ve kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler 102

Bölüm 14. Berlin anketi, STOP-BANG anketi 115

Bölüm 15. Polisomnografi 121

Bölüm 16. Çoklu uyku latans testi ve Uyanıklığı sürdürebilme testi 138

BÖLÜM 13
Uyku Tıbbında Kullanılan Testler

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0013

Uyku Süresi Ve Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler

Doç. Dr. Gülin Sürter

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Uyku süresi ve kalitesinin değerlendirilmesi, genel sağlık durumunun belirlenmesinde ana parametrelerden bir tanesidir. Uyku ile ilişkili hastalıklar, toplumda yaygın olup önemli sonuçlara neden olabilmektedir. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, uyku bozukluklarına neden olabildikleri gibi uyku bozuklukları da depresyonda olduğu gibi bu hastalıkların ön belirleyicisi olarak rol oynayabilir. Bu nedenle, uyku süresi ve kalitesini değerlendirebilmek için birçok metot tasarlanmış ve geliştirilmiştir. En sık kullanılan iki yöntem uyku günlüğü ve çeşitli uyku sorgulama ölçekleridir. Her iki yöntem de uygulaması kolay, ucuz, kendi başına uygulanabilir ve uygulanması için uyku merkezinin gerekmediği yöntemlerdir. Özellikle son yıllarda yeni teknolojilerin ortaya çıkması ile beraber uykuyu değerlendirmek üzere mobil (taşınabilir) uygulamalar gibi yeni yöntemler de ortaya çıkmıştır.

Uyku yapısını en doğru şekilde değerlendirebilen yöntem polisomnografidir (PSG) (Robertson ve ark., 2014; Pandi-Perumal ve ark., 2014). Uyku esnasında farklı vücut fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak verir. İncelenen değişkenler arasında; kalp hızı ve ritmi, beyin aktivitesi, solunum hızı ve ritmi, ağızdan ve burundan havanın akış seviyesi, göz hareketleri, horlama, oksijen ve karbon dioksit seviyeleri, vücut kas hareketleri, göğüs ve karın hareketleri gibi parametreler bulunmaktadır. Bu değerlendirmelerin oldukça hassas bir biçimde yapılmasını sağlamaktadır. Bu nedenle de kullanılan bu yöntemler altın standart olarak kabul edilmektedir (Adams ve ark., 2015; Firat ve ark., 2012; Luo ve ark., 2014; Silva ve ark., 2016). Ancak bu özel tetkikin de belirli bir maliyeti mevcuttur. Bu yöntemler pahalı, zaman alıcı, profesyonel bir ekip tarafından değerlendirilen ve sıklıkla sadece kısıtlı bir süreyi (1-2 gün) değerlendirebilmektedirler. Ayrıca buna ek olarak bu yöntemle yapılan değerlendirme hastanın olağan uyku durumuna uygun olmayan şartlarda (hastane veya uyku kliniği) gerçekleştirilir. Bu sorunlar genellikle beraberinde bir uyku anketi ve/veya günlüğü uygulanarak çözülmeye çalışılır.

UYKU GÜNLÜĞÜ

Uyku günlüğü, kişinin kendi uykusunu değerlendirmesine izin veren bir yöntemdir. Uyku günlüklerinin kullanımı kolaydır. Bireyin gün içerisinde birkaç dakika ayırması uygulama için yeterli olmaktadır. Uyku ile ilişkili çeşitli alt birimler ile ilgili bilgi verebilmesi ve yönlendirici olması nedeniyle farklı uyku günlükleri geliştirilmiştir. Neredeyse hepsi benzer bilgilerin toparlanmasını sağlar. Bu bilgiler; yatağa yatış ve kalkış saatleri, uykuya dalma süresi, toplam uyku süresi, uyku esnasında uyanıklık sayısı, süresi ve nedenleri, uyumadan önce yapılan fiziksel aktiviteler, gün içi şekerleme, egzersiz yapılıp yapılmadığı, ilaç, kafein ve alkol kullanımını içerir. Daha ayrıntılı bilgiler içeren uyku günlükleri de bulunmaktadır. Hastanın uyanmayı planladığı saat ve gerçekte uyandığı saat, uyanma nedeni (alarm, diğer), gün içinde hastanın nasıl hissettiği (1-5 puan arası skorlama yöntemi yardımıyla), akşam yemeği sonrası oluşan ağırlık hissinin süresi, yatağa yatış öncesi stres düzeyi ve nedeni, hastanın uykuya dalmayı planladığı süre ve gerçekte geçen süre, uyku kalitesinin öznel kalite algısı (1-5 puan arası skorlama yöntemi yardımıyla), iyi veya kötü rüyaların kısa tanımlanması gibi daha ayrıntılı bilgileri içerebilmektedir.

Elde edilen bu bilgiler, hastaya ve hekimine uykuyu değerlendirme fırsatı yaratır. Ayrıca, hastanın yatak odası ortamı, uyku alışkanlıkları, uykusunu iyileştiren ve kötüleştiren faktörler ve uygulamalar ile ilişkili de bilgi sağlanır.

Bilinen en eski uyku günlüklerinden bir tanesi, Monk ve arkadaşları tarafından geliştirilen Pittsburg uyku günlüğüdür (Monk ve ark., 1994). Uyku ve uyanıklık davranışlarını araştırmak veya günlük pratikte uyku değerlendirmesini nicel olarak yapabilmek üzere geliştirilmiştir. Yatma vakti ve uyanma zamanında doldurulan sorgulamalardan oluşur. Yatma vakti ile ilgili sorgulama bölümü; 1- öğün zamanları, 2- kafein, alkol, sigara kullanımı, 3- ilaç kullanımı, 4- egzersiz ve şekerleme periyotlarının zamanlaması ve süresi hakkında bilgi sağlarken; uyanma zamanı ile ilgili sorgulama bölümü; 1- yatma zamanı, 2- ışığı kapatma zamanı, 3- uyku latansı, 4- uyanma zamanı, 5- uyanma metodu, 6- uyku süresince uyanış sıklığı, 7- uyku sonrası uyanıklık süresi, 8- gece içi uyanıklık nedenleri, 9- uyku kalitesi ve 10- en son uyanıştaki ruh hali ve uyanıklık ile ilişkili bilgi sağlamaktadır. Pittsburgh uyku günlüğü, uyku öncesi dönemi değerlendiren 12 soru, uyku ilişkili dokuz soru ve uyku sonrası dönemi değerlendiren iki sorudan oluşmaktadır. Altı puanlık bir değerlendirme skalası mevcuttur. Uygulaması kalem ile veya elektronik ortamda gerçekleşebilir. Standart değerlendirme periyodu bir hafta veya ideal olarak iki hafta süre zarfında gerçekleşmelidir. Uygulama yaklaşık olarak beş dakika yatma vakti, beş dakika da uyanma zamanı değerlendirmesi olmak üzere yaklaşık 10 dakika sürer (bakınız, Ek 1).

Uyku kalitesi, uyanma esnasındaki ruh hali, uyanma esnasındaki uyanıklık düzeyi görsel analog skala ile değerlendirilmiştir. Yatma zamanı sorgulaması ile kategorik değerlendirme ve sıklık verilerinin sağlanmasının yanı sıra, uyanma zamanı sorgulaması ile sırasıyla belirtilen parametreler hesaplanabilir.

1. Uyku latansı, dakika (0 – yatakta geçirilen total zaman)
2. Gece içi uyanıklık sayısı (0–5 ve üzeri arasında değişir)
3. Uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi (0 – yatakta geçirilen total zaman–uyku latansı)
4. Total uyku süresi (Yatakta geçirilen total zaman–[uyku latansı+uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi])
5. Uyku etkinliği (Total uyku süresi/Yatakta geçirilen total zaman)

Pittsburgh uyku günlüğünün geliştirilmesinde sonra, farklı uyku merkezlerinde, hastanelerde ve organizasyonlarda birçok farklı uyku günlükleri geliştirilmiştir. Farklı özellikler içeren uyku günlüklerinin etkinliklerini karşılaştırmak hem zor hem de mantıklı değildir. Bu sorunu çözmek için, Pittsburgh Değerlendirme Konferansına katılan uzmanlar ve diğer insomni ile ilgilenen araştırmacılar, mevcut uyku günlüklerini değerlendirip "Görüş Birliği Uyku Günlüğü" (Consensus Sleep Diary) adında yeni bir uyku günlüğü geliştirdiler (Carney ve ark., 2012). Üç farklı versiyonu bulunmaktadır. Çekirdek versiyonu,

uyku verileri tek sayfa uyku günlüğüne kaydedilebilecek şekilde tasarlanmıştır. Sabah için genişletilmiş versiyonu (The Expanded Consensus Sleep Diary for Morning) sabah uyanma sonrası tamamlanan tercihli ek öğeleri içermektedir. Gece için geliştirilmiş üçüncü versiyonu (The Expanded Consensus Sleep Diary for Evening), sabah için tasarlanan versiyona ek olarak gece ve sabah ayrı ayrı uygulanması gereken bölümlere dikkati çekmektedir. Kafein, alkol ve ilaç kullanımı ya da uyuklama gibi günlüğün bir tarafında mevcut olan maddeler gece yatağa gitmeden önce tamamlanmalıdır. Kalan maddeler ve önceki geceki uykuyla ilgili sorgulama ise ertesi sabah tamamlanmalıdır. Genişletilmiş üçüncü versiyon ekte sunulmuştur (bakınız, Ek 2).

Hasta tarafından tamamlanan uyku kayıtları genellikle uykusuzluğu pekiştiren, yatakta aşırı zaman geçirme, düzensiz yatma-uyanma saatlerine sahip olma, akşamları uykuyu azaltan gündüz şekerlemeleri gibi zararlı davranışları ortaya çıkarır. Ek olarak, bazen hastanın normal bir yatma saatinde uyumaya çalıştığı, ancak toplumsal normlara kıyasla uykuya dalma/uyanmada belirgin bir gecikme sergilediği gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu gibi sirkadiyen ritim anormalliklerini ortaya çıkarırlar. Bu tür bilgilerin grafik olarak temsil edildiğini görmek, hem hekim hem de hasta için oldukça bilgilendirici olabilir. Bu bağlamda Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) önerdiği iki haftalık uyku günlüğü ekte sunulmuştur (bakınız, Ek 3).

Günümüzde uyku günlükleri bir aplikasyon uygulaması üzerinden de uygulanabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada elektronik ortamda yapılan günlüklerle form şeklindeki günlükler karşılaştırılmış ve sonuç olarak tanı güçlerinin benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca, elektronik uyku günlüklerinin, veri giriş süresini kısalttığı, otomatik skorlama yapması, günlüğün doldurulma zamanını otomatik olarak kaydettiği ve hastaların günlüğü geriye yönelik olarak ve birden fazla günü aynı anda doldurmasını (park yeri sendromu – hastaların tüm formları hemen hastane viziti öncesinde doldurması) engellemesi açısından da daha faydalı olabileceği önerilmiştir (Tonetti ve ark., 2016).

UYKU ÖLÇEKLERİ

Uyku ölçekleri genellikle birinci basamak değerlendirmede kullanılan ilk tanı testidir ve uykunun öznel kalitesi hakkında genel (nicel) bir ölçü sağlar. Uyku anketleri hızlı ve ucuz testler olup bu nedenlerle ilk tanı testi için idealdir. Anketler öznel yapıda olduklarından yanıltıcı sonuçlara neden olabilecekleri düşünülebilir. Bununla birlikte, öznel olmaları, anketleri mutlaka yanlış kılmaz. Hâlihazırda birçok doğrulama çalışması ile bu durum gösterilmiştir (Luo ve ark., 2014; Pataka ve ark., 2014).

Anketlerin ana avantajı, herhangi bir cihaz veya herhangi bir uyku ortamı gerektirmemeleridir. Yapılabilmesi için profesyonel bir desteğe gereklilik yoktur ve her an yapılabilirler. Aslında, anketlere internet sistemleri ve mobil uygulamalar aracılığıyla genel olarak da erişilebilir. Bu şekilde kendi kendine uygulanabilir testler insanları olası bir hastalığa karşı da yönlendirici olabilir. Uykuyu değerlendirmek için yüzlerce farklı anket vardır. Birçok hastane ve uyku merkezlerinin kendilerinin geliştirdiği uyku ölçekleri mevcuttur. Burada en sık kullanılanlarından bahsedilecektir.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ), klinik ve araştırma ortamlarında en sık kullanılan uyku değerlendirme ölçeğidir. PUKİ (Pittsburgh sleep quality index) teriminin biyomedikal veritabanı arama ortamında sorgulanması sonucunda 2021 yılı haziran ayı itibari ile 5760 makale yayınlanmış olduğu saptanmış, bu rakam 2010 yılında 141, 2013 yılında 323 olup, ciddi bir artış göstermiştir. Bir aylık süreç içerisinde uyku kalitesi ve uyku yapısını değerlendiren bir ankettir. PUKİ, Buysse ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir (Buysse ve ark., 1989). Öncelikle majör depresyon hastaları ve uyku bozuklukları olan iki ayrı grup üzerinde geliştirilmiştir. Ayrıca uyku ile ilişkili yakınması olmayan kontrol grubu da çalışmaya dâhil edilmiştir. Uyku bozuklukları olan hasta grubu, uykuyu başlatmakta veya sürdürmekte güçlük çeken ve/veya aşırı gündüz uykululukları olan hasta grubundan oluşmaktadır. Ağargün ve arkadaşları tarafından da Türk toplumunda iyi bir geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Ağargün ve ark., 1996). Anket, 19'u kişisel olarak yanıtlanan, beşi ise eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan toplam 24 sorudan oluşur. Son beş soru ölçek puanlamasında kullanılmayıp, sadece klinik olarak bilgi edinme amaçlıdır. PUKİ, öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozuklukları olmak üzere yedi ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Ölçekteki her bir alt bölüm 0-3 puan arasında değerlendirilir. Toplam puan 0 ile 21 arasında değişir. Toplam puan beş ve altında ise iyi uyku kalitesi, beşten büyük ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir (bakınız, Ek 4). Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin puanlaması ise Ek 5'deki gibi hesaplanmaktadır.

İnsomni Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçekler

İnsomni, uygun uyku ortamı ve fırsatına rağmen uykuyu başlatma, sürdürme ve erken uyanma ile seyreden, uyku miktarında ve kalitesinde azalma ile sonuçlanan ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyen klinik bir durumdur (Sateia, 2014). Kullanılan tanı kriterleri farklılıkları ve nüfus özelliklerine göre prevalansı %6-34,5 arasında değişmektedir (Ohayon ve Reynolds, 2009; Kao ve ark., 2008). Polisomnografi birçok uyku hastalığı tanısında altın standart olmakla birlikte insomni için bu durum çoğunlukla geçerli değildir (Littner ve ark., 2003). İnsomni tanısı için yapılandırılmış veya yarı-yapılandırılmış klinik görüşmeler yaygın olarak kullanılsa da zaman alıcı olması ve uzman desteği gerektirdiğinden rutin kullanım için pratik bir yöntem değildir (Schramm ve ark., 1993). Bu nedenle hem toplum bazlı hem de klinik uygulamalar için kısa, geçerli, güvenilir ve kullanımı kolay araçlar gereklidir.

İnsomni tanısı standart tanı kriterleri kullanılarak konulur (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması [International Classification of Sleep Disorders, ICSD], Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM], Uluslararası Hastalık Sınıflaması [International Classification of Diseases, ICD]). Dolayısıyla insomni tanısı için kullanışlı ve uygun bir testin bu tanı kriterlerine uygun olarak belirlenmesi gerekmektedir. Standart insomni tanı kriterlerine göre geliştirilmiş iki değerlendirme anketi, İnsomni şiddeti indeksi (Insomnia Severity Index, ISI) ve Atina insomni skalasıdır (AİS). İSİ, insomni değerlendirmesi açısından DSM-IV ve ICSD tanı kriterlerini baz alırken, AİS ise ICD-10'u baz almaktadır (Bastien ve ark, 2001; Soldatos ve ark., 2000). PUKİ, her ne kadar orijinalinde insomniyi değerlendirmek üzere tasarlanmamışsa da uzman uyku araştırmacıları tarafından insomni değerlendirilmesi açısından standart yöntem olarak önerilmiştir (Buysse ve ark., 2006).

Pittsburgh insomni değerlendirme ölçeği (PİDÖ), klinik ve araştırma çalışmalarında uygulanmak üzere tasarlanmış bir ölçektir (Moul ve ark., 2007). Üç ana başlık altında toplanmış 65 maddeden meydana gelmektedir. Bireylerin son bir hafta içerisindeki insomni nedeni ile yaşadıkları gece ve gündüz semptomları değerlendirilir. Testin ilk ana başlığı 46 maddelik öznel endişe bölümünden, 2. bölüm 10 maddelik nicel uyku parametrelerinden, son bölüm ise dokuz maddelik uyku kalite parametrelerinden meydana gelir. PİDÖ-20 ise 65 maddelik orijinalinden türetilmiş bir ankettir. Türk toplumunda yeterli geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu Aydın ve arkadaşları

tarafından gösterilmiştir (Aydın ve ark., 2014). On iki maddelik insomni ile ilişkili gece ve gündüz semptomlarının, dört maddelik nicel uyku parametrelerinin ve dört maddelik uyku kalitesinin değerlendirildiği üç ana başlıktan meydana gelir. PİDÖ, skorlamanın 0-60 puan arasında değişebileceği bir ölçektir. Ölçekten alınan puan arttıkça insomni şüphesi artmaktadır. Yirmi puanın üzerindeki skorlar insomni klinik tanısı açısından anlamlıdır (Moul ve ark., 2002). PİDÖ-20 anketi ve puanlama yönergesi Ek 6'da belirtilmiştir. Bir diğer insomni değerlendirme aracı olan İnsomni şiddeti ölçeği, Morin ve arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirilmiştir (Bastien ve ark., 2001). Boysan ve arkadaşları tarafından da Türk toplumunda iyi bir geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Boysan ve ark., 2010). İSİ, uykusuzluğun doğasını, şiddetini ve etkisini değerlendiren yedi maddelik bir öz bildirim anketidir. Son bir ayda insomni nedeniyle yaşanan gece ve gündüz bileşenlerini değerlendirir. Değerlendirilen birimler kişinin, uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede yaşadığı güçlük ile erken uyanma problemi, uyku düzeninden memnuniyet, uyku probleminin gün içi işlevselliğe olan etkisi ve çevre tarafından fark edilebilirliği ile bu problemin kişide yol açtığı endişe ve strestir. Her bir maddeyi derecelendirmek için beş puanlık bir Likert ölçeği kullanılır (ör., 0= problem yok; 4= çok ciddi problem). Ölçekten alınan değerler 0 ile 28 puan arasında değişir ve daha yüksek puanlar daha şiddetli insomni ile ilişkilidir. Toplam puan şu şekilde yorumlanır: uykusuzluk yok (0–7 puan); eşik altı uykusuzluk (8–14 puan); orta derecede uykusuzluk (15–21 puan); ve şiddetli uykusuzluk (22–28 puan) (bakınız, Ek 7). Bununla birlikte, kabul görülen eşik değerleri çalışmalar ve nüfuslar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Morin ve arkadaşları tarafından yapılan toplum tabanlı bir çalışmada 10 puan olarak seçilen eşik değerinin toplumda uykusuzluk taraması yapmak için optimal olduğu belirlenmiştir (Morin ve ark., 2011). Birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise 14 puan olarak seçilen eşik değerin klinik olarak uykusuzluk tanısı koymak için en uygun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastalarda uykusuzluk için uygun bir tarama aracı olduğu gösterilmiştir (Gagnon ve ark., 2013).

Gündüz Aşırı Uykululuk Değerlendirmesinde Kullanılan Anketler

Gündüz aşırı uykululuk (GAU), en sık görülen uyku ile ilişkili yakınmadır. Prevalans ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalar sonucunda birbirinden oldukça farklı sonuçlar çıktığı görülmekte olup, bu durum farklı tanı kriterlerinin kullanılması ile ilişkilidir. Genel nüfusta yapılan bir çalışmada gün içi fonksiyonellikte bozulma ile seyreden GAU oranı %15,6 olarak saptanmıştır (Ohayon ve ark., 2012). GAU, herhangi bir yaş grubunda ortaya çıkabilir. Adölesan yaş grubunun değerlendirildiği bir çalışmada GAU oranı %41,5 olarak saptanmıştır (Kolla ve ark., 2019). Uyku hastalıkları, obezite ve psikiyatrik hastalıklar gibi bir çok eşlik eden durum ile ilişkili olarak meydana gelebilir (Fernandez-Mendoza ve ark., 2015; Melamed ve Oksenberg, 2002). Ayrıca, GAU, toplum sağlığını da etkileyebilecek kişisel ve mesleki tehlikelere neden olabilmektedir (Drake ve ark., 2010; Garbarino ve ark., 2016).

GAU'yu değerlendirmek üzere çeşitli ölçekler mevcuttur. Birçok sayıda ölçek bulunmakla birlikte en sık kullanılanları Epworth uykululuk skalası (EUS), Stanford uykululuk skalası ve Karolinska uykululuk skalasıdır (Johns, 1991; Hoddes ve ark., 1973; Åkerstedt ve Gillberg, 1990). Epworth uykululuk skalası, gündüz uykululuk halini niteliksel ve niceliksel olarak göstermeyi hedefleyen bir testtir (bakınız, Ek 8). Johns tarafından 1991 yılında geliştirilmiştir (Johns, 1991). Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında İzci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Izci ve ark., 2008). EUS sekiz maddeden oluşur. Farklı senaryolarda hastanın uykuya dalma ihtimalinin 0-3 puan arasında skorlandığı GAUy'u değerlendiren bir ankettir. Puanlama hasta tarafından yapılır. On puanın üzerindeki değerler artmış düzeyde gündüz uykululuğuna, 18 puanın üzerindeki değerler şiddetli uykululuğa işaret eder.

Stanford uykululuk skalası ise gündüz uykululuk halini saptamada kullanılan öznel bir testtir (bakınız, Ek 9). Gündüz uyku halinin belirli bir zamanda en uyanık 1 puan ve en uykulu 7 puan olacak şekilde derecelendirildiği bir ölçektir (Herscovitch ve ark., 1981). Karolinska uykululuk skalası uygulama öncesindeki 10 dakikalık sürede uykululuk halinin 1 puan (son derece uyanık) ile 9 puan (son derece uykulu) arasında skorlanmasına dayalı olan bir ölçektir (Shahid ve ark., 2012). Stanford ve Karolinska uykululuk skalaları anlık olarak uykululuk durumunu değerlendirdikleri için belli bir periyottaki uykuyu değerlendirmek için daha uygun olabilirler. Bu nedenle sıklıkla araştırma çalışmalarında kullanılmaktadırlar. EUS ise hastanın uykululuk hali ile ilişkili genel bir kanıya varılmasını sağladığı için klinik kullanımı daha fazladır.

KAYNAKLAR

- *Adams R, Appleton S, Vakulin A, et al. Comparison of the OSA50, STOP and STOP-BANG Questionnaires for Identification of Obstructive Sleep Apnea in a Male Population Cohort. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191:A5601.*
- *Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Turk Psikiyatr Derg. 1996;7:107-115.*
- *Åkerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. Int J Neurosci. 1990;52(1-2):29-37.*
- *Aydın R, Ünal E, Uzuner GT, Erdinç O, Metintaş S. Pittsburgh İnsomni Derecelendirme Ölçeği Türkçe Uyarlanması: Bir Geçerlilik Güvenirlilik Çalışması. 15. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi. J Turk Sleep Med. 2014;1(Suppl 1):103.*
- *Bastien C.H., Vallieres A, Morin C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research, Sleep Med. 2001;2:.297-307.*
- *Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometri özellikleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2010;11:248-252.*
- *Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193-213.*
- *Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. Sleep. 2006;29:1155-1173.*
- *Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The Consensus Sleep Diary:Standardizing Prospective Sleep Self-Monitoring. Sleep. 2012;35(2):287-302.*
- *Drake C, Roehrs T, Breslau N, et al. The 10-year risk of verifed motor vehicle crashes in relation to physiologic sleepiness.Sleep. 2010;33(6):745-752.*
- *Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Kritikou I, Calhoun SL, Liao D, Bixler EO. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. Sleep. 2015;38(3):351-360.*
- *Firat H., Yuceege M., Demir A., Ardic S. Comparison of four established questionnaires to identify highway bus drivers at risk for obstructive sleep apnea in Turkey. Sleep Biol Rhythms. 2012;10(3):231-236.*
- *Gagnon C, Belanger L, Ivers H, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index in primary care. Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM. 2013;26(6):701-710.*
- *Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, et al. Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers. PLoS One. 2016;11(11):e0166262.*
- *Herscovitch J, Broughton R. Sensitivity of the Stanford sleepiness scale to the effects of cumulative partial sleep deprivation and recovery oversleeping. Sleep. 1981;4(1):83-92.*

- *Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology. 1973;10(4):431-436.*
- *Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of theEpworth Sleepiness Scale. Sleep & Breath. 2008;12(2):161-168.*
- *Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-545.*
- *Kao CC, Huang CJ, Wang MY, Tsai PS. Insomnia: prevalence and its impact on excessive daytime sleepiness and psychological well-being in the adult Taiwanese population. Qual. Life Res. 2008;17:1073-1080.*
- *Kolla BP, He J-P, Mansukhani MP, Kotagal S, Frye MA, Merikangas KR. Prevalence and correlates of hypersomnolencesymptoms in US teens. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019;58(7):712-720.*
- *Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, et al., Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. Sleep. 2003;26: 754-760.*
- *Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlinquestionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. Chinese Medical Journal. 2014;127(17):3065-3070.*
- *Melamed S, Oksenberg A. Excessive daytime sleepiness and risk of occupational injuries in non-shift daytime workers. Sleep. 2002;25(3):315-322.*
- *Monk TH, Reynolds CF, Kupfer DJ, et al. ThePittsburgh Sleep Diary. J Sleep Res. 1994;3(2):111-120.*
- *Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicatore to detect insomnia cases and evaluate treatment response. Sleep. 2011;34(5):601-608.*
- *Moul DE, Mai EF, Miewald JM, Shablesky M, Pilkonis PA, Buysse D. Psychometric study of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS) in an initial calibration sample [Abstract]. Sleep. 2007;30(Suppl):343.*
- *Moul D, Pilkonis P, Miewald J, Carey TJ, Buysse D. Preliminary study of the test-retest reliability and concurrent validities of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS). Sleep. 2002;25:246-247.*
- *Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Sleep Med. 2009;10:952-960.*
- *Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the generalpopulation: implications for DSM-5 nosology. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(1):71-79.*
- *Pandi-Perumal SR, Spence DW, BaHammam AS. Polysomnography: An Overview. Primary Care Sleep Medicine.2014;29-42.*
- *Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires forassessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. Sleep Med. 2014;15(7):776-781.*
- *Robertson B, Marshall B, Carno MA. Polysomnography for the Sleep Technologist. Elsevier, 2014.*
- *Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modification. Chest. 2014;146(5):1387-1394.*
- *Schramm E., Hohagen F, Grasshoff U, et al. Test-retest reliability and validity of the Structured Interview for Sleep Disorders According to DSM-III-R. Am J Psychiatry. 1993;150:867-872.*
- *Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. New York, NY: Springer Science& Business Media, 2012.*
- *Silva GE, Goodwin JL, Vana KD, Quan SF. Obstructive sleep apnea and quality of life: comparison of the SAQLI, FOSQ, and SF-36 questionnaires. Southwest J Pulm Crit Care. 2016;13(3):137-149.*
- *Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. J Psychosom Res. 2000;48:555-560.*
- *Tonetti L, Mingozzi R, Natale V. Comparison between paper and electronic sleep diary. Biological Rhythm Research. 2016;47(5):743-753.*

EK 1. Pittsburgh uyku günlüğü (Monk ve ark., 1994).

YATMA VAKTİ UYKU GÜNLÜĞÜ

Lütfen uyku günlüğünün bu bölümünü yatmadan önceki son yaptığınız şey olacak şekilde gerçekleştiriniz.

Gün:…… Tarih:…….. İsim-Soyisim baş harfleri:……..

- Bugün hangi saatlerde yaptınız:
(yapmadıysanız "hiçbir zaman" yazınız)

öğle yemeği: …….

akşam yemeği: …….

kahvaltı: …….

- Belirtilen zaman periyotlarında aşağıdakileri kaç kez tükettiniz?
(tüketmediyseniz boşluk bırakınız)

Kahvaltı öncesi veya esnasında	Kahvaltı sonrası öğle yemeği öncesi veya esnasında	Öğle yemeği sonrası akşam yemeği öncesi	Akşam yemeği veya esnasında sonrası
Kafeinli içecek			
Alkol			
Sigara			
Püro, tütün			

Bugün hangi ilaçları kullandınız? (reçeteli veya değil)

İsim	Zaman	Doz
……..	…….	……..
……..	…….	……..
……..	…….	……..

Bugün hangi egzersizleri yaptınız?

Başlangıç …….. Bitiş …….. Tip …….

Başlangıç …….. Bitiş …….. Tip …….

Bugün gün içerisinde kaç kez şekerleme yaptınız? (yapmadıysanız "0" yazınız)

Her biri için zaman belirtiniz

Başlangıç …….. Bitiş ……

Başlangıç …….. Bitiş ……

UYANMA VAKTİ UYKU GÜNLÜĞÜ

Lütfen uyku günlüğünün bu bölümünü sabah uyandığınızda ilk iş olarak yapınız.

Gün:…… Tarih:…….. İsim-Soyisim baş harfleri:……..

Yatağa gidiş saati: ……

- Işıkları söndürme zamanı: …….

Uyuyana kadar geçen süre (dakika): …….

Uyanış saati: ……

Uyanış şekli: (birini işaretleyiniz) alarm saat/radyo……..

uyandırılmayı istediğim biri tarafından……

ses…….

sadece uyandım……..

- Uykuya daldıktan sonra, gece çok fazla sayıda uyandım (yuvarlak içine alınız)

0 1 2 3 4 5 daha fazla

Tuvaleti kullanmak için uyandım (yuvarlak içine alınız)

0 1 2 3 4 5 daha fazla

Ses ile, çocuklarım nedeniyle veya yatak partnerim nedeniyle uyandım

0 1 2 3 4 5 daha fazla

Konfor bozukluğu veya fiziksel bir rahatsızlık nedeniyle uyandım

0 1 2 3 4 5 daha fazla

Sadece uyandım

0 1 2 3 4 5 daha fazla

DERECELENDİRME (Lütfen doğru üzerinde bir noktayı işaretleyiniz)

UYKU KALİTESİ:

Çok kötü Çok iyi

UYANMA ESNASINDA RUH HALİ

Çok gergin Çok sakin

UYANMA ESNASINDA UYANIKLIK

Çok uykulu Çok uyanık

EK 2. Genişletilmiş ortak görüş uyku günlüğü (Carney ve ark., 2012).

İsim-Soyisim:

Tarih:	**ÖRNEK**				
1-Yatağınıza saat kaçta yattınız?	22:15				
2-Ne zaman uyumaya çalıştınız?	23:30				
3-Uyumanız ne kadar sürdü?	55 dakika				
4-Son uyanışınız haricinde gece içi kaç kez uyandınız?	6 kez				
5-Toplam uyanıklık süreniz ne kadardı?	2 saat 5 dakika				
6a-Son olarak saat kaçta uyandınız?	6.35				
6b-Son uyanışınızdan sonra yatakta tekrar uyumak için ne kadar süre geçirdiniz?	45 dakika				
6c-Planladığınızdan daha önce mi uyandınız?	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır
6d-Eğer öyleyse, ne kadar önce uyandınız?	1 saat				
7-Yatağı ne zaman terk ettiniz?	7:20				
8-Toplamda ne kadar uyudunuz?	4 saat 10 dakika				
9-Uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?	□ Çok kötü □ Kötü □ Makul □ İyi □ Çok iyi	□ Çok kötü □ Kötü □ Makul □ İyi □ Çok iyi	□ Çok kötü □ Kötü □ Makul □ İyi □ Çok iyi	□ Çok kötü □ Kötü □ Makul □ İyi □ Çok iyi	□ Çok kötü □ Kötü □ Makul □ İyi □ Çok iyi
10-Uyandığınızda kendinizi ne kadar dinlenmiş ve yenilenmiş hissettiniz?	□ Dinlenmemiş □ Biraz dinlenmiş □ Kısmen dinlenmiş □ İyi dinlenmiş □ Çok iyi dinlenmiş	□ Dinlenmemiş □ Biraz dinlenmiş □ Kısmen dinlenmiş □ İyi dinlenmiş □ Çok iyi dinlenmiş	□Dinlenmemiş □ Biraz dinlenmiş □ Kısmen dinlenmiş □ İyi dinlenmiş □ Çok iyi dinlenmiş	□ Dinlenmemiş □ Biraz dinlenmiş □ Kısmen dinlenmiş □ İyi dinlenmiş □ Çok iyi dinlenmiş	□Dinlenmemiş □ Biraz dinlenmiş □ Kısmen dinlenmiş □ İyi dinlenmiş □ Çok iyi dinlenmiş
11a-Gün içinde kaç kez uyukladınız veya şekerleme yaptınız?	2 kez				
11b-Ne kadar süre ile uyukladınız veya şekerleme yaptınız?	1 saat 10 dakika				
12a-Alkollü kaç tane içecek tükettiniz?	3 içecek				
12b-Son içkinizi saat kaçta içtiniz?	21:20				
13a-Kaç tane kafeinli içecek (kahve, çay, soda, enerji içeceği) tükettiniz?	2 içecek				
13b-En son saat kaçta içtiniz?	21:20				
14-Reçeteli veya reçetesiz herhangi bir uyku ilacı aldınız mı? Eğer aldıysanız ismini, miktarını ve saatini belirtiniz.	□ Evet □ Hayır Şifalı bitki Doz:50 mg Saat:23:00	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır	□ Evet □ Hayır
Yorumlar	Soğuk algınlığım mevcuttu.				
Lütfen ilk 10 soruyu uyandığınızda, diğer soruları ise gece yatmadan önce cevaplayınız.					

Ek 3. Basılabilir uyku günlüğü (AASM, 2021).

AÇIKLAMALAR:

1-Tarihi, haftanın gününü ve günün türünü yazın: İş, Okul, İzin Günü veya Tatil.

2- Kahve, kola veya çay içerken kutuya "K" harfini koyun. Herhangi bir ilaç aldığınızda "İ" harfini koyunuz. Alkol içerken "A" harfini koyunuz. Egzersiz yaparken "E" harfini koyunuz.

3- Ne zaman yatağa gittiğinizi göstermek için kutuya bir "Y" harfini koyunuz. Uyuyakaldığınızı düşündüğünüz zamanı gösteren kutuya "U" harfini koyunuz.

4- Gece uyuduğunuzda veya gün içinde şekerleme/uyuklama yaptığınızda gösteren tüm kutucuklara "U" harfini koyunuz.

5- Geceleri uyandığınızı ve gün boyunca uyanık olduğunuzu göstermek için kutuları boş bırakın.

İsim-Soyisim:

Tarih	Gün	Günün türü (iş, izin,tatil)	Saat																							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	15	17	18	18	20	21	22	23	24
ÖRNEK	PZT	İŞ	U		U	U	U	U		K İ						E					A	U		Y	U	U

Form http://sleepeducation.org/wp-content/uploads/2021/04/sleep-diary-form.pdf adresinden elde edilebilir.

Ek 4. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (Buysse ve ark., 1989).

İsim: Tarih:

1- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? ……

2- Geçen ay uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? …… dakika

3- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? ……..

4- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)…… saat

5- Geçen ay aşağıda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkta yaşadınız?

Haftada Hiç (0) 1'den az (1) 1-2 kez (2) 3'den çok (3)

a- 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

b- Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

c- Tuvalete gittiniz

d- Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

e- Aşırı derecede üşüdünüz

f- Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

g- Kötü rüyalar gördünüz

h- Ağrı duydunuz

i- Diğer nedenler

j- Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

6- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?

Çok iyi (0) Oldukça iyi (0) Oldukça kötü (1) Çok kötü (2)

7- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

Hiç (0) Haftada 1'den az (1) Haftada 1-2 kez (2) Haftada 3'den çok (3)

8- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

Hiç (0) Haftada 1'den az (1) Haftada 1-2 kez (2) Haftada 3'den çok (3)

9- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?

Hiç problem oluşturmadı (0) Bir dereceye kadar problem oluşturdu (2)

Yalnızca çok az bir problem oluşturdu (1) Çok büyük bir problem oluşturdu (3)

10-Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok (0) Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil (2)

Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var (1) Partner aynı yatakta (3)

11- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorunuz.

Haftada Hiç (0) 1'den az (1) 1-2 kez (2) 3'ten çok (3)

a- Gürültülü horlama

b- Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar

c- Uyurken bacaklarda seğirme ve sıçrama

d- Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

e- Diğer huzursuzluklarınız

(Parantez içindeki numaralandırma, puanlamayı ifade etmektedir.)

Ek 5. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin puanlanması.

Bileşen 1: Öznel uyku kalitesi, soru 6'nın puanlanması ile elde edilir.

Bileşen 2: Uyku latansı, soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir.

Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Bileşen 3: Uyku süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 4: Alışılmış uyku etkinliği soru 1, soru 3, soru 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyanma saatlerinin süresi saptanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır:

- Alışılmış uyku etkinliği (%) = Uyuma saatlerinin süresi x 100 / Yatakta geçen saatlerin süresi

Alışılmış uyku etkinliği	Bileşen 4 puanı
Uyku etkinliği ≥%85	0
%75≤ uyku etkinliği <%84	1
%65≤ uyku etkinliği <%74	2
Uyku etkinliği <%65	3
Bu değerlendirme sonucunda	**Bileşen 4 puanı elde edilir**

Bileşen 5: Uyku bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5 b,c,d,e,f,g,h,i,j sorulara ait skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır:

Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı
0	0
1-9	1
10-18	2
19-21	3
Bu değerlendirme sonucunda	**Bileşen 5 puanı elde edilir**

Bileşen 6: Uyku ilacı kullanımı soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.

Bileşen 7: Gündüz işlev bozukluğu soru 8 ve 9'un puanlaması ile elde edilir.

Soru 8 ve 9 toplamı	Bileşen 7 puanı
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3
Bu değerlendirme sonucunda	**Bileşen 7 puanı elde edilir**

Tüm bu bileşenlerinin puanı toplanarak hastanın **"**PUKİ puanı" elde edilir.

Ek 6. Pittsburgh insomni değerlendirme ölçeği-20 (PİDÖ-20) (Moul ve ark., 2007).

İsim: Tarih:

Aşağıda bulunan soruları son 7 gün ve gecenizi dikkate alarak cevaplayınız. Lütfen her soruya en uygun bir cevabı işaretleyiniz.

A-Son bir hafta içinde aşağıda bulunan durumlar ile ilgili ne kadar rahatsızlık duydunuz?	Hiç	Biraz	Orta	Ciddi
1. Uyuduktan sonra bir veya daha fazla uyanmak				
2. Yeterli uyuyamamak				
3. Tamamen dinlendirici şekilde uyuyamamak				
4. Gün içi uyanıklıkta azalma				
5. Düşüncelerinizi odaklamakta zorluk				
6. İnsanların sizi yorgun olarak tanımlaması				
7. Üstesinden gelinmesi gereken çok fazla zorluk				
8. Uyku kalitesi düşüklüğünden dolayı kötü duygu durum				
9. Uyku kalitesi düşüklüğünden dolayı enerji azlığı				
10. Uyku kalitesi düşüklüğünden dolayı ilişkilerinde bozulma				
11. Uyuyamamak				
12. Sadece yaşamını sürdürebilmek için gerekli şeyleri yapabilmek				

B- Lütfen her soru için geçen haftayı dikkate alarak en uygun cevabı işaretleyiniz.

13. Uyumak üzere yatağa girdikten sonra uykuya dalmanız sıklıkla ne kadar sürüyor?
    - 0 Yarım saatten az
    - 1 Yarım saat-1 saat arasında
    - 2 1-3 saat arasında
    - 3 3 saatten uzun sürüyor veya uyuyamıyorum
14. Gece uyku esnasında uyanırsanız, tekrar uykuya dalmanız sıklıkla ne kadar sürüyor?
    - 0 Yarım saatten az veya uyanmıyorum
    - 1 Yarım saat-1 saat arasında
    - 2 1-3 saat arasında
    - 3 3 saatten uzun sürüyor veya tekrar uyuyamıyorum
15. Yatak içerisinde uyanık geçirdiğiniz süreleri saymadan en kötü gecenizde kaç saat uyudunuz?
    - 0 7 saatten uzun
    - 1 4-7 saat arası
    - 2 2-4 saat arası
    - 3 2 saatten kısa veya uyumadım
16. Kötü uyku nedeniyle kaç gün sorun yaşadınız?

0 Hiç veya 1 gün

1 2 veya 3 gün

2 4 veya 5 gün

3 6 veya tüm günler

C- Son haftayı baz aldığınızda ne şekilde skorlarsınız?

	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
17. Uyku kalitenizi birçok insan ile kıyasladığınızda				
18. Uyku konusunda sizin memnuniyetiniz				
19. Uyku düzeniniz				
20. Uykunun sağlamlığı				

Pittsburgh insomni değerlendirme ölçeğinin puanlanması: Tüm sorular cevaplandı ise skor tüm soru skorlarının toplamıdır. Eğer bir soru cevaplanmamışsa test kabul edilebilir. Ancak hesaplama; Soru skor toplamı / Soru sayısı x 20 şeklinde hesaplanır (en düşük skor 0 puan, iyi; en yüksek skor 60 puan, kötü).

Ek 7. Uykusuzluk şiddeti ölçeği (Bastien ve ark., 2001).

İsim: Tarih:

Lütfen her soru için sizin cevabınızı en iyi şekilde yansıtan numarayı işaretleyiniz.

Uykusuzluk problemi	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
1-Uykuya dalmak	0	1	2	3	4
2-Uykuyu sürdürmek	0	1	2	3	4
3-Çok erken uyanmak	0	1	2	3	4

4-Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/ memnuniyetsizsiniz?

0- Çok memnun 1- Memnun 2- Biraz memnun 3- Memnun değil 4- Hiç memnun değil

5-Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

0- Kesinlikle fark edilemez 1- Biraz fark edilebilir 2- Oldukça fark edilebilir

3- Çok fark edilebilir 4- Çok fazla fark edilebilir

6-Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

0- Kesinlikle endişelendirmiyor 1- Biraz endişelendiriyor 2- Oldukça endişelendiriyor

3-Çok endişelendiriyor 4- Çok fazla endişelendiriyor

7-Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (ör., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

0- Kesinlikle engelleyici değil 1- Biraz engelleyici 2- Oldukça engelleyici

3- Çok engelleyici 4- Çok fazla engelleyici

Tüm maddelerdeki skorların toplamı toplam skoru ifade eder.

- 0-7= Klinik olarak uykusuzluk yok
- 8-14= Eşik altı uykusuzluk
- 15-21= Orta derecede uykusuzluk
- 22-28= Şiddetli uykusuzluk

Ek 8. Epworth uykululuk skalası (Johns, 1991).

İsim Tarih:

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız? (Yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuyakalmak anlaşılmalıdır)

Aşağıda bulunan şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

Aşağıda bulunan derecelendirmeye göre mevcut durumlar için en uygun puanlamayı seçiniz.

1. Hiçbir zaman uyuklamam
2. Nadiren uyuklarım
3. Zaman zaman uyuklarım
4. Büyük olasılıkla uyuklarım

Mevcut Durum	**Puanlama**
1-Oturmuş bir şeyler okurken	
2-Televizyon seyrederken	
3-Toplum içinde hareketsizce otururken (tiyatro veya toplantı gibi yerlerde)	
4-Ara vermeden en az 1 saat süren araba yolcuğunda yolcu olarak bulunurken	
5-Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	
6–Birisiyle oturmuş konuşurken	
7-Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	
8-İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda	

Normal	**Normal ama artmış gün içi uykululuk**	**Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk**	**Artmış, orta derecede gün içi uykululuk**	**Artmış, şiddetli gün içi uykululuk**
0-5 puan	6-10 puan	11-12 puan	13-15 puan	16-24 puan

Ek 9. Stanford uykululuk skalası (Hoddes ve ark., 1973).	
1-Aktif ve sürekli uyanık hissediyor	
2-Yüksek seviyede fonksiyonel ancak tamamen uyanık (alert) değil	
3-Uyanık durumda fakat gevşemiş, yanıt veriyor ama tamamen uyanık (alert) değil	
4-Bazen dalgın	
5-Dalgın ve hareketleri yavaşlamış	
6-Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor	
7-Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gibi	

BÖLÜM 14
Uyku Tıbbında Kullanılan Testler

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0014

Berlin Anketi, Stop-Bang Anketi

Yrd. Doç. Dr. Ferda İlgen Uslu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), her ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik düzeyde sık görülen bir uyku bozukluğudur. Tanısı esas olarak anamnez ve polisomnografi (PSG) incelemesinde dayansa da PSG çalışmaları; pahalı, eğitimli eleman ve deneyim gerektiren, zaman alan incelemelerdir. Ayrıca toplumda sık görülen uyku hastalıklarını incelemek için yeterli uyku laboratuvarı da yoktur (Netzer ve ark., 1999; Chung ve ark., 2008a) Bu nedenle hastaları inceleme öncesi taramak hasta seçimi açısından gereklidir ve anketler bu aşamada en önemli yol göstericilerdir.

İdeal bir solunumsal uyku bozukluğuna ait hastalıkları tarama anketi, yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için yüksek bir duyarlılığa sahip olmalı, ayrıca düşük riskli hastaların maliyetli ve zaman alıcı incelenmelerini önleyecek kadar da özgün olmalıdır (Marti-Soler ve ark., 2016). Erişkinlerde uykuda apne varlığının anket yolu ile taranması hem pratik olması hem de maliyet etkinliği açısından önemlidir. Bu bölümde günlük pratikte ve klinik çalışmalarda en sık kullanılan iki anket olan Berlin anketi (BA) ve STOP-BANG anketinden bahsedilecektir.

BERLİN ANKETİ

Berlin'de 1996'da gerçekleştirilen "Birinci Basamakta Uyku Konferansı"nda yapılan toplantı sonucu varılan kararlarla oluşturulan bir ankettir (Netzer ve ark., 1999; Chung ve ark., 2008a; Małolepsza ve ark., 2021) Genel toplumda uykuda apnesi olan hastaları taramak için kullanılır. Birinci basamak ve uyku kliniği ortamlarında uykuda apne yakınması bulunanları, yaşlıları ve kronik hastalığı bulunan hastaları kolayca taramaya yardımcı olur (Chung ve ark., 2008a).

Ankette üç kategori ve 10 öğe sorgulanır (bakınız, Ek 1). Horlama şiddeti, gündüz aşırı uyku hali, yüksek tansiyon ve obezite öyküsü kategorilerini içerir. İlk bölüm horlama, ikinci bölüm gündüz yorgunluk ve uykululuk, son bölüm ise tıbbi geçmiş, kan basıncı ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik ölçümler hakkındadır. İki veya daha fazla kategori pozitifse, hasta OUAS için yüksek riskli kabul edilir.

Öz değerlendirme ile yapılır ve 5-10 dakika sürer. Kan basıncı ölçümü ve VKİ hesaplanması gerekmektedir. Vücut kitle indeksi için vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılır ve "kilo/boy^2" (kg/cm^2) formülü ile hesaplanır. Vücut ağırlığı ve boy ölçümü için sabah saatleri tercih edilir, her katılımcı kalibrasyonu yapılmış aynı tartıda, ayakları eşit basarken ve dik dururken, mümkünse ayakkabısız halde tartılmalıdır. Kan basıncı ölçümü de tercihen sessiz bir odada, en az beş dakika istirahat ettikten sonra civalı kan basıncı ölçer (sfigmomanometre) ile ölçülür. Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde katılımcı sigara, çay veya kahve içmemiş ve tercihen yemek yememiş halde iken yapılır.

Puanlama diğer apne anketlerine kıyasla karmaşıktır, bu nedenle anket ile ilgili eğitim almış kişiler tarafından uygulanması önerilir. Anket, "evet/hayır" yanıtlı ve çoktan seçmeli sorular içerir. "Evet" cevabına bir puan verilir. Çoktan seçmeli sorularda ise en yüksek apne şiddetine karşılık gelen iki yanıtın her ikisi de bir puan alır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilir. Katılımcı iki veya daha fazla puan alırsa, birinci ve ikinci kategoriler yüksek riskli olarak kabul edilir. Kan basıncı yüksek veya VKİ 30 kg/m^2'nin üzerinde ise katılımcı yüksek riskli kabul edilir (Shahid ve ark., 2012).

Puanlama testi, tekrar test güvenilirliği ve iç tutarlılığı değişkendir. Güvenilirlik için Cohen'in kappa değeri 0,74–0,98 iken, iç tutarlılık için Cronbach'ın alfa değeri 0,68–0,98'dir. Genel olarak bakıldığında OUAS saptanmasında %69 oranında duyarlılığa, %56 oranında özgünlüğe sahiptir. Çalışmalarda birinci basamakta, apne-hipopne indeksi (AHİ) 5/saat ve üzeri patolojik kabul edilirse, duyarlılık %86 ve özgünlük %77 oranında; AHİ 15/saat ve üzeri patolojik kabul edilirse, duyarlılık %54 ve özgünlük %97 oranında saptanmıştır. Bu da OUAS orta veya şiddetli olduğunda daha faydalı olduğunu göstermektedir (Netzher ve ark., 1999; Chung ve ark., 2008a; Saengsuwan ve ark., 2014; Popevic ve ark., 2016; Mololepsza ve ark., 2021).

Zaman alıcı, değerlendirmenin karışık olması ve uygulama için eğitimli olma gerekliliği uygulanmasını zorlaştırır. Yine de birçok klinik alanda çalışmalarda kullanılır. Genel toplum, uyku klinikleri, yaşlı bireyler, hipertansiyon, cerrahi öncesi-sonrası, koroner arter hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi birçok alanda çalışmalarda kullanılmış ve yeterli ve güvenli bulunmuştur (Kang ve ark., 2013; Suksakorn ve ark., 2014a; Sforza ve ark., 2011; Popevic ve ark., 2016; Ahmadi ve ark., 2008; Gus ve ark., 2008; Ghazal ve ark., 2015; Wu ve ark., 2020).

Arapça, Çince, Farsça, Korece, Malayca, Norveçce, Sırpça, Tayca ve Yunanca gibi birçok farklı dilde geçerlilik ve güvenirlilik çalışmaları yapılmıştır (Saleh ve ark., 2011; El-Sayed ve ark., 2012; Luo ve ark., 2014; Amra ve ark., 2013; Kang ve ark., 2013; Yunus, 2013; Hrubos-Strom ve ark., 2011; Popevic ve ark., 2016; Suksakorn ve ark., 2014b; Bouloukaki ve ark., 2013). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur ve düşük özgünlük seviyeleri OUAS'ın zayıf bir belirleyicisi olarak belirlenmiştir (Ulasli ve ark., 2014).

Batı toplumlarında kullanımının yanı sıra diğer kültürlerde de rahat kullanılabilmesi için "Değiştirilmiş Berlin Anketi (DBA)" (Modified Berlin Questionnaire) geliştirilmiştir. Hindistan'dan Sinha ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarında BA'yı kendi toplum özelliklerine göre değiştirmiş ve geçerlilik çalışmasını yapmışlardır. Orijinal BA'dan farklı olarak kategori 1'e "Uyurken boğulur musunuz? Cevap evet ise ne kadar sıklıkta?" sorusu eklenmiştir. Kategori 2'deki "Araba kullanırken uyuklama" sorusu çıkarılıp yerine "Doktor ofisinde beklerken uyuklar mısınız?", "Evde televizyon izlerken ya da gün içinde uyuklar mısınız?" ve "Elektrik ya da telefon faturası sırasında uyuklar mısınız?" soruları eklenmiştir. Kategori 3'den orijinal ankette yer alan VKİ çıkarılmıştır. Bu DBA ile orijinal BA ve PSG sonuçları karşılaştırıldığında, AHİ 5/saat ve üzeri patolojik kabul edilir ise, anketin duyarlılığı %88, özgünlüğü %95 olarak saptanmıştır. Bu değerler orijinal BA ile karşılaştırıldığında DBA'nın özgünlük değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Wu ve arkadaşları Çin'de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda OUAS taradıkları çalışmalarında, DBA, BA ve STOP-BANG anketini kullanmışlar ve DBA'yı diğer anketlerden hafifçe daha iyi bulmuşlardır. DBA'nın duyarlılığı BA ile benzer olsa da özgünlüğü bu çalışmada da daha yüksek olarak izlenmiştir (Sinha ve ark., 2006; Wu ve ark., 2020).

STOP-BANG ANKETİ

STOP-BANG anketi ilk olarak 2008'de cerrahi yapılacak hastalarda OUAS taraması için geliştirilmiştir (Chung ve ark., 2008b; Vasu ve ark., 2010). Ancak yüksek duyarlılık nedeniyle OUAS açısından yüksek riskli hastaları tespit etmek için daha geniş alanlarda kullanılmaya başlanmıştır ve bir tarama testi haline gelmiştir (Farney ve ark., 2011; Cruces-Artero ve ark., 2018; Chung ve ark., 2012; Shahid ve ark., 2012).

Obstrüktif uyku apne sendromuna ait yakınma, bulgu ve demografik veri bilgileriyle risk faktörlerini sorgular. STOP-BANG ismi bunların İngilizce anlamlarının baş harflerinin yan yana getirilmesi ile elde edilmiştir. Dört öznel (STOP: *Snoring [*Horlama], Tiredness *[Y*orgunluk*]*, Observed apnea *[Tanıklı* apne*]*, high blood Pressure *[y*üksek tansiyon*])* ve dört demografik öğe (BANG: Body mass index [VKİ], Age *[y*aş*]*, Neck circumference *[*boyun çevresi*]*, Gender *[c*insiyet*])* içeren basit bir ankettir (bakınız, Ek 2).

Öz değerlendirme ile yapılır. Anketi doldurmak 2-3 dakika sürer ancak anket öncesi bazı ölçümler gerekir. Vücut kitle indeksi için vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılır ve "kilo/boy^2" (kg/cm^2) formülü ile hesaplanır. Vücut ağırlığı ve boy ölçümü için sabah saatleri tercih edilir, her katılımcı kalibrasyonu yapılmış aynı tartıda, ayakları eşit basarken ve dik dururken, mümkünse ayakkabısız halde tartılmalıdır. Boyun çevresi ölçümü şerit metre ile tiroit kıkırdağı düzeyinin hemen altından, erkeklerde adem elması seviyesinden, şerit metre ile boyun kaslarını sıkıştırmadan yapılır; boyun kaslarında bir kasılmanın olmamasına dikkat edilmelidir.

Anketteki her "hayır" yanıtı için 0 puan, her 'evet' yanıtı için bir puan verilmektedir. Toplam puan 0-8 arasında değişmektedir. İki adımlı STOP-BANG anketinde skoru; 0-2, 3-4, 5-8 puan olan hastalar sırasıyla düşük, orta ve yüksek OUAS riskine sahip olmaktadır. STOP-BANG formundaki sekiz sorudan en az üç tanesi "evet" şeklinde yanıtlandıysa, hasta OUAS açısından yüksek riskli (STOP-BANG pozitif), iki ve daha az "evet" yanıtında ise OUAS açısından düşük riskli (STOP-BANG negatif) olarak kabul edilmiştir. Dolayısıyla OUAS'ı tahmin etmek için kesme değeri STOP-BANG skoru üç veya daha fazla olarak belirlenmiştir. Bu puan ve üzeri için duyarlılık hafif OUAS'da %83,9, orta OUAS'da %92,9 ve ağır OUAS'da %100'dür. Ancak anketin ilk dört sorusundan iki ya da daha yüksek puan alan hastalar ek olarak erkek cinsiyette ise ve/veya VKİ 35 kg/m^2'den fazla ve/veya geniş boyun çevresine sahip ise orta risk grubundan yüksek risk grubuna taşınırlar (Chung ve ark., 2008b; Shahid ve ark., 2012; Boynton ve ark., 2013).

Pratik, kullanımı kolay, kısa sürede tamamlanabilir, yapılması için özel bir eğitime ihtiyaç yoktur. Geçerlilik ve güvenirlilik çalışmaları sonucunda etkin ve duyarlılığı yüksek saptandığı için birçok klinik alanda OUAS ile ilgili çalışmalarda kullanılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda diğer OUAS anketleri ile değerlendirilince daha duyarlı olduğu dikkati çekmiştir. Genel tıp uygulama alanları, cerrahi, uyku kliniklerinde ve ayrıca gebeler, psikiyatrik hastalıkları olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, otobüs şoförleri, multipl skleroz gibi özel gruplarda da çalışmaları yapılmıştır (Silva ve ark., 2011; Luo ve ark., 2014; Vana, 2013; Vasu ve ark., 2010; Cowan ve ark., 2014; Goldfarb ve ark., 2014; Alam ve ark., 2012; Annamalai ve ark., 2014; Guralnick, 2012; Cruces-Artero ve ark., 2018; Nicholl ve ark., 2013; Fırat ve ark., 2012; Ozoh ve ark., 2013; Dias ve ark., 2012).

Arapça, Çince, Farsça, Korece, Portekizce, Yunanca ve benzeri birçok farklı dilde geçerlilik ve güvenirlilik çalışmaları yapılmıştır (BaHammam ve ark., 2015; Ong ve ark., 2010; Ha ve ark., 2014; Sadeghniiat-Haghighi ve ark., 2015; Reis ve ark., 2015; Pataka ve ark., 2013).

Chung ve arkadaşlarının 2,467 hasta ile yapılan çalışmalarında AHI 5/saatten büyük, 15/saatten büyük ve 30/saatten büyük olarak değerlendirildiğinde, duyarlılıklar sırasıyla %83,6, %92,9 ve %100 olarak saptanmıştır (Chung ve ark., 2008b). Sonrasında yapılan çalışmalarda STOP-BANG anketinin duyarlılığı (%97-99) ve negatif öngörü değerleri (%88-97) yüksek saptanmıştır (Kee ve ark., 2018). Türkçe geçerlilik çalışması yapılmış olup, STOP-BANG anketinin özgünlüğünün düşük olmasına karşın duyarlılığının çok yüksek olduğu, OUAS şiddeti arttıkça da duyarlılığının arttığını göstermiştir (Acar ve ark., 2013). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, STOP-BANG anketinin kısaltılmış versiyonununda (STOP-BN) yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Manzar ve ark., 2020).

STOP-BANG anketi genel olarak Berlin anketine göre daha kolay uygulanır ve çalışmalarla desteklendiği üzere daha duyarlı ve özgün saptanmıştır. STOP-BANG anketi BA da dâhil olmak üzere OUAS tanısı için kullanılan birçok anket ile karşılaştırıldığında, uyku kliniği ortamında farklı yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıkları olan kişilerde OUAS için yüksek riskli hastaları saptamada diğerlerine göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Pataka ve ark., 2014; Kee ve ark., 2018; Oktay Arslan ve ark., 2020).

Berlin anketi ve STOP-BANG anketi arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarda STOP-BANG anketinin üç ve üzerinde puanlarının diğer OUAS tarama anketlerine göre daha iyi bir belirleyici olduğu saptanmıştır (Pataka ve ark., 2014; Kee ve ark., 2018). Kee ve arkadaşlarının 758 hastanın katıldığı geniş ölçekli çalışmasında anket bulguları ile evde kayıtlanan uyku incelemesi karşılaştırılmıştır. Buna göre, STOP-BANG anketinin sonucu üçten düşük katılımcıların sadece %14'ünde anormal solunum olayının 30/saatten düşük olduğu izlenmiş, dolayısıyla PSG yapılamayan ortamda yine tercih edilebilir olduğuna dikkat çekilmiştir (Kee ve ark., 2018).

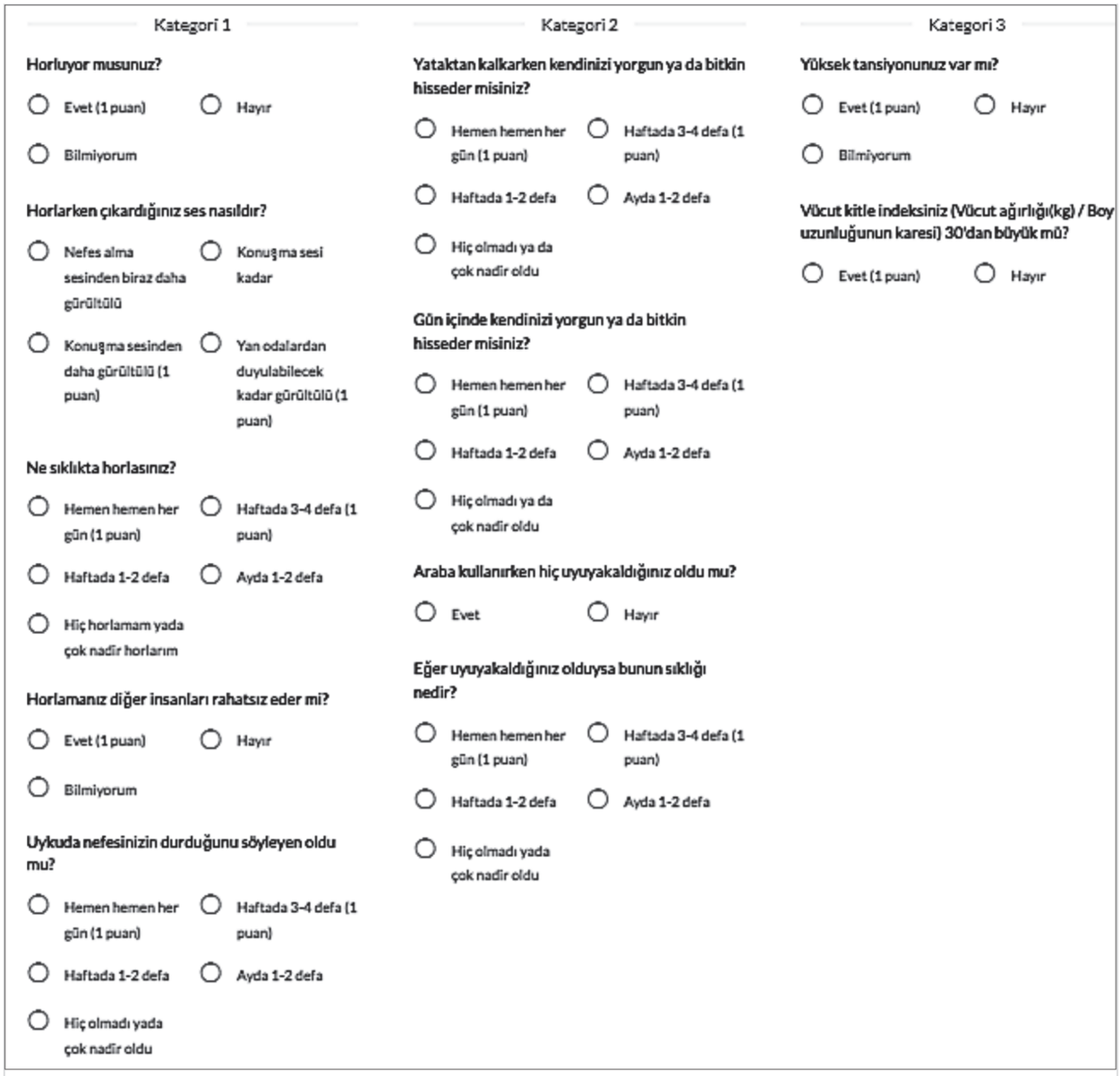
KAYNAKLAR

- *Acar HV, Kaya N, Yücel F, et al. Validation of the STOP-BANG Questionnaire: an Obstructive Sleep Apnoea Screening Tool in Turkish Population. Turk J Anaesth Reanim. 2013;41:115-120.*
- *Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. Sleep Breath. 2008;12:39-45.*
- *Alam A, Chengappa KN, Ghinassi F. Screening for obstructive sleep apnea among individuals with severe mental illness at a primary care clinic. Gen Hosp Psychiatry. 2012;34(6):660-664.*
- *Amra B, Nouranian E, Golshan M, Fietze I, Penzel T. Validation of the persian version of berlin sleep questionnaire for diagnosing obstructive sleep apnea. Int J Prev Med. 2013;4(3):334-339.*
- *Annamalai A, Palmese LB, Chwastiak LA, Srihari VH, Tek C. High rates of obstructive sleep apnea symptoms among patients with schizophrenia. Psychosomatics. 2014;56(1):59-66.*
- *BaHammam AS, Al-Aqeel AM, Alhedyani AA, Al-Obaid GI, Al-Owais MM, Olaish AH. The Validity and Reliability of an Arabic Version of the STOP-Bang Questionnaire for Identifying Obstructive Sleep Apnea. Open Respir Med J. 2015;9:22-29.*
- *Bouloukaki I, Komninos ID, Mermigkis C, et al. Translation and validation of Berlin questionnaire in primary health care in Greece. BMC Pulmonary Medicine. 2013;13:6.*
- *Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG questionnaire among patients referred for suspected obstructive sleep apnea. J Sleep Disord Treat Care. 2013;2(4):10.4172/2325-9639.*
- *Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. Br J Anaesth. 2012;108(5):768-775.*
- *Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. Anesthesiology. 2008a;108(5):82230.*

- *Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea.Anesthesiology. 2008b;108(5):812-821.*
- *Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, et al. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA.BMJ Open. 2014;4:e004519.*
- *Cruces-Artero C, Hervés-Beloso C, Martín-Miguel V, et al. Diagnostic accuracy of STOP-Bang questionnaire on moderate sleep apnoea in primary care. Gaceta sanitaria. 2018;33(5):421-426.*
- *Dias RA, Hardin KA, Rose H, Agius MA, Apperson ML, Brass SD. Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study. Sleep Breath. 2012;16(4):1255-1265.*
- *El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2012;61(4):433-441.*
- *Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. J Clin Sleep Med. 2011;7(5):459-465.*
- *Fırat H, Yuceege M, Demir A, Ardic S. Comparison of four established questionnaires to identify highway bus drivers at risk for obstructive sleep apnea in Turkey. Sleep and Biological Rhythms. 2012;10(3):231-236.*
- *Ghazal A, Roghani F, Sadeghi M, Amra B, Kermani-Alghoraishi M. Obstructive sleep apnea, diagnosed by the Berlin questionnaire and association with coronary artery disease severity. ARYA Atheroscler. 2015;11(5):275-280.*
- *Goldfarb IT, Sparks TN, Ortiz VE, Kaimal A. Association between a positive screen on the STOP-BANG obstructive sleep apnea tool and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2014;123.*
- *Guralnick AS, Pant M, Minhaj M, Sweitzer BJ, Mokhlesi B. CPAP adherence in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea prior to elective surgery. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):501-506.*
- *Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. Am J Hypertens. 2008;21:832-835.*
- *Ha SC, Lee DL, Abdullah VJ, van Hasselt CA. Evaluation and validation of four translated Chinese questionnaires for obstructive sleep apnea patients in Hong Kong. Sleep Breath. 2014;18(4):715-721.*
- *Hrubos-Strom H, Randby A, Namtvedt SK, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). Journal of sleep research. 2011;20:162-70.*
- *Kang K, Park KS, Kim JE, Kim SW, Kim YT, Kim JS, Lee HW. Usefulness of the Berlin Questionnaire to identify patients at high risk for obstructive sleep apnea: a population-based door-to-door study. Sleep Breath. 2013;17:803-810.*
- *Kee K, Dixon J, Shaw J, et al. Comparison of commonly used questionnaires to identify obstructive sleep apnea in a high-risk population. J Clin Sleep Med. 2018;14(12):2057-2064.*
- *Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. Chin Med J (Engl). 2014;127(17):3065-3070.*
- *Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. Value of STOP-Bang questionnaire in screening patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in sleep disordered breathing clinic. Chin Med J (Engl). 2014;127(17):1843-1848.*
- *Małolepsza A, Kudrycka A, Karwowska U, et al. The role of screening questionnaires in the assessment of risk and severity of obstructive sleep apnea-polysomnography versus polygraphy. Advances in Respiratory Medicine. 2021;89(2):188-196.*
- *Manzar MD, Hameed UA, Alqahtani M, et al. Obstructive sleep apnea screening in young people: Psychometric validation of a shortened version of the STOP-BANG questionnaire using categorical data methods. Ann Thorac Med. 2020;15(4):215-222.*
- *Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, et al. The NoSAS scorefor screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. Lancet Respir Med. 2016;4(9):742-748.*
- *Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999;131:485-491.*
- *Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, et al. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. J Clin Sleep Med. 2013;9(1):31-38.*
- *Oktay Arslan B, Uçar Hoşgör ZZ, Orman MN. Which screening questionnaire is best for predicting obstructive sleep apnea in the sleep clinic population considering age, gender, and comorbidities? Turk Thorac J. 2020;21(6):383-389.*
- *Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AA. Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. Sleep Breath. 2010;14(4):371-376.*
- *Ozoh OB, Okubadejo NU, Akanbi MO, Dania MG. High-risk of obstructive sleep apnea and excessive daytime sleepiness among commercial intra-city drivers in Lagos metropolis. Niger Med J. 2013;54(4):224-229.*
- *Pataka A, Chavouzis N, Passa KF, et al. Validation of the stop bang questionnaire in a sleep clinic in Greece for the prediction of obstructive sleep apnea. Eur Respir J. 2013;42(Suppl 57):P4052.*
- *Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. Sleep Med. 2014;15(7):776-781.*
- *Popevic MB, Milovanovic A, Nagorni-Obradovic L, Nesic D, Milovanovic J, Milovanovic AP. Screening commercial drivers for obstructive sleep apnea: translation and validation of Serbian version of Berlin Questionnaire. Qual Life Res. 2016;25(2):343-349.*
- *Reis R, Teixeira F, Martins V, et al. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2015;21(2):61-68.*
- *Sadeghniiat-Haghighi K, Montazeri A, Khajeh-Mehrizi A, et al. The STOP-BANG questionnaire: reliability and validity of the Persian version in sleep clinic population. Qual Life Res. 2015; 24(8):2025-2030.*
- *Saengsuwan J, Ungtrakul N, Saengsuwan J, Sawanyawisuth K. Preliminary validity and reliability of a Thai Berlin questionnaire in stroke patients. BMC Research Notes. 2014;7:348.*
- *Saleh AB, Ahmad MA, Awadalla NJ. Development of Arabic version of Berlin questionnaire to identify obstructive sleep apnea at risk patients. Annals of Thoracic Medicine. 2011;6(4):212-216.*
- *Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthelemy JC, Roche F. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? Sleep Medicine. 2011;12(2):142-146.*
- *Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the fourvariable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. J Clin Sleep Med. 2011;7(5):467-472.*
- *Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, Pandey RM, Handa KK. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients2 at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. Indian J Med Res. 2006;124(3):281-290.*
- *Suksakorn S, Rattanaumpawan P, Banhiran W, Cherakul N, Chotinaiwattarakul W. Reliability and validity of a Thai version of the Berlin questionnaire in patients with sleep disordered breathing. J Med Assoc Thai. 2014;97,3:S46-S56.*
- *Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. Clin Respir J. 2014;8(3):292-296.*
- *Vana KD, Silva GE, Goldberg R. Predictive abilities of the STOPBang and Epworth Sleepiness Scale in identifying sleep clinic patients at high risk for obstructive sleep apnea. Res Nurs Health. 2013;36(1):84-94.*
- *Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(10):1020-1024.*

- *Wu Q, Xie L, Li W, et al. Pulmonary Function Influences the Performance of Berlin Questionnaire, Modified Berlin Questionnaire, and STOP-Bang Score for Screening Obstructive Sleep Apnea in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1207-1216.*
- *Yunus A, Seet W, Mohamad Adam B, Haniff J. Validation of the Malay version of Berlin questionaire to identify Malaysian patients for obstructive sleep apnea. Malays Fam Physician. 2013;8(1):5-11.*

EK 1. Berlin Anketi soruları ve değerlendirmesi (sleepapnea.org/berlin-questionnaire.pdf).



Kategori 1

Horluyor musunuz?

- ○ Evet (1 puan)
- ○ Hayır
- ○ Bilmiyorum

Horlarken çıkardığınız ses nasıldır?

- ○ Nefes alma sesinden biraz daha gürültülü
- ○ Konuşma sesi kadar
- ○ Konuşma sesinden daha gürültülü (1 puan)
- ○ Yan odalardan duyulabilecek kadar gürültülü (1 puan)

Ne sıklıkta horlasınız?

- ○ Hemen hemen her gün (1 puan)
- ○ Haftada 3-4 defa (1 puan)
- ○ Haftada 1-2 defa
- ○ Ayda 1-2 defa
- ○ Hiç horlamam yada çok nadir horlarım

Horlamanız diğer insanları rahatsız eder mi?

- ○ Evet (1 puan)
- ○ Hayır
- ○ Bilmiyorum

Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

- ○ Hemen hemen her gün (1 puan)
- ○ Haftada 3-4 defa (1 puan)
- ○ Haftada 1-2 defa
- ○ Ayda 1-2 defa
- ○ Hiç olmadı yada çok nadir oldu

Kategori 2

Yataktan kalkarken kendinizi yorgun ya da bitkin hisseder misiniz?

- ○ Hemen hemen her gün (1 puan)
- ○ Haftada 3-4 defa (1 puan)
- ○ Haftada 1-2 defa
- ○ Ayda 1-2 defa
- ○ Hiç olmadı ya da çok nadir oldu

Gün içinde kendinizi yorgun ya da bitkin hisseder misiniz?

- ○ Hemen hemen her gün (1 puan)
- ○ Haftada 3-4 defa (1 puan)
- ○ Haftada 1-2 defa
- ○ Ayda 1-2 defa
- ○ Hiç olmadı ya da çok nadir oldu

Araba kullanırken hiç uyuyakaldığınız oldu mu?

- ○ Evet
- ○ Hayır

Eğer uyuyakaldığınız olduysa bunun sıklığı nedir?

- ○ Hemen hemen her gün (1 puan)
- ○ Haftada 3-4 defa (1 puan)
- ○ Haftada 1-2 defa
- ○ Ayda 1-2 defa
- ○ Hiç olmadı yada çok nadir oldu

Kategori 3

Yüksek tansiyonunuz var mı?

- ○ Evet (1 puan)
- ○ Hayır
- ○ Bilmiyorum

Vücut kitle indeksiniz (Vücut ağırlığı(kg) / Boy uzunluğunun karesi) 30'dan büyük mü?

- ○ Evet (1 puan)
- ○ Hayır

Berlin anketi puanlama yöntemi şu şekildedir:

- Kategori 1'de $\geq$2 puan ise (+)
- Kategori 2'de $\geq$2 puan ise (+)
- Kategori 3'de $\geq$1 puan ise (+)
- Sonuç: Üç kategoriden iki veya daha fazlası (+) ise yüksek risk kabul edilir.
  - $\geq$2 (+) Yüksek Risk
  - $\leq$1 (+) Düşük Risk

EK 2. STOP-BANG anketi soruları ve değerlendirmesi (stopbang.ca/turkish.pdf).

(S)Horlama? **Yüksek Sesle Horluyor musunuz?** (Kapalı kapılar ardından duyulabilecek kadar yüksek sesle veya gece horladığınız için yatağı paylaştığınız kişinin sizi dirseğiyle dürtmesine neden olacak şekilde)

☐ Evet ☐ Hayır

(T)Yorgunluk? Gündüzleri sık sık **Yorgun, Bitkin veya Uykulu** hissediyor musunuz? (Örneğin araba kullanırken uyuyakalmak gibi).

☐ Evet ☐ Hayır

(O)Gözlem? Herhangi biri, uykunuz sırasında **Nefes Alıp Vermeyi Bıraktığınızı veya Boğazınızın Tıkandığını/Nefes Nefese Kaldığınızı Gözlemledi mi?**

☐ Evet ☐ Hayır

(P)Tansiyon? **Yüksek Tansiyonunuz** var mı veya bunun için tedavi görüyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

(B)Vücut Kitle İndeksi 35 kg/m2'den fazla mı?

☐ Evet ☐ Hayır

(A)Yaşı 50'den fazla mı?

☐ Evet ☐ Hayır

(N)Boyun ölçüsü geniş mi? (Âdemelmasının çevresinden ölçülür) Erkekler için, gömlek yakanız 17 inç/43 cm veya daha geniş mi? Kadınlar için, gömlek yakanız 16 inç/41 cm veya daha geniş mi?

☐ Evet ☐ Hayır

(G)Cinsiyet = Erkek?

☐ Evet ☐ Hayır

Genel olarak tüm katılımcılar için önerilen değerlendirme şu şekildedir:

- Düşük seviyeli OUA riski: 0-2 soruya evet cevabı
- Orta seviyeli OUA riski: 3-4 soruya evet cevabı
- Yüksek seviyeli OUA riski: 5-8 soruya evet cevabı veya
    - 4 STOP sorusundan 2 veya daha fazlasına evet cevabı + erkek katılımcı veya
    - 4 STOP sorusundan 2 veya daha fazlasına evet cevabı + VKİ >35 kg/m^2 veya
    - 4 STOP sorusundan 2 veya daha fazlasına evet cevabı + boyun çevresi erkeklerde $\geq$43 cm, kadınlarda $\geq$38 cm

BÖLÜM 15
Uyku Tıbbında Kullanılan Testler

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0015

Polisomnografi

Prof. Dr. Kezban Aslan Kara

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

POLİSOMNOGRAFİNİN TARİHÇESİ

Giriş

Uyku, doğanın işleyişi için gerekli fizyolojik olaylar gibi, tüm canlılıların fonksiyonel devamlılıkları için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir. İlk kez uyku sürecinin fizyolojik tanımlaması Purkinje (1846) tarafından yapılmıştır. Daha sonra Nathaniel Kleitman (1929–1939) ve Fredric Bremer (1935–1937) ile birlikte bir çok araştırmacı başlangıçta uykunun pasif bir fenomen olduğunu vurgulamışlardır (Jha, 2020). Tartışmaların bilimsel anlamda netlik kazanması von Economo ve Nauta'nın gözlemsel çalışması sonrası gerçekleşmiş ve uykunun pasif bir fenomenden çok, iyi tanımlanmış nöronal devreler tarafından sürdürülen aktif bir fenomen olduğu kabul görmüştür (Lavie, 1993; Nauta, 1946).

Uykunun, fizyolojik fenomenolojisi tanımlandığı sırada, beynin elektriksel aktivitelerinin keşfi ve onların kayıt edilme sürecinde de benzer bir ilerleme olmuştur. İlk kez 1875'de Richard Caton, tavşan ve maymun beyninde elektriksel ritmin olduğunu belirlemiş, 1928'de ise Hans Berger insan beyninden elektriksel aktiviteyi kayıt etmeyi başarmıştır, sonrasında bu konuda bilgiler hızla bir araya gelmeye başlamıştır (Pelayo ve Dement, 2017).

Bu sırada uyku hastalıklarının da farklı bir kulvardan ilerlediği görülmüştür; Charles Dickens'ın 1836'da, obez ve devamlı uykulu hali olan Joe adlı hastayı tanımlaması, Meir Kryger ve Peretz Lavie'nin horlama ve uyku apne sendromuna ait önemli klinik bulguları yayınlaması ve 1880'de, Jean Baptiste Edouard Gélineau'nin narkolepsi olgusunu tanımlaması ile uyku bilimi ile elektrofizyolojik bilim alanları örtüşmeye başlamıştır (Pelayo ve Dement, 2017). Bir yandan uyku bilimi, diğer yandan elektrofizyoloji alanında polisomnografi (PSG) kayıtlamasında gelişmeler uyku tıbbının gelişiminde basamakları oluşturmuştur.

Polisomnografi Kayıtlama Tarihçesi

Berger, elektroensefalografiyi (EEG) bulduktan sonra, beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklık ve uyku dönemindeki özelliklerini de göstermiştir (Deak ve Epstein, 2009). İki farklı çalışma grubu 1930'lu yıllarda, uyku ile ilgili çalışmalarda ön ayak olmuştur. Başlangıçta Loomis ve arkadaşları sağlıklı 30 kişide elde ettikleri uyku kayıtlarını 5 farklı uyku evresi (A [alfa], B [düşük voltaj], C [iğcik], D [iğcik ve rastgele] ve E [rastgele]) olarak tanımlamışlardır (Deak ve Epstein, 2009). Daha sonra Blake ve Gerald, sağlıklı erişkinlerde uyku dönemlerini kayıt ederek, derin uykunun yüksek amplitütlü, 0,5-3 Hz frekanslı yavaş aktivitelerden oluştuğu sonucunu çıkarmışlardır (Blake ve Gerard, 1937). Kleitman 1950'de hızlı göz hareketlerinin (rapid eye movement [REM]) olduğu uyku döneminin keşfi ile uyku araştırmaları, teknolojideki gelişmeler ile birlikte ciddi bir ivme almıştır. Kleitman ile öğrencisi Aserinksy birlikte, göz hareketlerini kayıt eden elektrookülogramı (EOG) bulmuşlar, bu cihaz ile yavaş göz hareketleri ile hızlı göz hareketlerini birbirinden ayırt etmeyi sağladıkları gibi bu dönemde ortaya çıkan otonom değişikleri de not etmişlerdir (Deak ve Epstein, 2009; Jha, 2020; Pelayo ve Dement, 2017).

Dement ve Kleitman'nın 1957'deki yayınlarından sonra, ilk kez 1960 yılında uyku skorlamasında ortak dilin geliştirilmesi için, "Uyku için Psikofizyolojik Çalışmalar Birliği" (Association for the Psychophysiological Study of Sleep) adı altında uyku çalışması yapan bilim insanları bir araya gelmiştir. Ortak çalışmalar sonucunda, 1968'de Allan Rechtschatten ve Anthony Kales, Rechtschatten & Kales (R&K) skorlaması (A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects) adı altında ortak bir uyku skorlaması görüş bildirgesi yayınlamışlardır (Deak ve Epstein, 2009; Pelayo ve Dement, 2017). Bu bildirgeye göre 30 sn'lik epoklar bir uyku evresini oluşturmakta ve uyku skorlaması için EEG dışında, EOG ve elektromiyografik (EMG) kayıtlarında olması gerekli olduğu vurgulanmıştır. R&K skorlama kuralları olarak bilinen bu skorlama yöntemi yaklaşık olarak 40 yıl süre ile uyku tıbbında kullanılmıştır.

Uyku biliminde ve kayıt tekniklerinde gelişmeler zamanla hız kazanması, zaman içerinde bilgilerin bir araya gelmesi ile evreleme ile ilgili son düzenlemeler ardı sıra birbirini takip etmiştir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Akademy of Sleep Medicine, AASM), 2007'de R&K kurallarını düzenleyip, güncelleyerek AASM skorlama kurallarını yayınlanmışlardır (Berry ve ark., 2012). Daha sonra aralıklı olarak bu konudaki güncellemeler devam etmiş, ancak temel kurallarda majör bir değişiklik olmamıştır. AASM'nin uyku yeni skorlama sisteminde temel uyku grafoelemanlarını daha fazla gösteren (mümkünse 6 kanal, aşağıya bakınız) kayıt tekniklerini kullanmayı, REM olmayan (non-REM, NREM) evre 3 ve evre 4 uyku evrelerini tek bir evrede bir araya getirmeyi (NREM-3, N3) ve buna benzer uyku makro ve mikroyapısal temel sorunları yapılandırıcı nitelikte kriterler getirilmiştir.

POLİSOMNOGRAFİ KAYIT KURALLARI

AASM 2020'de PSG kayıt kuralları, terminolojisi ve teknik özelliklerinin son versiyonunu yayınlamıştır (Berry ve ark., 2020).

Polisomnografi kayıtlaması için gerekli olan (*işaretlenmiştir) parametreler raporda olmalıdır, isteğe bağlı olan parametreler ise klinisyen ve araştırmacının çalışma tekniği ve amacına bağlı olarak belirlenebilmektedir. PSG kayıtlarında, genel parametreler, uyku skorlama bilgileri, uyanıklık reaksiyonları, kardiyak olaylar, hareket olayları, solunumsal olaylar ortak görüş birliğinin kriterlerine göre kayıt edilmeli ve raporlanmalıdır. Tablo 1'de a-e arasında AASM'ye göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler sıralanmıştır.

Bunlara ek olarak, kılavuzda konulara ilişkin kayıt teknik önerileride bulunmaktadır (Berry ve ark., 2020). Rapor hazırlarken sonuç kısmına; uyku ve ilişkili bulgulara, EEG, elektrokardiyografi (EKG) anormalliklerine, kayıt süresince gözlemlenen hareket ve davranışlara ve uyku hipnogram (opsiyonel) içeriklerine yönelik bulgulara yer verilmesi önerilmektedir.

TEKNİK VE DİJİTAL ÖZELLİKLER

Doğru kayıt yapılabilmesi için bilgi işleme sistemleri için öneriler verilmiştir. Rutin PSG için elektrot empedansının maksimum 5 KΩ, dijital çözünürlüğün her bir örnek için 12 bits olması önerilmektedir.

EEG ve EOG (min-maks: 0,3 Hz - 35 Hz), EKG (min-maks: 0,3 Hz - 70 Hz), EMG ve horlama için (min-maks: 10 Hz - 100 Hz),

oronazal termal akım, torakoabdominal bant sinyalleri (min-maks: 0,1 Hz - 15 Hz), nazal basınç (direkt akım ya da min-maks: ≤ 0,03 Hz - 100 Hz) için standart örneklem hızı önerilmiştir (Berry ve ark., 2020).

Tablo 1.a. AASM'ye göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler.

A. Genel parametreler*	**B. Uyku Skorlama Bilgileri***
Elektroensefalografi (EEG) derivasyonları	Işık söndürme zamanı (st:dk)
Elektrookulografi (EOG) derivasyonları	Işık açma zamanı (st:dk)
Çene elektromiyogram (EMG)	Total uyku süresi (TUS; NREM-1+ NREM-2+ NREM-3+REM uykusunda geçen toplam zaman, dk)
Bacak elektromiyogram (EMG)	Total kayıt süresi (TKS; ışığın söndürüldüğü zaman ile açıldığı an arasında geçen zaman, dk)
Hava akım sinyali	Uyku latansı (UL; ışık söndürüldükten sonra ilk uyku epoğuna kadar geçen süre, dk)
Solunum efor sinyalleri	REM uyku latansı (uyku başlangıcından REM [R] uyku dönemine kadar geçen süre, dk)
Oksijen satürasyonu	Uyku sonrası uyanıklık (USU; TKS-UL-TUS, dk)**
Vücut pozisyonu	Uyku etkinliği yüzdesi (TUS/TKS x 100)
Elektrokardiyogram (EKG)	Her uyku evresinde geçen süre (dk)
Eş zamanlı PSG-video kaydı	Her uyku evresinin total uyku süresi içindeki yüzdesi (her uyku evresine ait zaman/TUS) x 100

** USU (wakefulness after sleep onset, WASO): Hastanın uykuya daldıktan sonra geçirdiği tüm uyanıklık süresini, yatak dışında geçirdiği zamanı dâhil olmak üzere içerir. Kayıt sırasında hastanın cihaz ile bağlantısı kesilir ise bu dönemde uyanıklık olarak kayıt edilir. Bu sırada eğer hasta kısa süre ile uyku dönemine geçti ise uyku skorlaması için anlamlı bir dönem olarak kabul edilmez.

Tablo 1.b. AASM'e göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler.

C. Uyanıklık Reaksiyonları *
Uyanıklık reaksiyonları sayısı (UrS) Uyanıklık reaksiyonları indeksi (Urİ; UrS x 60 / TUS)

Tablo 1.c. AASM'e göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler.

D. Kardiyak Olaylar *
Uyku sırasında ortalama kalp hızı Uyku sırasında en yüksek kalp atım hızı Kayıt sırasındaki en yüksek kalp atım hızı Bradikardi (gözlendi ise); en düşük kalp atım hızı Asistol varlığı (gözlendi ise); en uzun atımı raporlayın Uyku sırasında sinus taşikardi varlığı (gözlendi ise); en yüksek kalp atım hızını raporlayın Dar kompleks taşikardi varlığı (gözlendi ise); en yüksek kalp atım hızını raporlayın Geniş kompleks taşikardi varlığı (gözlendi ise); en yüksek kalp atım hızını raporlayın Atrial fibrilasyon varlığı (gözlendi ise); ortalama kalp atım hızını raporlayın Diğer aritmilerin varlığı (gözlendi ise); aritmileri listeleyin

Tablo 1.d. AASM'e göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler.

E. Hareket Olayları *
Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin (UPEH) sayısı
Uyanıklık reaksiyonlarının eşlik ettiği uykuda periyodik bacak hareket (UPEH) sayısı
UPEH indeksi (UPEHİ; UPEH x 60 / TUS)
UPEH uyanıklık reaksiyonları indeksi (UPEHUrİ; uyanıklık reaksiyonlarıyla UPEH x 60 / TUS
Atonin olmadığı REM (REM without atonia, RWA)

Tablo 1.e. AASM'e göre PSG'de kayıt edilmesi için gerekli parametreler.	
F. Solunumsal olaylar*	
Obstrüktif apne sayısı (OAS)	Santral AHİ (SAHİ; [SAS+SHS] x 60 / TUS)
Mikst apne sayısı (MAS)	Artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (respiratory effort-related arousals, RERA) sayısı
Santral apne sayısı (SAS)	Artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları indeksi (RERA indeks; RERA x 60 / TUS)
Hipopne sayısı (HS)	Anormal solunum olayı indeksi (ASOİ; apne+hipopne+RERA sayıları x 60 / TUS)
Obstrüktif hipopne sayısı (OHS)	Oksijen desatürasyonunun ≥% 3 ya da ≥% 4 altında düşme sayısı
Santral hipopne sayısı (SHS)	Oksijen desatürasyon (≥% 3 ya da ≥% 4) indeksi (ODİ; ≥% 3 ya da ≥% 4 altında oksijen desatürasyonu x 60 / TUS)
Apne+hipopne sayısı (AHS)	Arterial oksijen satürasyon, ortalama değer
Apne indeksi (Aİ; [OAS+SAS+MAS] x 60 / TUS)	Uyku sırasında minimum oksijen satürasyonu
Hipopne indeksi (Hİ; HS x 60 / TUS)	Tanısal çalışma sırasında hipoventilasyon varlığı, pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) titrasyonu sırasında hipoventilasyon varlığı
Obstrüktif apne-hipopne indeksi (OAHİ; [OAS+MAS+OHS] x 60 / TUS)	Erişkinlerde Cheyne-Stokes solunumu varlığı, Horlama varlığı

UYKU EVRELERİ SKORLAMA KURALLARI

Aşağıda temel tanımlamalar açıklanacaktır. Ancak AASM'nin skorlama için önerdiği ayrıntılı öneriler ve notlar Berry ve arkadaşlarının kılavuz kaynağında ayrıntılı olarak açıklanmıştır, bu ayrıntılara burada yer verilmeyecektir (Berry ve ark., 2020).

EEG için Önerilen Teknik Özellikler

EEG elektrot bağlantı pozisyonları uluslararası 10-20 sitemine göre takılmalıdır. Raporlama için minimum üç elektrot bağlantısı şarttır. Uyku için F4, C4, O2 elektrotları ve yedek olarak da F3, C3, O1 elektrotlarının çapraz hemisfer referans elektrot bağlantısı gerekmektedir. F4-M1, C4-M1 ve O2-M1 yedek olarak da F3-M2, C3-M2, O1-M2 bağlantıları uygun olacaktır.

Bununla birlikte, Fz-Cz, Cz-Oz, C4-M1 bağlantılarıda raporlama için uygun olabilir.

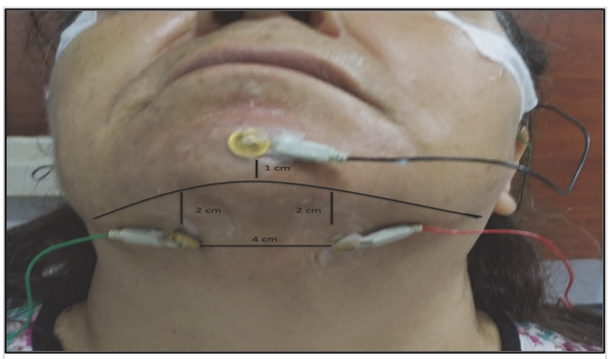
EOG için Önerilen Teknik Özellikler

Gözler için E1-M2 ve E2-M1 bağlantıları yapılmalıdır. E1 için elektrot; sol göz kenarının 1 cm dış ve 1 cm aşağı kısmına, E2 için elektot; sağ göz 1 cm dış, 1 cm yukarıya yerleştirilmelidir (Şekil 1).

Şekil 1. EOG elektrotlarının bağlantı örneklemi.

Çene EMG'si için Önerilen Teknik Özellikler

Toplam üç elektrot takılmalıdır. İlk (1.) elektrot mandibulanın ortasından 1 cm üzerine konumlanmalıdır. Diğer elektotlar, mandibulanın orta hattından mandibulanın her iki alt kenarına kadar çizilen yatay çizgi baz alınarak yerleştirilir. Bu şekli ile mandibulanın ortasından 2 cm sağa (2. elektrot) ve 2 cm sola (3. elektrot) ve tanımlanan yatay çizgiden 2 cm aşağıya yerleştirilmelidir (Şekil 2).



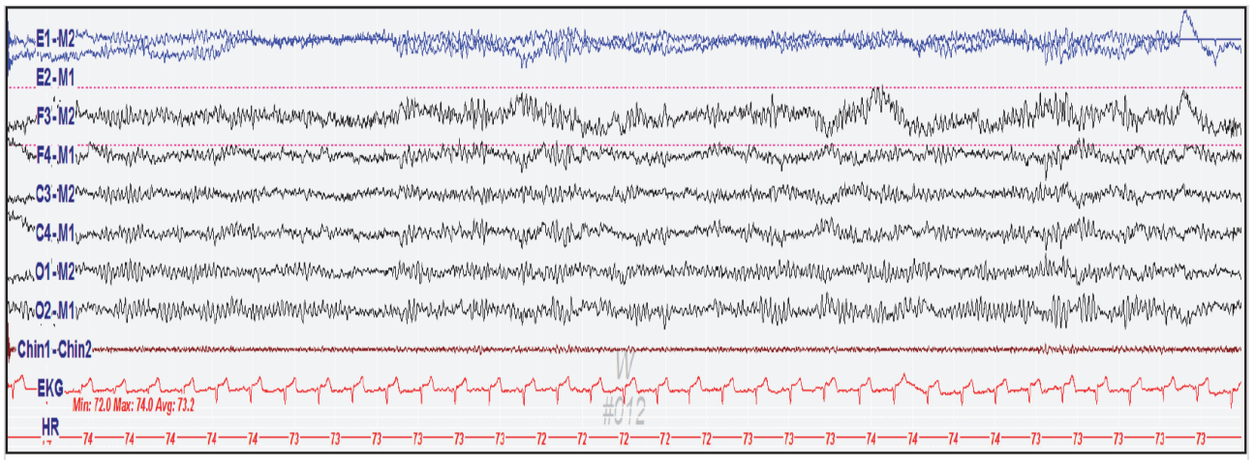
Şekil 2. Çene elektrotlarının bağlantı örneklemi.

Uyku Evreleme için Genel Skorlama Kriterleri

Erişkin bireylerin uyku evrelemesinde; evre uyanıklık (wakefulness, W), evre N1 (NREM-1), evre N2 (NREM-2), evre N3 (NREM-3), evre R (REM) terminolojisinin kullanılması önerilmektedir. Evreleme için 30 sn süreli epoklar kullanılmalıdır. Her epoğunda bir evresi olmalıdır. Bir epokta birden fazla evreye ait veriler var ise, epok daha çok hangi evre grafoelemanlarını içeriyor ise, o evre ile tanımlanmalıdır. Bir epoğun büyük bir kısmında N1, N2, N3 ya da R'e ait grafoelemanlar var ise, epok uyku olarak skorlanmalıdır.

Uyanıklık (W) evresi

Bir epoğun %50'den fazlası; oksipital bölgede (kayıt edilen kişinin gözleri kapalı iken) alfa ritmi (posterior baskın ritim) mevcut ise ve/veya göz kırpma hareketleri (0,5-2 Hz), hızlı göz hareketleri ile normal ya da artmış çene kası tonusu ve okumaya ait göz hareketleri var ise uyanıklık olarak skorlanır (Şekil 3).



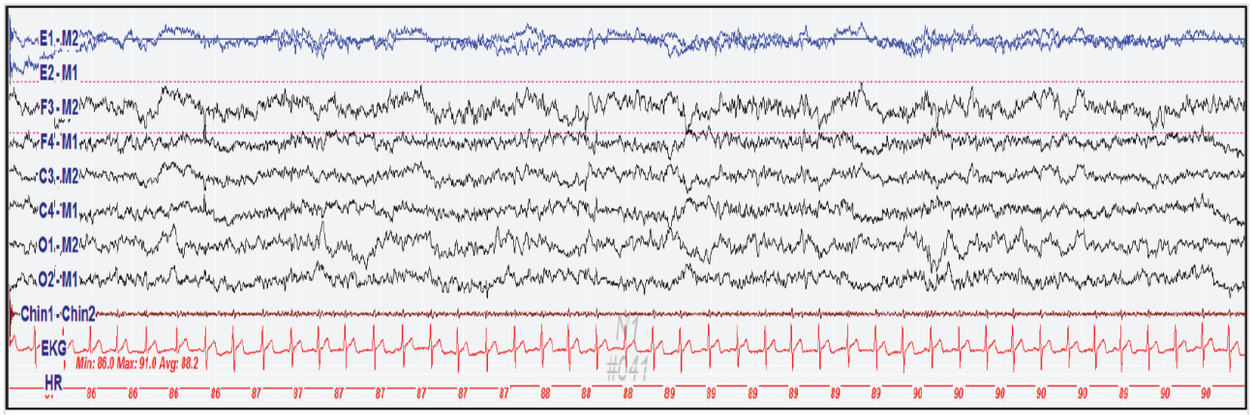
Şekil 3. PSG'de uyanıklık (W) dönemine ait kayıt örneği.

Evre N1

Yavaş göz hareketleri olmalıdır. Bu hareketler eş zamanlı (konjuge), oldukça düzenli, sinüzoidal ve başlangıç defleksiyonu genellikle >500 msn'dir. Yavaş göz hareketleri gözler kapalı ancak uyanıkken ve evre N1'de gözlenir. EEG'de düşük amplitütlü, karışık frekanslı (genellikle 4-7Hz) aktivitler gözlenmelidir. Verteks keskin (V) dalgaları; süreleri 0,5 sn altında, keskin sınırlı dalgalar, sıklıkla santral bölgelerde egemen, evre N1'e geçişte ve N2'de de gözlenebilir. Uyku başlangıcı, uyanıklık dışında skorlanan herhangi bir uyku dönemine ait ilk epoktur.

Alfa ritim oluşturabilen kişilerde, alfa ritmi kaybolmaya başlayarak (atenüasyon) yerini düşük voltajlı karışık frekanslı aktivitelere bırakıyor ve bu değişkenlik epoğun %50'den fazlasını kapsıyor ise, epok evre N1 olarak tanımlanır.

Alfa ritmi oluşturamayanlarda ise mevcut zemin ritmi ≥ 1 Hz üstünde yavaşlıyor ve buna ek olarak verteks keskin aktiviteleri ile yavaş göz hareketleri eşlik ediyor ise evre N1 olarak tanımlanır (Şekil 4).

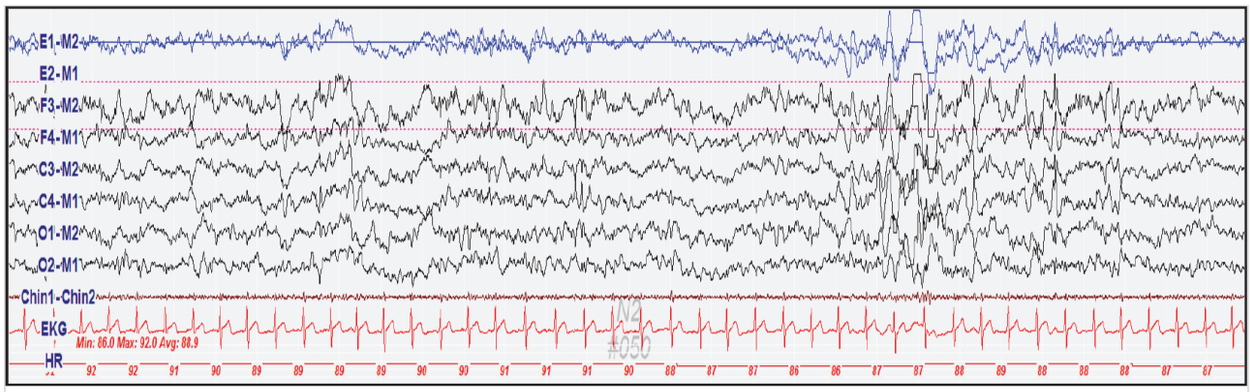


Şekil 4. PSG'de evre N1 dönemine ait kayıt örneği.

Evre N2

Bu evrenin önemli iki grafoelemanları uyku iğcikleri ve K kompleksleridir. K-kompleksleri; keskin negatif potansiyelli, pozitif potansiyelin takip ettiği zemin aktivitesinde belirgin şekilde ayırt edilebilen iyi tanımlanmış ≥0,5 sn süren, sıklıkla frontal derivasyonlarda en iyi kayıt edilen aktivitelerdir. Uyku iğcikleri; 11-16 Hz frekansında, ≥ 0,5 sn süren, sıklıkla santral derivasyonlarda egemen olan, zemin aktivitesinden farklı sinuzoidal dalgalar dizisidir.

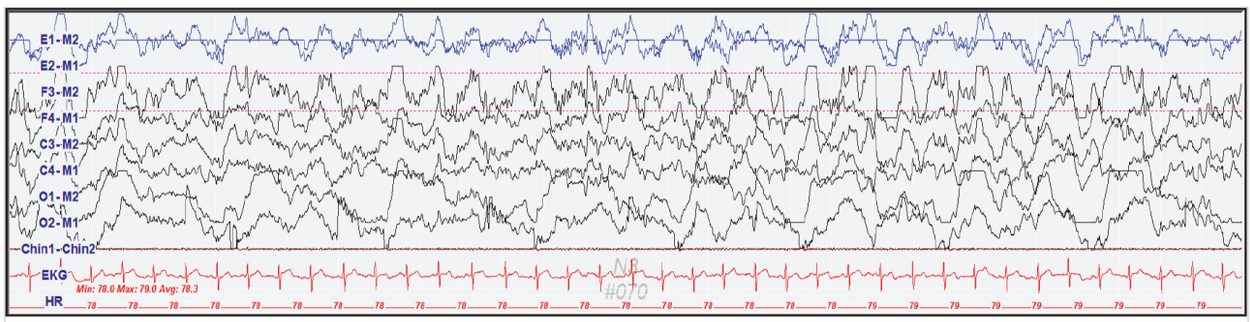
Bir epoğun ilk yarısı ya da bir önceki epoğun ikinci yarısında uyanıklık reaksiyonunun eşlik etmediği bir ya da birden fazla K kompleks ya da uyku iğciği var ise evre N2 olarak skorlanır (Şekil 5).



Şekil 5. PSG'de evre N2 dönemine ait kayıt örneği.

Evre N3

Bir epoğun ≥%20'sinde yavaş dalga aktivitesinden oluşuyor ise evre N3 olarak skorlanır (Şekil 6). Frekans 0,5 Hz-2 Hz aralığında ve tepe-tepe amplitütü >75 µV olan aktiviteler yavaş aktivite olarak tanımlanır.



Şekil 6. PSG'de evre N3 dönemine ait kayıt örneği.

Evre N3, yavaş dalga uykusunu ifade eder ve Rechtschatten ve Kales kurallarına göre evre 3 ve 4'e ait evredir. Burada K kompleks aktivitesi yavaş dalga aktivite kriterlerini karşılıyor ise yavaş aktivite içinde sayılmalıdır. Uyku iğcikleri N3'de devam edebilir ve göz hareketleri bu uyku evresinde tipik olarak görülmez.

Evre R

Rüya dönemine ait skorlama, hızlı göz hareketleri, düşük çene EMG tonusu, testere dişi dalgaları ve geçici kas aktiviteleri tanımlamaları göz önüne alınarak yapılmalıdır. REM; EOG derivasyonlarında eş zamanlı, düzensiz, keskin tepeli ve başlangıç defleksiyonu genellikle <500 msn olan göz hareketleridir. Düşük çene EMG tonusu; bu dönemde gözlenen kas tonusu, kayıt süresince gözlenen tüm evrelerdeki kas tonusundan daha düşük, genellikle en düşük düzeydedir. Testere dişi dalgaları; EEG'de santral derivasyonlarda en yüksek amplitütte olan geçici, keskin sınırlı veya üçgen, sıklıkla tırtıklı konfigürasyonda, 2-6 Hz frekanslı, sıklıkla hızlı göz hareketlerinden önce gözlenen EEG paternleridir. Geçici kas aktiviteleri; genellikle düşük voltajlı EMG tonusu üzerinde üst üste gelmiş <0,25 sn süreli kısa, düzensiz EMG boşalımlarıdır. Bu aktiviteler çene ya da anterior tibial kas EMG derivasyonlarında görülebilir. Göz hareketleri sırasında maksimal gözlenir.

Kesin REM dönemi: (bu üç fenomen var ise evre R olarak skorlanmalıdır (Şekil 7.a):

a. K kompleks ve uyku iğciklerinin olmadığı düşük amplitütlü, karışık frekanslı (DAKF) EEG aktivitesi,

b. Hızlı göz hareketleri ile eş zamanlı, epoğun büyük bir çoğunluğunda düşük voltajlı çene EMG tonusu,

c. Epoğun herhangi bir anında hızlı göz hareketleri varlığı.

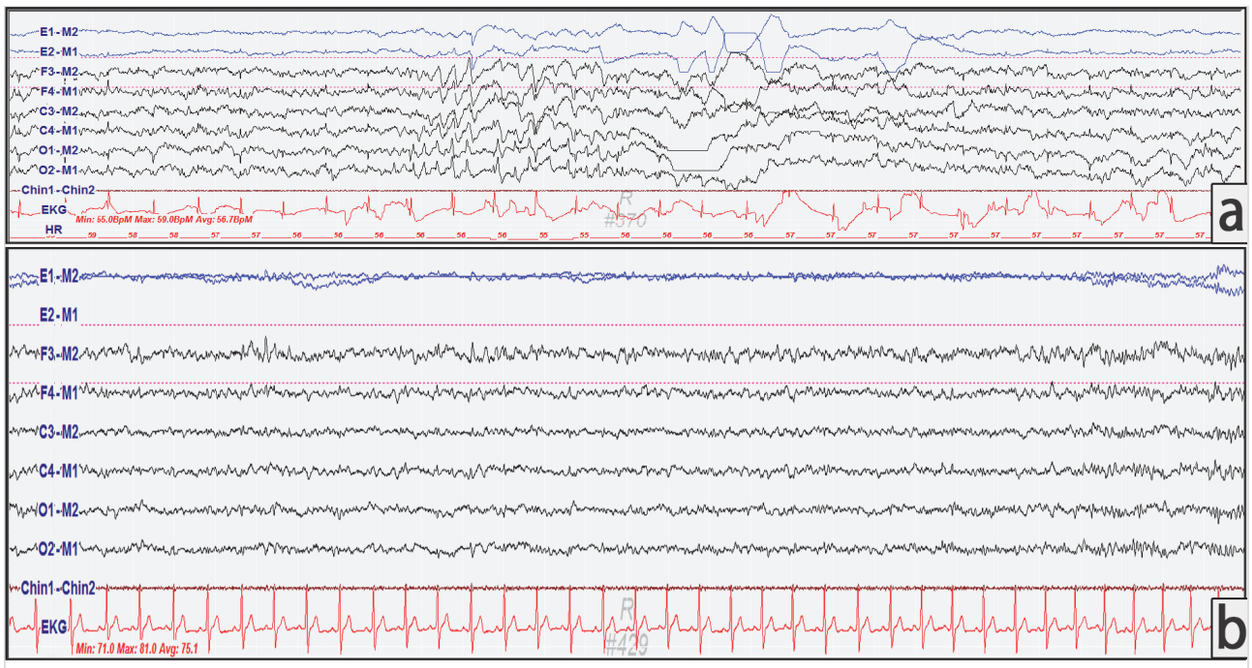
Kesin REM dönemi öncesi ya da sonrasında gözlenen ve hızlı göz harektlerinin olmadığı epok (Şekil 7.b) ise şu durumlarda evre R olarak skorlanır:

a. K kompleks ve uyku iğciklerinin olmadığı DAKF EEG aktivitesi,

b. R dönemindeki gibi, düşük voltajlı çene EMG tonusu,

c. Uyanıklık reaksiyonlarının olmadığı,

d. Uyanıklık reaksiyonlarını takiben yavaş göz hareketlerinin ya da evre W bulgularının olmaması.



Şekil 7. a. PSG'de evre R (kesin) dönemine ait kayıt örneği, b. PSG'de evre R dönemine ait kayıt örneği.

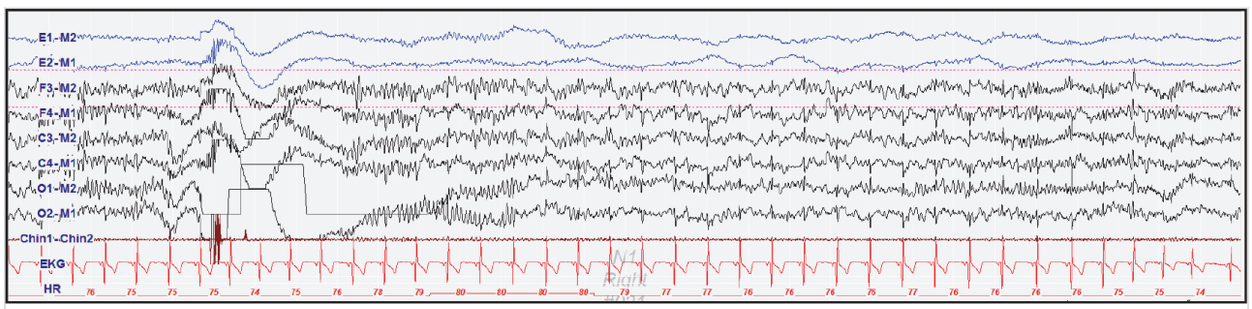
UYANIKLIK REAKSİYONLARI SKORLAMA KURALLARI VE SİKLİK ALTERNAN PATERN

Uyanıklık Reaksiyonları

Santral sinir sistemi; otonom, metabolik ve hormonal değişiklikleri heran kontrol edebilen ve dışarıdan gelen uyarılara karşı gerekli yanıtı anında belirleyen devamlı aktif olarak çalışan yapıya sahiptir. Dolayısı ile uyku sırasında, beynin dinlendiğinin söylenmesi doğru sayılmaz. Loomis ve arkadaşlarının ilk uyku evrelemelerine ait sınıflandırması sonrasında, Blake ve Gerald'ın, sağlıklı erişkinlerde yüksek amplitütlü, 0,5-3 Hz frekanslı yavaş aktiviteleri derin uykuya ait olduğunu göstermişlerdir (Deak ve Epstein, 2009; Blake ve Gerard, 1937). Uykuya ait bu elektriksel aktivitelerin uyku sırasında salınım göstermesi beynin devamlı aktif olduğunun ifadesidir (Blake ve Gerard, 1937).

Lomis ve arkadaşları EEG'de önemli bir terminolojiyi tanımlamışlardır; K kompleksi, uyumakta olan kişilerin oda kapısının üstüne vurulması ile ortaya çıkan gürültüye verilen elektrofizyolojik yanıt, kortikal uyarılmışlık veya santral sinir sisteminin bir uyarana verdiği cevap olarak tanımlanmıştır (Loomis ve ark., 1935). Beyin sapında konumlanmış olan, retiküler aktivite edici sistemin (RAS) uyarılması, kortikal uyarılmış potansiyellerin oluşmasına neden olmaktadır (Bremer ve Stoupel, 1959). Bu uyarılma beyin sapında özelleşmiş hücreler; mezopontin bölgede kolinerjik çekirdekler (Montplaisir, 1975) ve lokus seruleusta (locus coeruleus, LC) noradrenarjik ve diğer retiküler nöronlardaki glutaminerjik sistemin uyarımı ile ortaya çıkmaktadır (Steriade ve McCarley, 1990; Steriade, 1995).

R&K kriterleri, uykuda tonik EEG zemin aktivitesini baz alarak hipnogramdaki uyku evre skalasını şekillendirmektedir. Ancak uyku EEG'sinde bir epok içinde, uyku periyodundan daha kısa süren, tam bir uyku evre değişiklik kriterlerini karşılamayan, hızlı evre değişikliğinin olduğu, fazik süreçler gözlenmekte olup bunlar uykunun mikroyapısını oluşturmaktadır (Şekil 8) (Terzano ve Parrino, 2000). Uyku hipnogramlarında her bir epok uyku evrelerini yani uykunun makroyapısını gösterirken, bir epoğun içindeki bu kısa fazik değişkenler, bir başka adı ile uyanıklık reaksiyonları, uykunun mikroyapı elemananlarını oluşturmaktadır.



Şekil 8. PSG'de gözlenen kısa fazik olay (uyanıklık reaksiyonu).

Normal ve patolojik uyku içerisinde gözlenen uyanıklık reaksiyonları fenomolojisi hakkında bilgiler yeterince birikince, Amerika Uyku Bozuklukları Derneği (American Sleep Disorder Association [ASDA]), 1992 yılında R&K kriterleri dışında, bu konuda bir ortak karar bildirgesi yayınlamıştır (Atlas Task Force, 1992). Uyanıklık reaksiyonları, EEG frekansındaki ani teta, alfa ve/veya uyku iğciğinin olmadığı, 16 Hz ve üstünde bir frekansa hızlı değişimin olduğu elektrofizyolojik aktivite değişikliği olarak tanımlanmıştır. EEG frekansındaki bu değişikliğe elektromiyografik aktivite, kardiyak ritim artışı ya da vücut hareketi eşlik edebilmektedir. EEG'deki bir değişkenliğin uyanıklık reaksiyonu olarak tanımlanabilmesi için öncesinde en az 10 sn uyku aktivitesi gözlenmiş olmalıdır. ASDA kurallarına göre K kompleks ve delta geçişleri EEG frekansında teta, alfa ya da beta ritmine geçiş ile ilişkili değil ise uyanıklık reaksiyonu olarak tanımlanmamaktadır (Halaz P ve ark., 2004).

PSG'de bu bulgular birlikte alındığında şunu göstermektedir:

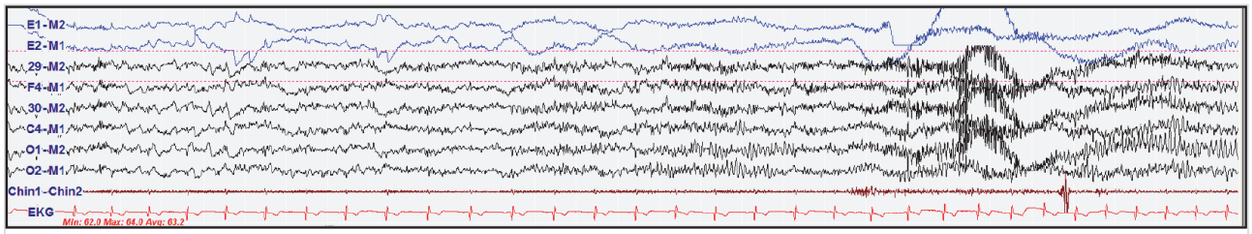
a. K kompleksleri ile delta boşalımları uyanıklık reaksiyonları açısından eş değerdir. Bu nedenle kortikal uyanıklık reaksiyonlarının fark edilip edilmemeleri yanıltıcı olabilir.

b. Uyanıklık reaksiyonu, EEG zemin aktivitesi spektrumu içinde yer alan farklı derecelerde poligrafik parametreler üzerinde değişiklere neden olan süreklilik gösteren bir fenomendir.

AASM 2.6 versiyonuna göre Uyanıklık Reaksiyonu Skorlama Kuralları

Öncesinde en az 10 sn kararlı uyku aktivitesini takip eden, uyku evreleri N1, N2, N3 veya R sırasında uyarılma sonrası, EEG frekansında alfa, teta ve/veya 16 Hz'den büyük (ancak uyku iğcikleri hariç) frekanslar dâhil olmak üzere en az üç saniye süren bir artış ile karakterizedir. REM uykusu sırasında uyanıklık reaksiyonunun skorlanması için en az bir sn süre ile çene EMG aktivitesinde aynı anda artış olması gerekir (Şekil 9). Bununla birlikte AASM'nin önerdiği bazı notlarda bulunmaktadır:

1. Uyanıklık reaksiyonlarının (UR) skorlanması için kayıtlamada, frontal, santral ve oksipital derivasyonlar bulunmalıdır.
2. UR skorlaması, solunumsal olaylar ya da ek EEG kanalların yardımı ile daha iyi yapılabilir. Ancak sonucu değiştirmez sadece daha görsel hale gelmesini sağlar.
3. Işıkların kapatıldığı ve açıldığı süre arasında yapılan kayıtlamada, uyanıklık epoğu sırasında UR kriterlerini karşılayan UR, uyanıklık reaksiyonu indeksi hesaplamasında kullanılmalıdır.
4. UR skorlaması başlamadan, 10 sn önce stabil uyku kaydı olması gereklidir.
5. UR, uyanıklığa geçişten hemen önce gelirse yine skorlanır.



Şekil 9. PSG'de uyanıklık reaksiyonu:
REM uyku dönemi içinde uyanıklık reaksiyonu gösterilmiştir. Alfa frekansına geçiş sırasında, çene elektrodunda tonus artışının yanı sıra, EKG'de reaktif artış olduğu gözlenmektedir

Siklik Alternan Patern (SAP)

SAP, NREM uyku dönemi içinde, zemin aktivitivesi üzerinde benzer aralıklar ile tekrarlayan stereotipik 60 sn'den kısa periyodik EEG paternleridir. SAP, uyku instabilitesini, bozukluğunu ya da her ikisini gösterebilir. NREM uykusu sırasında spontane çıkar, bununla birlikte özellikle birincil uyku bozuklukları sırasında; obstrüktif uyku apne sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu gibi patolojik süreçlere daha fazla eşlik eder. SAP'ların elektrofizyolojik olarak uyanıklık reaksiyonu ile ortak yönleri (Tablo 2.a) ve farklıları (Tablo 2.b) vardır.

EEG'de zemin aktivitesini oluşturan potansiyeller, devamlı tonik biyoelektriksel aktiviteler sadece frekans aralıklarına göre; delta, teta, beta, alfa, gama, uyku iğciği veya nörofizyolojik durum; uyanıklık, NREM, REM uyku dönemine göre sınıflandırılırlar. Ancak SAP'da yer alan bu ritimler periyodik EEG paternlerince kesintiye uğrar (Şekil 10). SAP, Terzano tarafından ilk kez tanımlanmıştır ve çalışma ekibi ile tanımlama kuralları belirlenmiştir (Terzano ve ark., 2001; Terzano ve Parrino, 1993).

Periyodik EEG Aktiviteleri

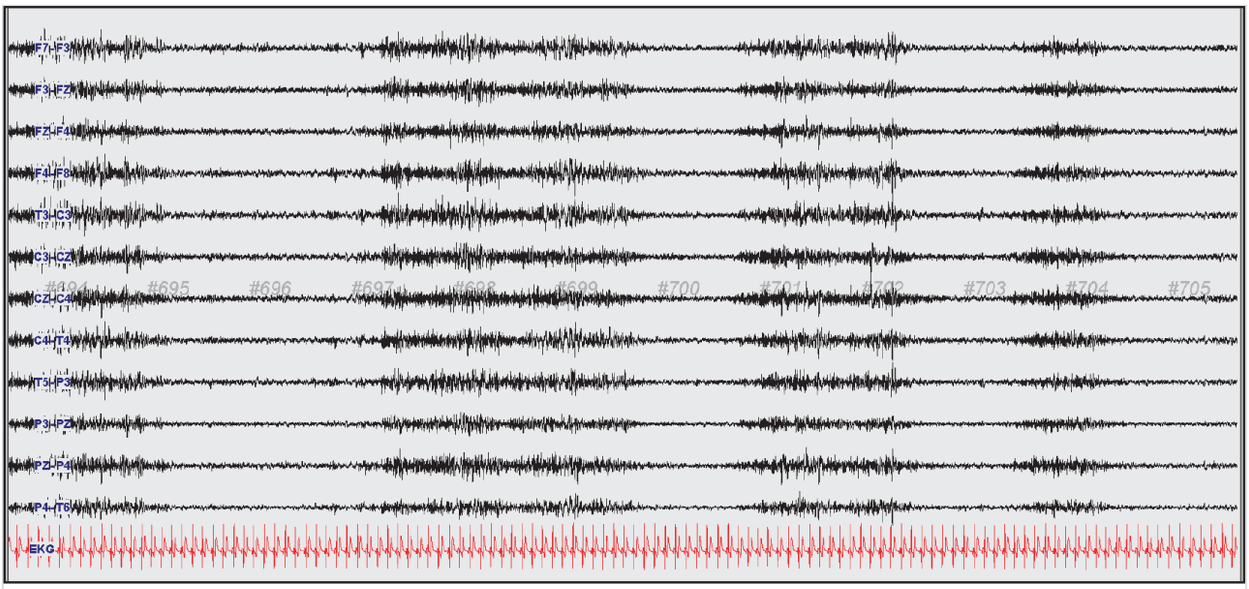
Periyodik aktiviteler üç parametre ile karakterizedir (Şekil 11):

1. Tekrarlayıcı aktivite (periyodun A fazı), EEG'nin yinelenen kısmı
2. Araya giren zemin aktivitesi (periyodun B fazı), tekrarlayan aktiviteleri birbirlerinden ayıran aralık olarak tanımlanır
3. Periyot ya da siklus (Faz A süresi + Faz B süresi), tekrarlama oranını belirler.

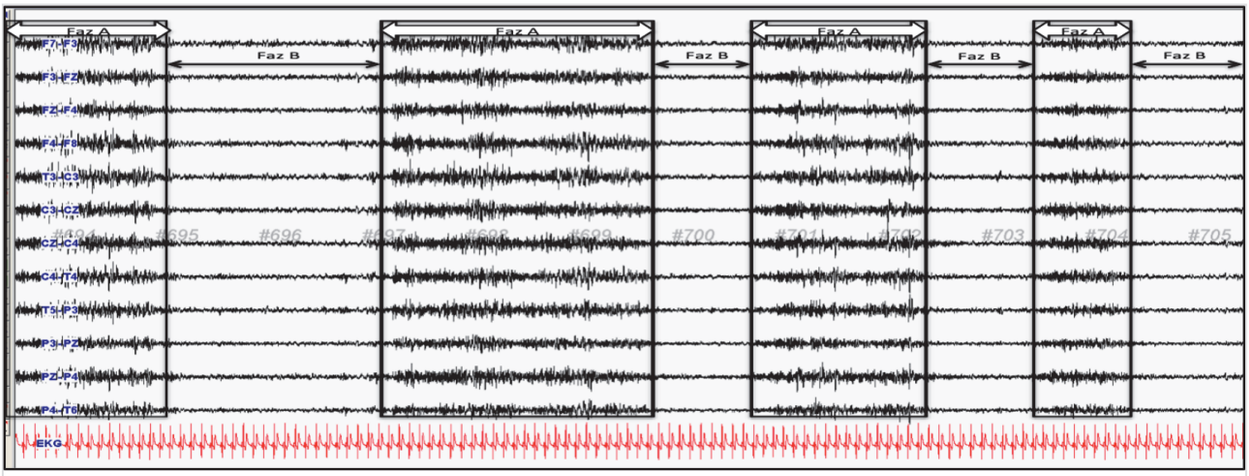
Tablo 2.a. Uyanıklık reaksiyonu ve SAP ortak yönleri (Terzano ve Parrino, 2000).
a. Uyanıklık reaksiyonlarının %87,4'ü NREM (özellikle NREM-1, 2) uykusunda, SAP dizini içinde ortaya çıkar.
b. Uyanıklık reaksiyonlarının %90'ı NREM uykusunda, yavaş dalga aktivitesinden önce gelir (A1---A3).
c. Uyanıklık reaksiyonu ve SAP'ın A fazı (A2 ve A3), her ikisi de kas ve kardiyorespiratuar hızda artış ile birliktedir.
d. Uyanıklık reaksiyonu sonrası periyot ve SAP'ın B fazı, kas tonusu ve nörovejetatif aktivitelerde baskılanma yaratır.
e. Gerek uyanıklık reaksiyonu, gerekse SAP miktarında artış kalitesiz uykunun göstergesidir.

Tablo 2.b. Uyanıklık reaksiyonları ile SAP arasındaki farklar (Terzano ve Parrino, 2000).

	Uyanıklık Reaksiyonu	Siklik Alternan Patern
Organizasyon	Tek bir olay	Ritmik
EEG özelliği	Teta, alfa ve/veya >16 Hz hızlı frekanslı aktivite (iğcik dışında)	Hızlı (uyanıklık reaksiyonları) ve yavaş frekans (K kompleks, delta boşalımları)
Fizyolojik yayılımı	NREM, REM	Sadece NREM döneminde
Ölçüm	Sadece uyanıklık reaksiyonu sayılır	SAP sayımı/zamanlama/ oran
Yaş ilişkili gelişimi	Lineer artış	U şeklinde profil
Fizyolojik önemi	Uyku fragmantasyonu	Uyku instabilitesi



Şekil 10. EEG'de SAP örneği. Uyku dönemine ait EEG kayıtlamasında, 120 sn'lik örneklemde uykunun mikroyapısının görüntüsü.



Şekil 11. EEG kayıtlamasında SAP'nin görünümü:
120 snlik elektroensefalografi kayıtlamasında SAP görünümü. Siyah kutular A fazını, aktivite olarak sessiz alanlar ise B fazını oluşturmaktadır.

Siklik Aktiviteler ya da Siklik Alternan Paternler

SAP, hem faz A hem de faz B'nin 2-60 sn aralıklılarla belirli bir periyot ile tekrarlayan özgün bir aktivite türüdür. A fazını takip eden, B fazı, birlikte C fazını oluşturur. SAP'ın A fazını başlatan fazik aktivitelerin amplitütleri, zemin aktivite amplitüdünün 1/3'den daha yüksek (A fazından 2 sn önce ve sonrasında hesaplanır) olmalıdır. EEG'de gözlenen değişiklikler faz A bulgularını net karşılamıyor ise skorlama yapılmaz.

Faz A ve faz B'nin süresi en az 2 sn'dir. İki A fazı arasındaki süre 2 sn'den kısa (<2 sn) ise tek bir faz A olarak tanımlanır, ancak

aradaki süre ≥ 2 sn ise farklı 2 olay olarak tanımlanır.

SAP'ın A fazını Oluşturan Komponentler

SAP'ın A fazını oluşturan komponentler şu şekildedir:

a. Delta boşalımları; EEG aktivite frekansları; 0,5-<4 Hz arasında olmalı, amplitütleri zemin aktivitesinin en az 1/3'ü ya da daha fazlası olmalıdır.

b. Verteks keskin dalgaları; 50-200 ms süreli değişken amplitütlü (en fazla 250 µV) dalgalardır.

c. Uyku iğcikli ya da iğciksiz K kompleks dizisi; 0,5-2 sn süreli, dizin genellikle 2 sn üzerindedir.

d. Polifazik boşalımlar; yüksek voltajlı delta aktivite kümeleri ve teta, alfa ya da beta aktiviteleri ile karışık dalgalar ile karakterizedir.

e. K-alfa aktivitesi; 2 sn süreli K kompleksinin hemen ardından gelen alfa aktivitesini tarif eden paterndir.

f. Aralıklı alfa; 8-13 Hz frekanslı, oksipital bağlantılardan kayıtlanan aktivitelerdir.

g. EEG'deki uyanıklık reaksiyonları; uyku devamlılığını ≥3 sn kesintiye uğratan, frekansta ani hızlanma yönünde (teta, alfa, beta [uyku iğciği olmayan]) değişikliklerdir.

SAP Sekansını Skorlamak için Gereksinimler

SAP'ın doğru skorlanması için öncelikle uykunun, konvansiyonel skorlama kriterlerine göre skorlanması gerekir. Bir SAP siklusu bir A fazı ile birlikte, bunu takip eden bir B fazından oluşur; SAP sekansı (dizisi) ise en az iki SAP siklusuna verilen isimdir.

SAP başlangıcı ve bitişi

SAP bir kez ya da bir seri olarak skorlanacak olsa da, A fazı ile başlar ve B fazı ile biter (Şekil 11); her bir SAP fazı 2-60 sn sürer. SAP siklusunun en sonundaki B fazını sonlandıran A fazı olmalıdır.

SAP dışı dönem

SAP dışı dönem, >60 sn üzerindeki SAP'ın olmadığı alan olarak işaretlenir. SAP siklusunun en sonunda, B fazını sonlandıran A fazı SAP-dışı dönem olarak skorlanır.

SAP'da Faz A Morfolojisi

Faz A aktiviteleri 3 alt grupta tanımlanır. Bu tanımlama faz A süresince, yüksek voltajlı yavaş aktivite ve düşük amplitütlü hızlı ritimlerin karşılıklı oranına dayanır; diğer bir ifade ile EEG'deki senkronizasyon ve senkronizasyon olmayan dönemler arasındaki orandır.

A1 alt tipi

A1 tipinde gözlenen EEG'deki senkronizasyon olmayan dönem A fazının <%20'den azını kapsar; delta boşalımlar, K kompleks dizileri, verteks keskin aktiviteleri, polifazik boşalımlar izlenir (Şekil 12).

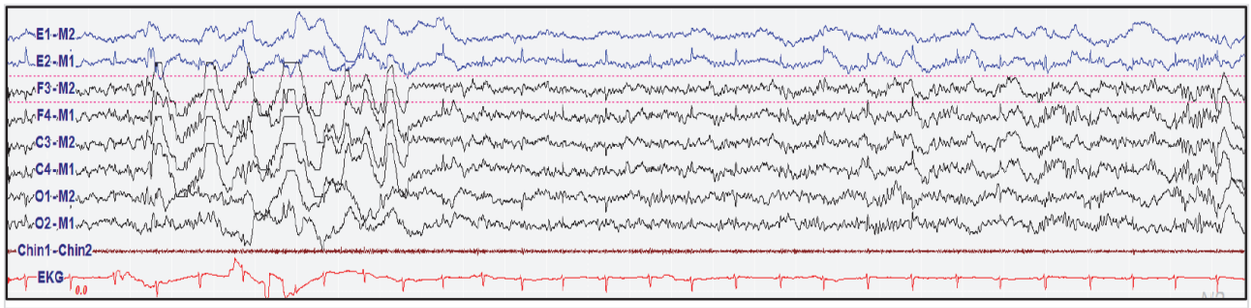
A2 alt tipi

Faz A'da EEG'deki senkronizasyon olmayan dönemin %20-50'si yavaş ve hızlı aktivitelerden oluşur. Polifazik boşalımlar EEG'deki senkronizasyon olmayan dönemin bileşenidir (Şekil 13).

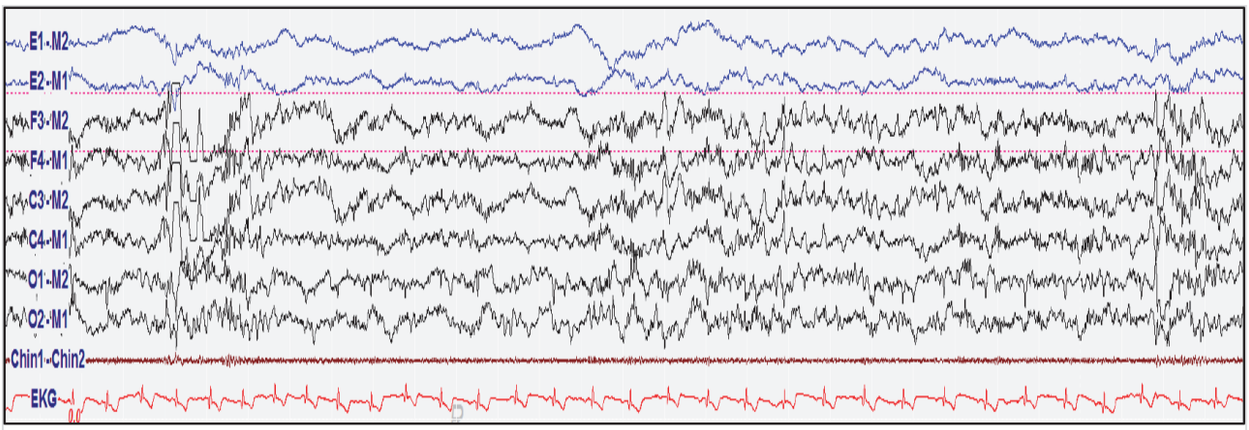
A3 alt tipi

Faz A'da EEG'deki senkronizasyon olmayan dönemin %50'den fazlasını düşük voltajlı hızlı aktivite oluşturur. A3 alt tipinde; K-alfa, uyanıklık reaksiyonları, polifazik boşalımlar bulunur. SAP içinde gözlenen hareket artefaktı A3 alt tipi olarak tanımlanır (Şekil 14).

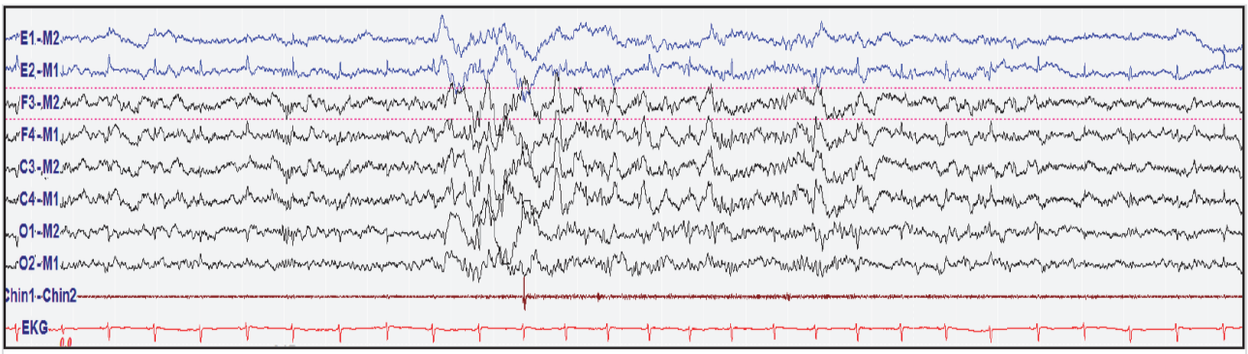
A2 ve A3 alt tipleri içinde, yavaş ritimler çoğunlukla faz A'nın ilk kısmında hâkimdir. Aralıklı alfa aktivite geçişleri A1 alt tipi olarak tanımlanır.



Şekil 12. SAP'da faz A1 örneği gösterilmektedir; desenkron aktivite, boşalım <%20 oluşturmaktadır.



Şekil 13. SAP'da faz A2 alt tipi.



Şekil 14. SAP'da faz A3 örneği gösterilmektedir; desenkron boşalımların %50'sinden fazlasını düşük voltajlı hızlı aktivite oluşturmaktadır.

SAP ve Uyku Bozuklukları

Obstrüktif Uyku Apne sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) üst hava yolunun tekrarlayıcı kollapsı ve beraberinde oksijen desatürasyonu ile karakterize kliniğe sahip bir sendromdur. Hastalığın tanımı içerisinde tekrarlama özelliği ve santral sinir sisteminin otonom düzenleyici sistemlerini bulundurduğu görülmektedir. OUAS doğası gereği, uyku sırasında hastanın yaşama tutulması ve devamını sağlaması için otonom sinir sistemini düzenlenleyerek kortikal uyarılma, uyanıklık reaksiyonu sağlar ve bu şekilde hasta fizyolojik olarak normal uyku ve solunum yapısına dönmeye çalışır (Terzano ve Parrino, 1993). Bu süreç, yukarıda da anlatıldığı üzere SAP oluşmasını sağlar. OUAS hastalarında da SAP gelişmesi beklenen ve bilenen bir durumdur. OUAS hastalarında uyanıklık reaksiyonları indeksi ve AHİ artışı, gündüz aşırı uykululuk ile koreledir. OUAS şiddeti ile SAP'ın A1 fazı arasında ters orantı, A3 fazı ile doğru orantı olduğu, hafif OUAS fenotipinde SAP'da A1 fazı hâkim iken, orta-şiddetli OUAS hastalarında SAP A2 ve A3 fazı alt tiplerinin daha sık gözlendiği gösterilmiştir (Gnoni ve ark., 2021). Apne sırasında etkili solunum hemen her zaman SAP'ın özellikle A2 ve A3 faz alt tiplerinde geri dönmektedir (Terzano ve ark., 1996).

OUAS hastalarında, uyku kalitesinin, SAP oranı, uyanıklık reaksiyonları indeksi, AHİ ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (Şekil 15) (Mendonca ve ark., 2019). Sürekli pozitif hava basıncı ile iyi bir tedavi sonrasında da SAP sayısında belirgin bir düzelme olmaktadır (Şekil 16).

İnsomni

İnsomni, 18-60 yaş arasındaki nüfusun %30'unda görülen bir yakınmadır. Dikkat ve öğrenme becerisindeki kayıpların yanı sıra hasta ve çevresindekilerin karşılaştıkları en ciddi sorunlar içinde neden olduğu iş performansındaki kayıpları ve trafik kazaları bulunmaktadır. İnsomni hastalarında sabaha karşı kortizon artışı, uyanıklık reaksiyonlarında artış, metabolizmada artış ya da azalma görülebilecek değişikliklerdir. Gece uykusu sırasında artmış kalp atım hızı ve bununla korele SAP ve özellikle A fazında artış görülmektedir (de Leon-Lomeli ve ark., 2014). İnsomni hastalarında SAP hızında (SAP x 100 / NREM uyku süresi) kontrol grubuna göre belirgin şekilde artış olduğu gösterilmiştir (%62,2'ya karşın %38,5) (Terzano ve Parrino, 1992). İnsomni hastalarında medikal ilaçların etkinliğinin ölçümü PSG'de SAP değerlendirmesi ile etkin şekilde yapılabileceği bilinmektedir (Parrino ve ark., 1997; Terzano ve Parrino, 1992; Terzano ve ark., 1995).

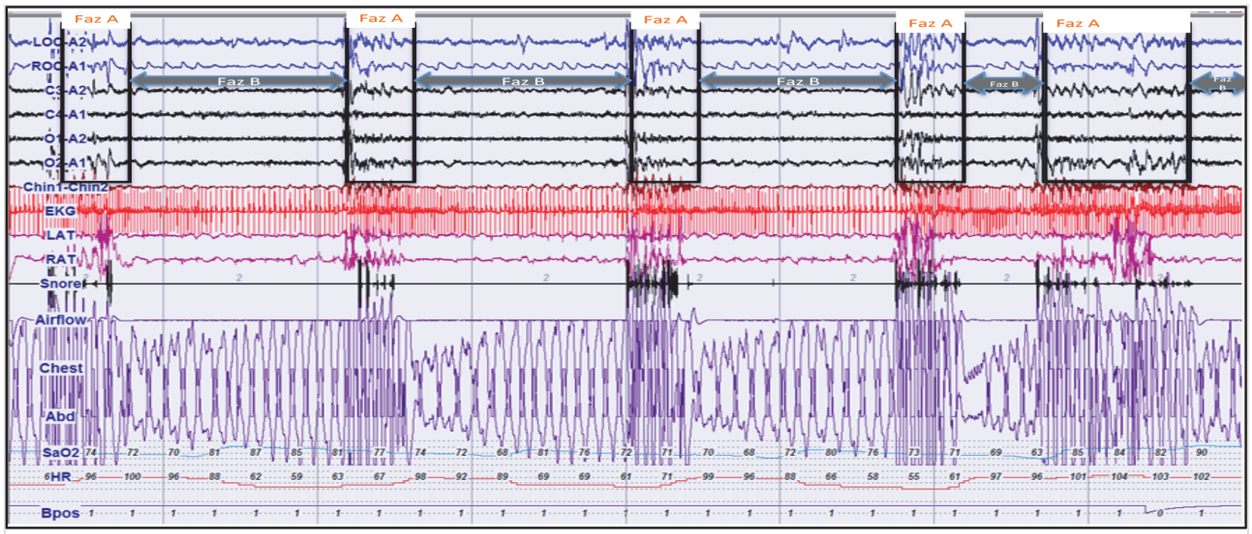
Parasomni

Parasomniler uyku evreleri geçişlerinde, uykudan uyanma ya da uyku sırasında ortaya çıkan istenilmeyen motor fenomenlerdir. Parasomniler çocukluk çağında, diğer yaş gruplarına oranla çok daha yaygındır. Yaşları 2-6 yıl arasındaki çocukların %88'inde en az bir parasomni atağı görüldüğü kaydelilmiştir (Kotagal, 2013). Erişkin çağa gelindiğinde ise bu oran, mevcut oranın neredeyse 1/4 oranına düşmektedir. Her iki grupta da fonksiyonel süreçte uyarılmışlık atakların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir.

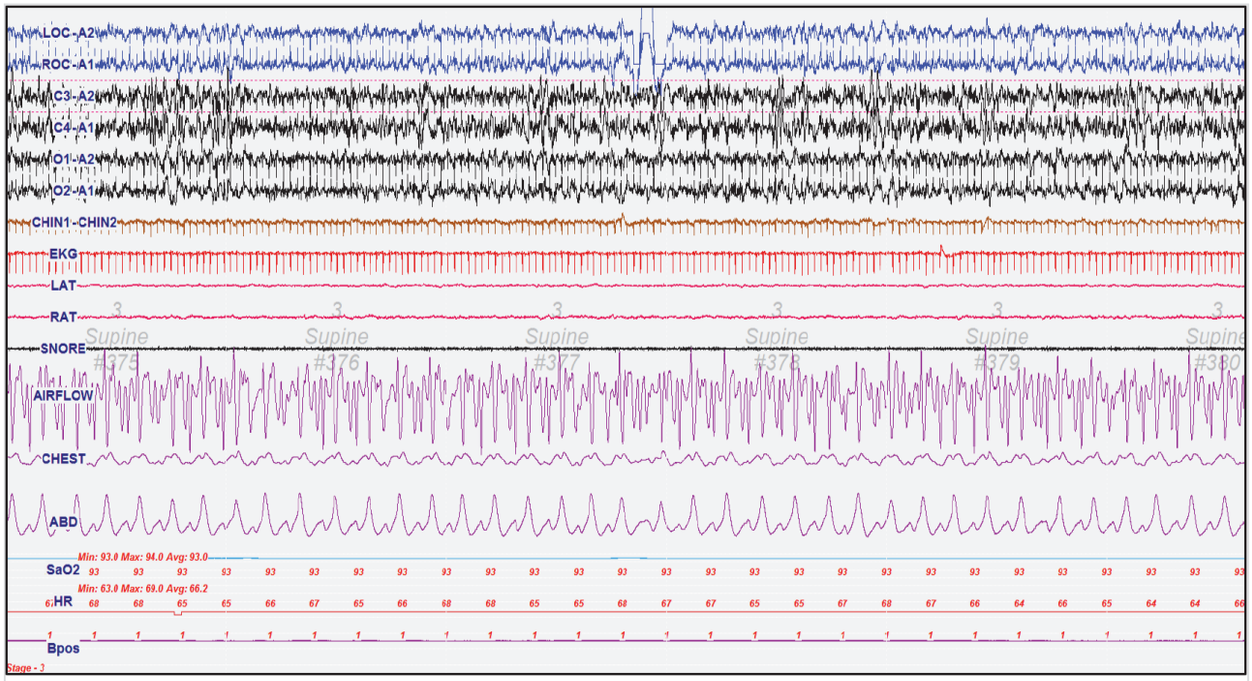
Periyodik Ekstremite Hareket Bozukluğu

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB), uyku sırasında 5-90 sn aralıklar ile tek bir bacak hareketi kriterini karşılayan, en az 4 kez tekrarlayan hareketler ile karekterize bacak hareketi fenomeninin gözlenmesidir. Bu hareketler santral patern jeneratörleri tarafından düzenlenmektedir. Bununla birlikte tekrarlayıcı kortikal uyarılmışlığa neden olduğu bilinmektedir (Şekil 17). Ancak her PEHB benzer şekilde uyarılmışlığa neden olmayabilmektedir.

SAP bulguları, özellikle obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi sonrasında kaybolan ya da yeni ortaya çıkan periyodik bacak hareketlerinin farklı patofizyolojiye sahip olabileceklerini düşündürmüştür (Benbir Senel ve ark., 2021).



Şekil 15. Obstrüktif uyku apne sendromlu hasta kayıtlamasında SAP görünümü.
OUAS'lı hastada, siyah kutular A fazını, gri oklar B fazını göstermektir.



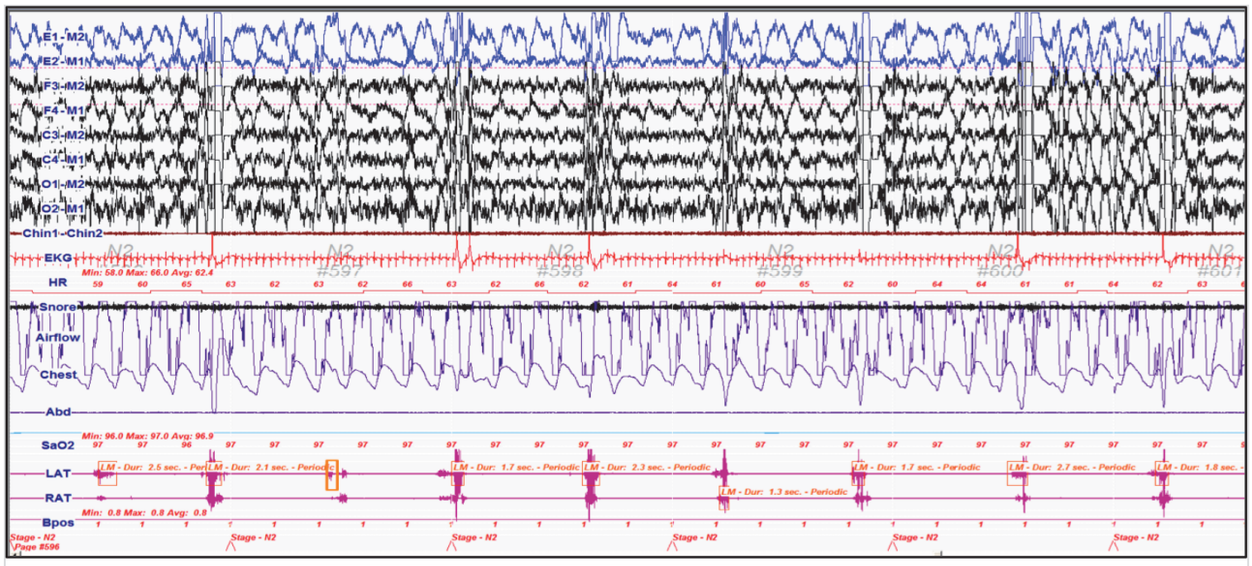
Şekil 16. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastanın titrasyon gecesine ait kayıtlamasında, SAP'nin büyük bir çoğunlukta düzelen görünümü.

SAP ve Nörolojik Hastalıklar

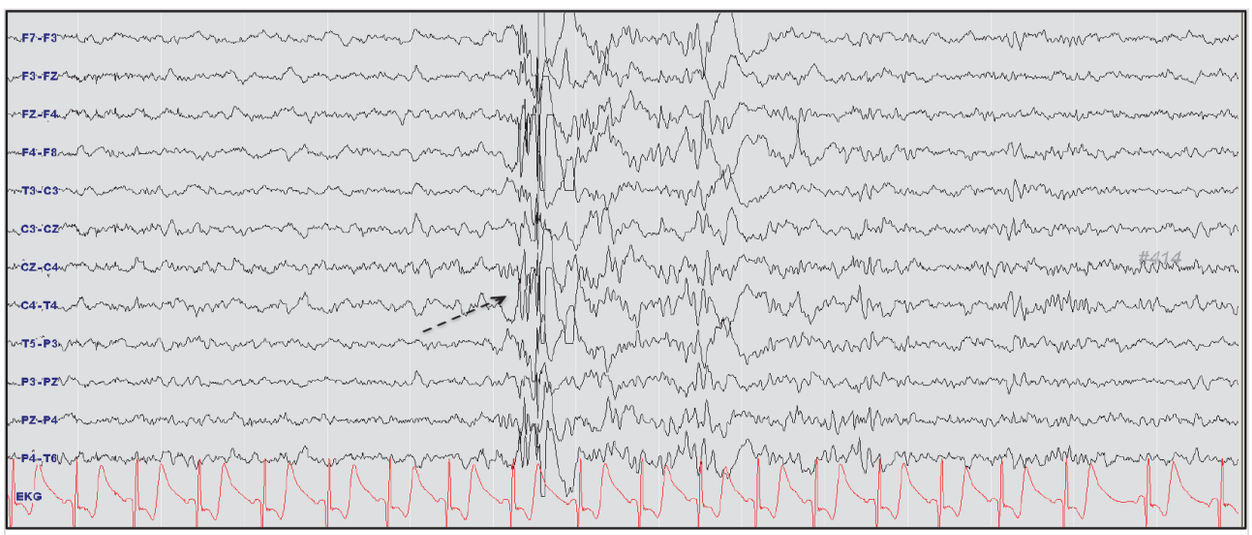
Epilepsi

Epilepsi ve uyku, fizyolojisi ve patolojik süreçleri açısından birbirleri ile iç içe girmiş iki fenomolojik süreçtir. Uykusuzluk gibi uykunun kendisi de epilepsi nöbetlerini tetikleyebilmektedir. Fizyolojik bir olayın patolojik bir olayı nasıl ortaya çıkardığının en iyi örneği olarak noktürnal nöbetler verilebilir (Parrino ve ark., 2000). Noktürnal nöbetlerin uykunun sıklıkla N1 ve N3 döneminde ve özellikle SAP'ın A fazında gözlendiği gösterilmiştir (Terzano ve ark., 1991). Nöbetlerin uyanıklık reaksiyonu geçişleri sırasında ve ilişkili kas tonusu aktivitesi artışı döneminde ortaya çıkma eğilimi

vardır. Buna benzer şekilde epilepsi hastalarında diken dalga aktivitelerinin amplitüd ve morfolojik olarak NREM uyku döneminde belirgin olarak artış gösterdiği (Şekil 18), REM uyku döneminde ise bu aktivitelerin ciddi bir şekilde azaldığı bilinmektedir (Terzano ve ark., 1989). İnteriktal jeneralize diken dalga aktivitelerinin %93'nün SAP'nin A fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir (Terzano ve ark., 1989).



Şekil 17. Periyodik bacak hareketlerinin neden olduğu SAP'lar görülmektedir.



Şekil 18. EEG kaydında K kompleksi içinde çoklu diken dalga aktivitesinin olduğu epileptik aktivite bozukluğu.

Epilepsi hastalarında, kontrol grubunda göre, SAP hızında artış (%52,7'ye karşın %34,6), ve interiktal epileptik boşalım içeren SAP'lerin, boşalım içermeyene göre daha uzun süreye sahip olduğu gösterilmiştir (Terzano ve ark., 1992). SAP hızında artış, epilepsi hastalarında uyanıklık reaksiyon bozukluğunu göstermektedir.

KARDİYAK SKORLAMA KURALLARI

Rutin EKG'de kullanılan ikinci derivasyon (DII) kullanılır; sağda klavikula orta hat altına ikinci interkostal boşluğa ve solda ön aksiler hat hizasında altıncı-yedinci interkostal boşluğa yerleştirilen iki elektrot ile kayıt yapılır. Ritim bozukluklarının tanısında yardımcıdır ancak diğer kardiyak patolojilerin değerlendirilmesi için uygun değildir.

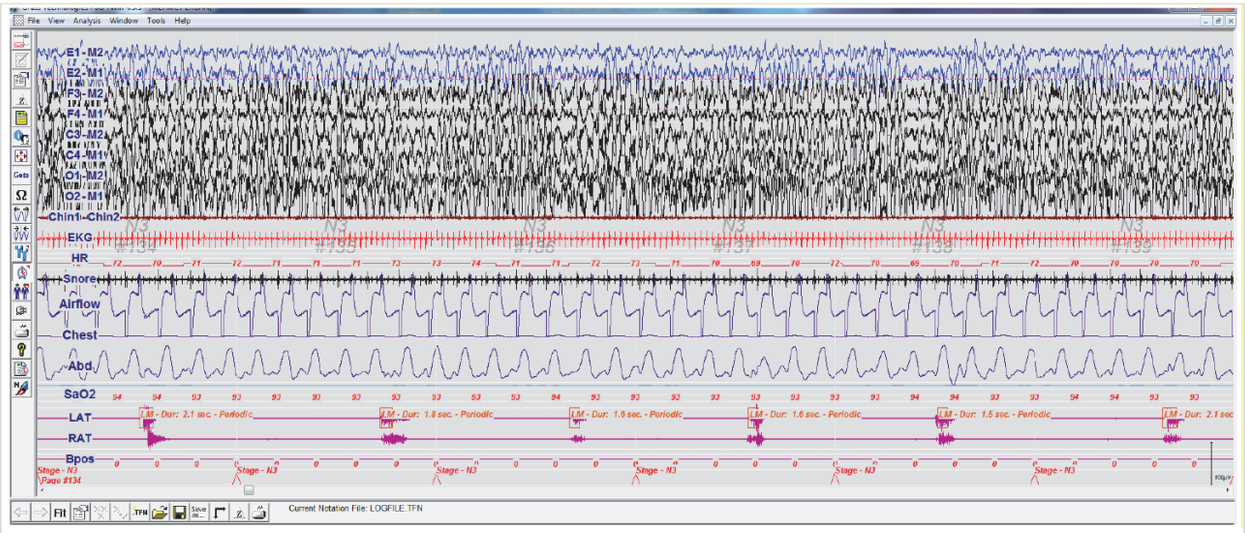
HAREKET SKORLAMA KURALLARI

Bacak hareketlerinin kaydı iki taraflı anterior tibial kasları üzerine 2-3 cm aralıklarla uzunlamasına yerleştirilen iki elektrot ile yapılır. Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin skorlanmasında gerekli kriterler şu şekildedir:

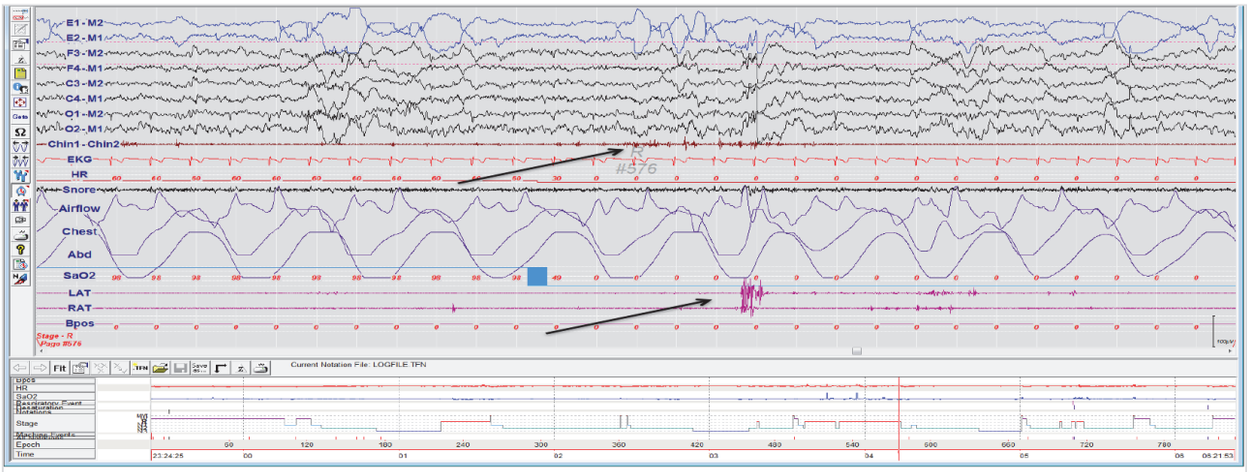
- Başlangıç noktası EMG amplitüdü, bazal EMG genliğinin en az 8 µV arttığı yerdir
- Bitiş noktası EMG amplitüdü, bazal EMG genliğinin 2 µV altına düştüğü yerdir
- Hareketler 0,5-10 saniye sürelidir
- En az 4 veya daha fazla hareket olmalıdır
- Hareketleri arasındaki süre en az 5 saniye, en fazla 90 saniye olmalıdır (Şekil 19).

Atonisiz REM skorlamasında tonik çene tonusu artışı ile fazik çene/bacak tonusu artışı değerlendirilir (Şekil 20). Bir R epoğunun >%50'sinde bazal aktivitenin en az 2 katı artışı (15 sn) varsa (eğer birden fazla segment varsa, her biri en az 5 sn süreli olmalı) tonik artıştan, her biri 3 sn süreli 10 parçaya ayrılan bir epokta, en az 5 parçasında fazik (0,1-5sn) aktivite artışı varsa fazik artıştan bahsedilir.

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tanı kriterleri, izole semptom ve normal varyantları Bölüm 28'de detaylı bir şekilde ele alınacaktır.



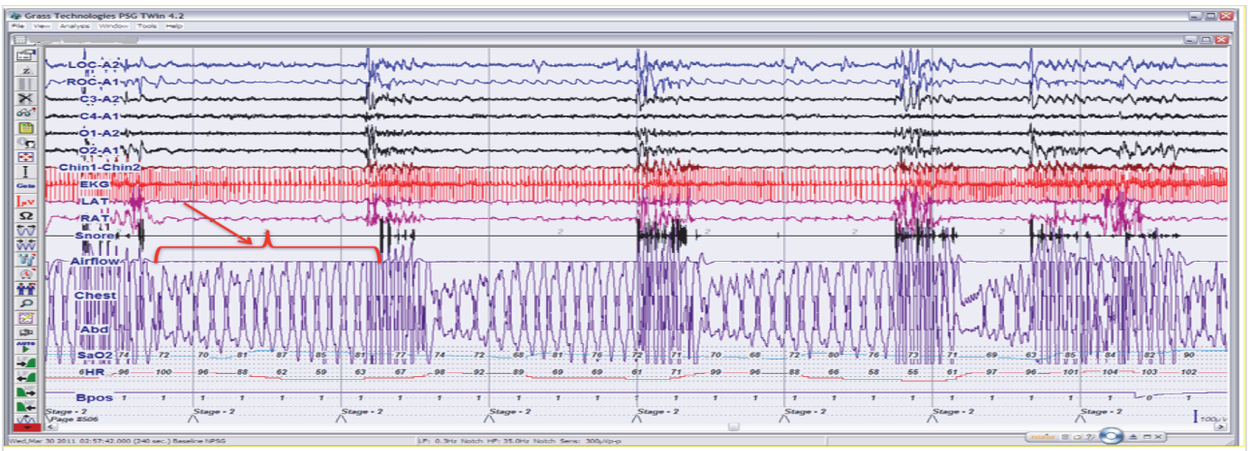
Şekil 19. Uykuda periyodik ekstremite hareketleri.
N3 uyku evresinde skorlaması yapılmış periodik bacak hareketleri gürülmektedir. Sağ ve sol bacakta hareketler gözlenmekte ancak skorlama kriterleri gereği tek bir bir hareket işaretlenmektedir.



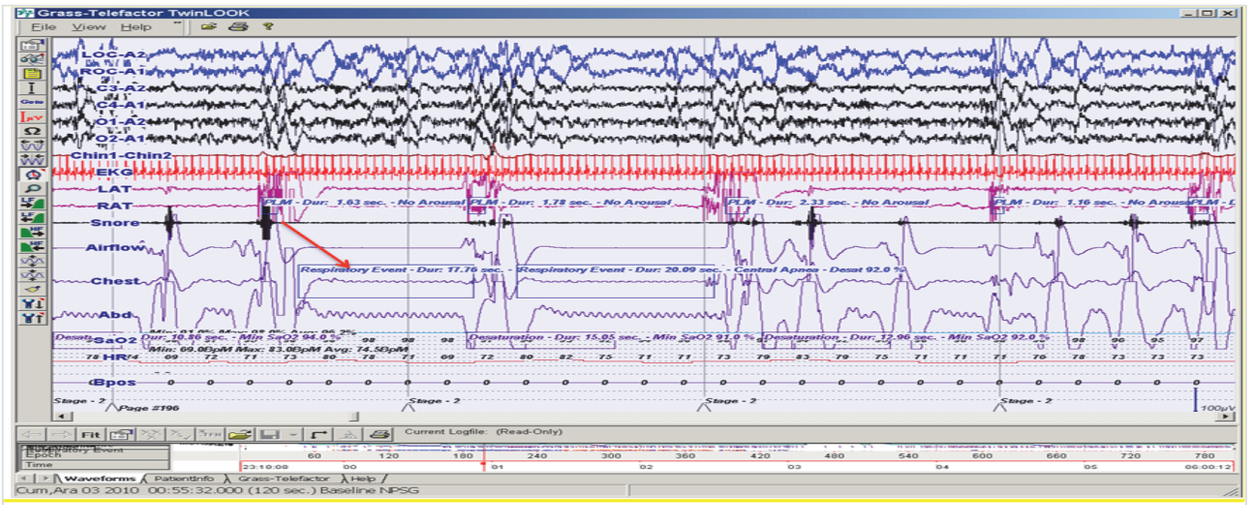
Şekil 20. Atonisiz REM örneği.
Göz elektrotlarında hızlı göz hareketleri, elektroensefalografide düşük voltajlı karışık frekanslı aktiviteler ve siyah oklar ile çene ve bacak elektrotlarında atoninin korunmadığı görülmektedir.

SOLUNUMSAL OLAYLARI SKORLAMA KURALLARI

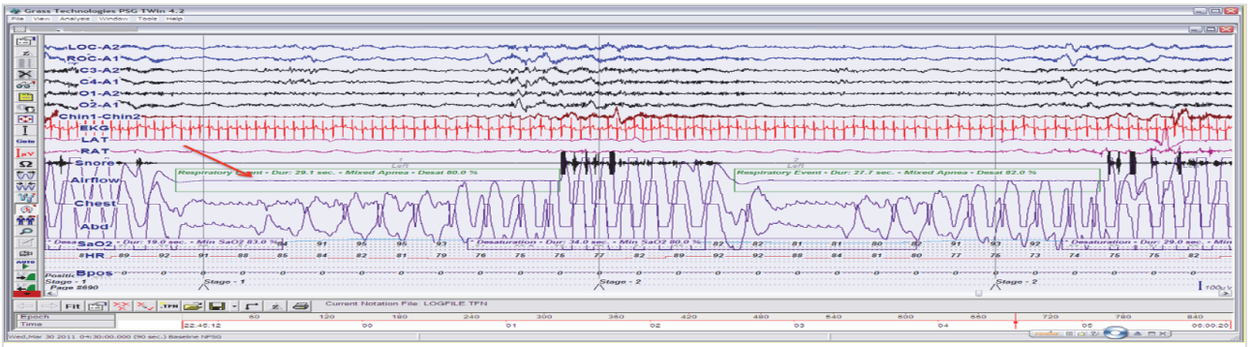
Apne ölçümü için oronazal termal sensör, hipopne ölçümü için nazal basınç transdüseri (karekök transformasyonu ile veya olmaksızın) kullanılır. Torakoabdominal solunum çabası hareketlerinin kaydı ise, toraks ve abdomene yerleştirilen tercihen solunumsal hareketlerin indüktans kapasitesine bağlı basınç ölçer (respiratuar indüktans pletismografi, RİP) özelliğine sahip kemerler aracılığı ile kaydedilir. Termal sensör tepe sinyalinde, bazal genliğe göre %90 veya daha fazla düşme varlığında ve genlik düşme süresinin en az 10 saniye sürmesi durumunda olay apne olarak skorlanır. Hava akımının durduğu süre içinde devam eden veya artan solunum çabası varsa "obstrüktif" (Şekil 21), solunum çabası yoksa "santral" (Şekil 22), olayın başında solunum çabası yokken sonrasında devam eden veya artan solunum çabası varsa "mikst" apne olarak skorlanır (Şekil 23).



Şekil 21. Obstrüktif apne örneği.
Kırmızı ok ile hava akımında durma ve solunum çabasının devam ettiği, obstrüktif apne, trase devamında da apnelerin devam etmekte olduğu görülmektedir.

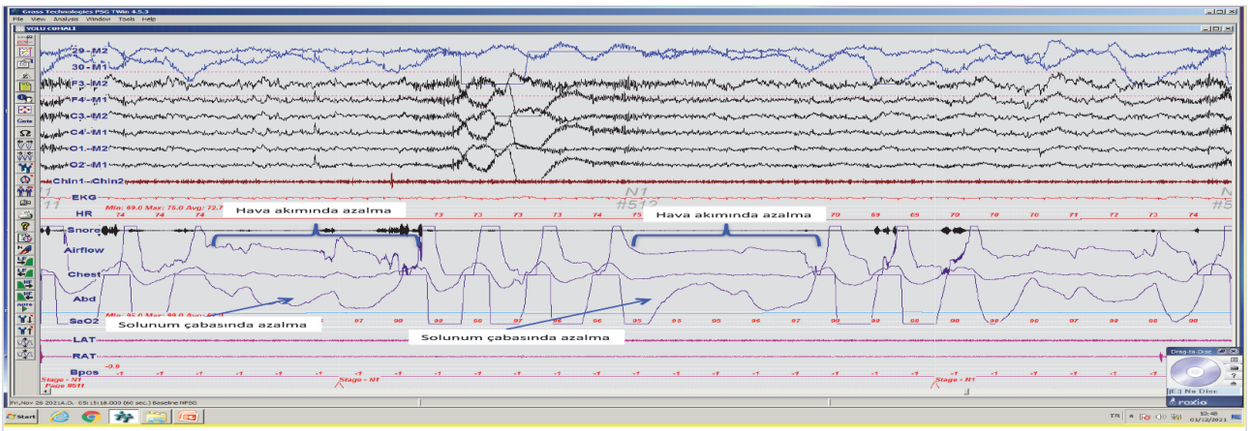


Şekil 22. Santral apne örneği.
Kırmızı ok ile hava akımında durma ve solunum çabasının olmadığı, santral apne görülmektedir.

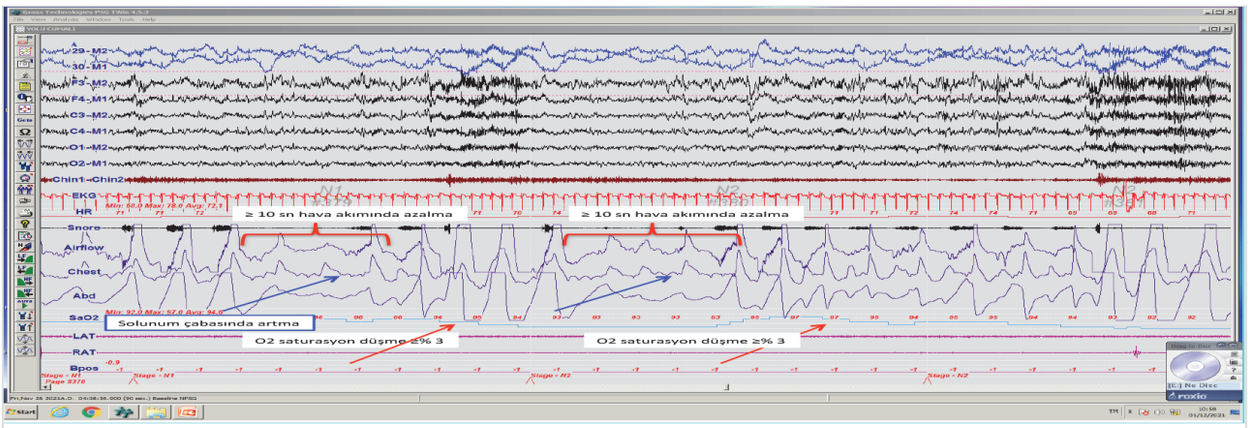


Şekil 23. Mikst apne örneği.
Kırmızı ok ile hava akımında durma ve olayın başında solunum çabasının olmadığı, sonrasında solunum çabasının olduğu olay; mikst apne gösterilmektedir.

Nazal kanül sinyal genliğinde en az 10 saniye süre ile bazale göre ≥%30 azalma olması ve olay öncesi bazal satürasyona göre ≥%3 azalma veya uyanıklık reaksiyonunun eşlik etmesi durumunda hipopne olarak skorlanır. Beraberinde horlama yoksa, nazal kanül sinyalinde düzleşme yoksa ve karın ve göğüsde paradoksal hareket yoksa "santral" (Şekil 24), biri varsa "obstrüktif" hipopne (Şekil 25) olarak skorlanır.

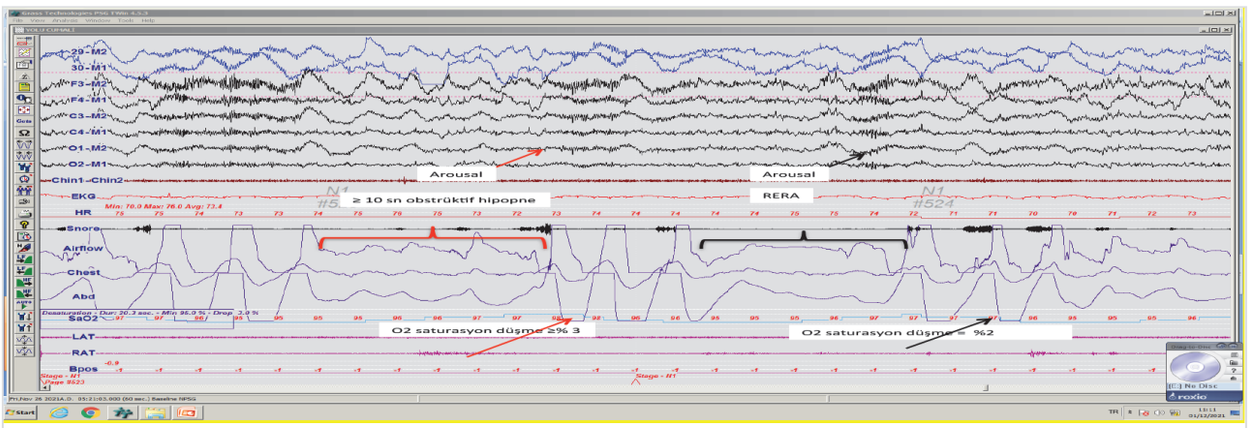


Şekil 24. Santral hipopne örneği.
Hava akımında en az 10 sn sure ile sinyal genliğinde azalma, bazale göre oksijen saturasyonunda ≥%3 azalma ve solunum çabasında azalma görülmektedir.



Şekil 25. Obstrüktif hipopne örneği.
Hava akımında en az 10 sn sure ile sinyal genliğinde azalma, bazale göre oksijen saturasyonunda ≥%3 azalma ve solunum çabasında artma görülmektedir.

Apne veya hipopne ölçütlerini karşılamayan, en az 10 saniye süreli, ardı sıra soluklarda artmış inspiratuar solunum çabası veya nazal akım sinyalinde düzleşme sonucunda oluşmuş uyanıklık reaksiyonları varlığında RERA olarak skorlanır (Şekil 26).

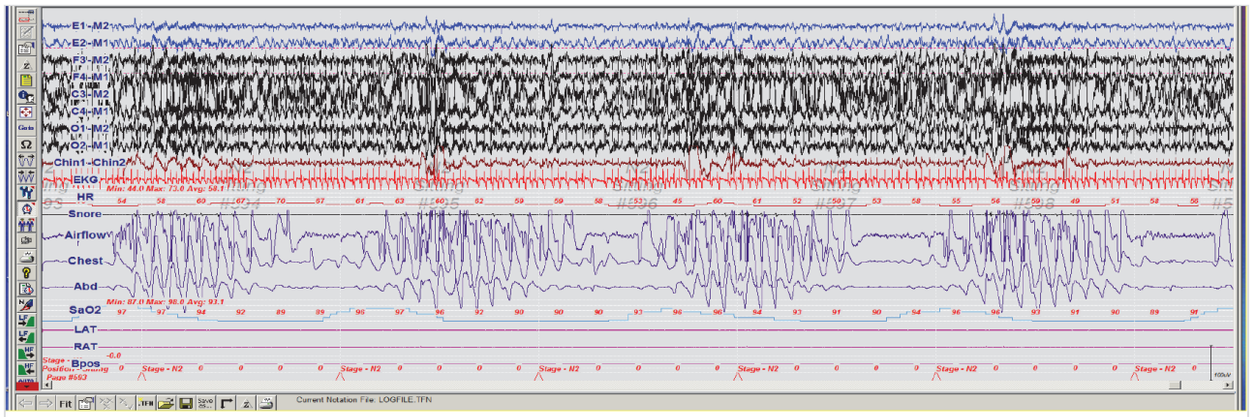


Şekil 26. PSG'de RERA örneği.
Kırmızı yarı parantez ile gösterilen alan obstrüktif hipopne kriterlerini karşılarken, siyah yarı parantez ile gösterilen alan RERA kriterlerini karşılamaktadır.

Noktürnal oksimetrede uyku esnasında arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dakika süre ile ≤ %88 seyretmesi uyku ile ilişkili hipoksemiyi işaret eder. Gece boyunca karbondioksit ölçümü yapıldığında, ≥10 dakika süre ile arteriyel kısmi karbondioksit basıncı değerinin >55 mmHg olarak kaydedilmesi, ya da uyanıklık sırtüstü pozisyondaki değerine göre uykuda ≥10 mmHg artış

göstermesi ile birlikte 50 mmHg'nın üstünde seyretmesi uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanısını koydurur.

En az 2 saatlik uykuda kaydedilen, ≥40 saniye süre ile kreşendo-dekreşendo solunum paterni ile seyreden ≥3 ardışık santral apne/hipopne ve saatte ≥5 santral apne/hipopne olması Cheyne-Stokes solunum paterni için tanı koydurucudur (Şekil 27) (Berry ve ark., 2020).



Şekil 27. Cheyne-Stokes solunum paterni.
Kreşendo-dekreşendo solunum paterni ile seyreden ≥3 ardışık santral apne/hipopne paterni gözlenmektedir.

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanı kriterleri, izole semptom ve normal varyantları Bölüm 18-21'de detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

KAYNAKLAR

- *Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the sleep disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1992;15:174-184.*
- *Benbir Senel G, Ozcelik EU, Karadeniz D. Cyclic Alternating Pattern Analysis in Periodic Leg Movements in Sleep in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Before and After Positive Airway Pressure Treatment. J Clin Neurophysiol. 2021;38(5):456-465.*
- *Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597-619.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Speci cations. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020;8-46.*
- *Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. Am J Physiol. 1937;119:692-703.*
- *Bremer F, Stoupel N. Facilitation and inhibition synaptic linkages disrupt synchronization of a slow oscillation. J Neurosci. 1959;67:240-275.*
- *de Leon-Lomeli R, Murguia JS, Chouvarda I, et al. Relation between heart beat fluctuations and cyclic alternating pattern during sleep in insomnia patients. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2014;2249-2252.*
- *Deak M, Epstein LJ. The History of Polysomnography. Sleep Med Clin. 2009;4:313-321.*
- *Gnoni V, Drakatos P, Higgins S, et al. Cyclic alternating pattern in obstructive sleep apnea: A preliminary study. J Sleep Res. 2021;e13350.*
- *Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. J Sleep Res. 2004;13(1):1-23.*
- *Jha VM, Jha SK. Sleep: Basic and Historical Aspects. In: Sleep: Evolution and Functions. Jha VM, Jha SK (eds). Singapore: Springer Nature Pte Ltd, 2020;1-15.*
- *Lavie P. The sleep theory of Constantin von Economo. J Sleep Res. 1993;2(3):175-178.*
- *Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. Science. 1935;82:198-200.*
- *Mendonca F, Mostafa SS, Morgado-Dias F, Ravelo-Garcia AG, Penzel T. Sleep quality of subjects with and without sleep-disordered breathing based on the cyclic alternating pattern rate estimation from single-lead ECG. Physiol Meas. 2019;40:105009.*
- *Montplaisir JY. Cholinergic mechanisms involved in cortical activation during arousal. EEG Clin Neurophysiol. 1975;38:263-272.*
- *Nauta WJ. Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. J Neurophysiol. 1946;9:285-316.*
- *Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Multidrug comparison (lorazepam, triazolam, zolpidem, and zopiclone) in situational insomnia: polysomnographic analysis by means of the cyclic alternating pattern. Clin Neuropharmacol. 1997;20:253-263.*
- *Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. Clin Neurophysiol. 2000;111(Suppl 2):S39-46.*
- *Parrino L, Terzano MG. Central Nervous System Arousals and Cyclic Alternating Patterns. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Kryger M, Thomas R, Dement W (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017;1576.*
- *Pelayo R, Dement WC. History of Sleep Physiology and Medicine. In: Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Kryger M, Thomas R, Dement W (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017;3-15.*
- *Steriade M. Brain activation, then (1949) and now: coherent fast rhythms in corticothalamic networks. Arch Itali De Biologie. 1995;134:5-20.*
- *Steriade M, McCarley RW. Brainstem Control of Wakefulness and Sleep. Plenum Press, New York, 1990.*
- *Terzano, MG, Parrino L. Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. Sleep. 1992;15;64-70.*
- *Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. Physiol Behav. 1993;54;807-813.*
- *Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). Sleep Med Rev. 2000;4(1):101-123.*
- *Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. Epilepsia. 1992;33:317-326.*

- *Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Halasz P. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. Epilepsia. 1989;30:772-781.*
- *Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Dell'Orso S, Moroni M, Spaggiari MC. Changes of cyclic alternating pattern (CAP) parameters in situational insomnia under brotizolam and triazolam. Psychopharmacology (Berl). 1995;120:237-243.*
- *Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. J Clin Neurophysiol. 1996;13:145-155.*
- *Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, Filati-Roso C. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. Epilepsy Res. 1991;10:166-173.*
- *Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Rev Neurol (Paris). 2001;157(11 Pt 2):S62-6.*

BÖLÜM 16
Uyku Tıbbında Kullanılan Testler

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0016

Çoklu Uyku Latans Testi ve Uyanıklığı Sürdürebilme Testi

Prof. Dr. Gülnihal Kutlu

Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Muğla

ÇOKLU UYKU LATANS TESTİ

Gündüz aşırı uykululuk (GAU) uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalıklardan birisidir ve toplumun %5-12'sini etkileyen kronik bir problemdir (Roth ve ark., 1996). GAU, önemli morbidite (Bixler ve ark., 1979) nedenlerinden birisidir ve aynı zamanda özellikle motorlu taşıt kullananlarda mortalite (Mitler ve ark., 1988) sebebidir. GAU sık görülmesine rağmen, tanının özellikle 21. yüzyılın yoğun çalışma temposunda çalışan kişilerde gözden kaçma olasılığı yüksektir (Guilleminault ve ark., 2001). GAU nedenleri arasında gece yetersiz uyku, kullanılan ilaçlar, obstrüktif uyku apne sendromu ve narkolepsi gibi uyku hastalıkları, psikiyatrik durumlar sayılabilir. Çoklu uyku latans testi (ÇULT) GAU saptanmasında kullanılan en önemli tanı testidir (Carskadon ve ark., 1986). ÇULT, Mary A. Carskadon ve William C. Dement tarafından 1977 yılında geliştirilmiştir (Carskadon ve Demant, 1977). Narkolepsi tip 1, narkolepsi tip 2 ve idiopatik hipersomni tanısında kullanılır. Ortalama uyku latansı ve uyku başlangıcından itibaren 15 dk içinde hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusunun izlenmesi narkolepsinin tanı kriterleridir (AASM, 2014). Narkolepsi sıklıkla 15-36 yaş arasında görülür (Dauvilliers ve ark., 2001). Bu hastalara genellikle yanlış tanı konulur veya tanı konulamaz. Dolayısıyla ÇULT tanı ve ayırıcı tanı için gerekli bir testtir.

ÇULT'un fizyolojik uyarıcı faktörler yokluğunda fizyolojik uyku eğilimini ölçtüğü düşünülmektedir. Fizyolojik olarak uykululuk arttığında uyku latansının azalacağı düşünülmektedir (Carskadon ve ark., 1982). Ayrıca, ÇULT stres, anksiyete, kafein alımı, fiziksel aktivite, motivasyon, uyarıcı ilaçların alımı gibi pek çok faktörden etkilenir. ÇULT'un aynı zamanda uyanıklığı da ölçtüğü öne sürülebilir. Kronik aşırı uyarılmış uykusuzluk hastaları, kısa uyku süresine rağmen normal kontrollere kıyasla uyku latansları önemli derecede artmıştır (Arand ve ark., 2019).

ÇULT'un güvenilirliği test-tekrar test yapmak suretiyle REM uykusu dönemlerinin oluşmasına kadar geçen süre ve uykuya geçiş süreleri incelenerek gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada 4-14 ay boyunca normal bireylerde test-tekrar test güvenilirliği 0,97 oranında bulunmuştur (Zwyghuizen-Doorenbos ve ark., 1988). Ancak yapılan metaanaliz çalışmalarında üç uyku dönemi için ÇULT güvenilirliği 0,85, iki uyku dönemi için 0,65 olarak değerlendirilmiştir (Arand ve ark., 2005). Hasta grupları incelendiğinde test-tekrar test için güvenilirlik 0,65 iken (Seidel ve ark., 1981); narkolepsi hastalarında REM uykusu kaydedildiğinde testin güvenirliği 0,93 olmuştur (Folkerts ve ark., 1996). Genel olarak bakıldığında GAU hastalarında oldukça güvenilirdir.

ÇULT dış uyaranların olmadığı bir ortamda fizyolojik uykuya eğilimi nesnel olarak ölçmeyi amaçlamaktadır. ÇULT incelemesi Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine) protokolü esas alınarak uygulanır (Littner ve ark., 2005). Bu protokole göre:

- ÇULT yapılmadan iki hafta önce
  - Uyarıcıları ve REM uykusunu baskılayıcı ilaçları kesilmesi önerilir.
- ÇULT yapılmadan bir hafta önce
  - Uyku kayıtları ve aktigrafi incelenir (tercihe bağlı olarak).
- ÇULT yapılmadan önceki gece
  - En az altı saatlik uyku ve hava yolu basıncı (pozitif hava yolu, PAP) titrasyonu yapılmayan bir polisomnografi olması gereklidir.
- ÇULT yapılacağı gün
  - Zorlayıcı aktivitelerden kaçınılmalıdır
  - Çok parlak güneş ışığına maruz kalınmamalıdır
  - Kafeinli ürün kullanılmamalıdır.
  - İlk uyku döneminden (nap) ortalama bir saat önce hafif kahvaltı önerilir.
  - İkinci uyku döneminden bir saat önce hafif bir öğle yemeği önerilir.
  - Her uyku döneminden en az 30 dk önce sigara içimi kesilir.
  - Gün boyu enerjik fiziksel aktivite yapılmamalıdır ve herhangi bir uyarıcı aktivite her uyku döneminden 15 dakika öncesinde kesilmelidir.
  - Antihipertansif, insülin gibi genel ilaçlar uyku hekimi tarafından düzenlenmeli, uyarıcı ya da sedasyon gibi yan etkileri en aza indirilmelidir.
  - Her uyku dönemi öncesinde hastanın tuvalet gibi bir ihtiyacı olup olmadığı sorulur.
- Gece polisomnografi (PSG) çekiminin bitiminden 1,5-3 saat sonra başlayan iki saat aralıklarla 4-5 uyku dönemi kaydedilir.
- Klasik ÇULT kayıtlama montajında aşağıda yer alan kanallar kullanılmalıdır (Şekil 1):
  - Santral elektroensefalografi (EEG) derivasyonları (C3-A2, C4-A1)
  - Oksipital EEG derivasyonları (O1-A2, O2-A1)
  - İyi yanlı elektrookülografi (EOG)
  - Mental / Submental elektromiyografi (EMG(
  - Elektrokardiyografi (EKG)
- Her uyku dönemi öncesi standart biyokalibrasyon yapılmalıdır. Biyokalibrasyon sırasında hastaya aşağıdaki komutlar verilir:
  - 30 sn boyunca gözleriniz açıkken sessizce yatın
  - 30 sn boyunca gözünüzü kapatıp yatın
  - Başınızı hareket ettirmeden sağa, sonra sol, sonra sağa, sonra sola, sağa ve sonra sola bakın
  - Gözlerinizi yavaşça beş kez kırpın
  - Dişlerinizi sıkın ve bırakın.
- Uyku dönemine başlamadan önce hastaya şunlar söylenir:
  - Lütfen sessizce yatın
  - Rahat bir pozisyon alın
  - Gözlerinizi kapalı tutun
  - Uykuya dalmaya çalışın.
- Işıklar kapatılır ve uyku dönemi başlatılır. Işığın söndürülmesi ve kaydın başlaması eş zamanlı olmalıdır.
- Uyku döneminin sonlandırılması esnasında:
  - Eğer uyku oluşmazsa, uyku dönemi 20 dakika sonra sonlandırılır
  - Uyku kaydedilirse, uyku başlangıcından sonra 15 dakika daha kayıt alınır.

- Uyku dönemleri arasında; hastanın uyanık kalması istenir.

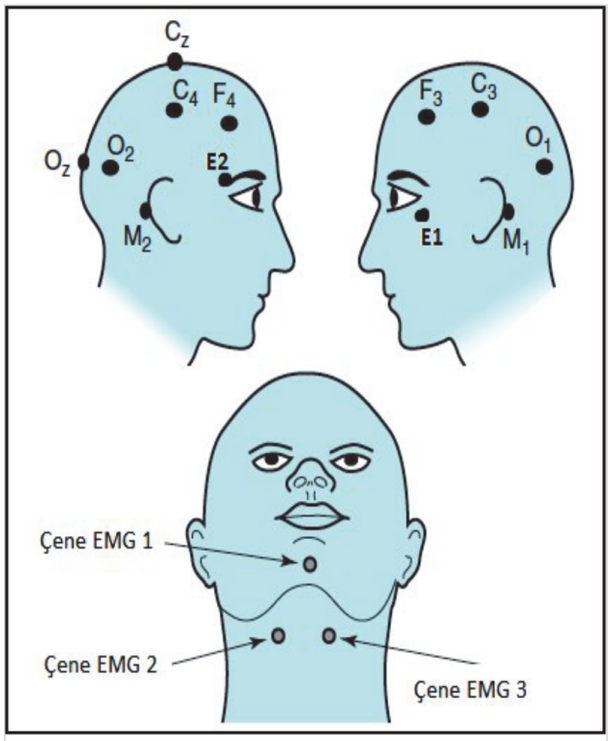
Aşağıda belirtilen tanımları da ÇULT yaparken bilmek gereklidir:

- Uyku latansı, ışığın söndürülmesi ile başlanan kayıttan ilk uyku epoğuna (REM olmayan [non-REM, NREM) evre 1 [NREM-1, N1] uyku dâhil) kadar geçen süredir.
- REM uyku latansı, ilk uyku epoğundan REM uykusunun başladığı ilk epoğa kadar geçen süredir.
- Ortalama uyku latansı, tüm latansların aritmetik ortalamasıdır.

Aşağıdaki Tablo 1, ÇULT sonucu örneğidir. Bu çalışmada ortalama uyku latansı 3,3 dakikadır ve iki adet uyku başlangıcında REM uykusu (sleep-onset REM, SOREM) izlenmiştir. Şekil 2'de ise yazarın kendi laboratuvarında yapılan bir ÇULT'da hastanın REM uyku dönemi izlenmektedir. Şekil'3 deki hipnogramda ise, ÇULT yapılan bir hastada üç kez SOREM izlenmiş olup, diğer iki uyku döneminde SOREM izlenmemiştir. Ancak SOREM izlenmeyen uyku dönemlerinde de uyku latansı sırasıyla bir ve iki dakikadır.

Tablo 1. ÇULT çalışmasında her bir uyku dönemi için uyku süresini değerlendirme.

	Uyku dönemi-1	Uyku dönemi-2	Uyku dönemi-3	Uyku dönemi-4	Uyku dönemi-5	Ortalama
Başlangıç zamanı	10:00	12:00	14:00	16:00	18:00	
Sonlandırma zamanı	10:20	12:17	14:19	16:18	18:18	
Kaydedilen süre	20 dakika	17 dakika	19 dakika	18 dakika	18 dakika	
Toplam uyku süresi	15 dakika	15 dakika	15 dakika	15 dakika	15 dakika	
Uyku başlangıcına kadar geçen süre	5 dakika	2 dakika	4 dakika	3 dakika	3 dakika	3,3 dakika
REM uykusuna kadar geçen süre	9 dakika	REM izlenmedi	8,5 dakika	REM izlenmedi	REM izlenmedi	



Şekil 1. ÇULT'da elektrotların yerleştirilmesi.

ÇULT çalışması mutlaka deneyimli bir teknisyen tarafından yapılmalı ve uyku ile ilgilenen bir hekim tarafından değerlendirilmelidir. Hastanın tedavi edilmemiş farklı bir uyku bozukluğunun olmadığından emin olunmalıdır. Bir gece önce hastanın polisomnografisi kayıtlanmalı, hastanın en az altı saat uyku süresi geçirdiği (yeterli uyku süresi) saptanmalıdır. Uyku yapısını etkileyecek başka bir uyku hastalığı olup olmadığı incelenmelidir. Yeterli uyku süresi yoksa veya uyku yapısını etkileyen başka bir uyku bozukluğu var ise ÇULT yapılmamalıdır (Littner ve ark., 2005). Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonu (International Classification of Sleep Disorders-3rd edition, ICSD-3) kriterlerine göre ortalama uyku latansı ≤8 dk olan kişilerde patolojik uykuluk mevcuttur. Ortalama uyku latansı >10 dk olanlar normal kabul edilir. Ortalama uyku latansı 8-10 dk arasında olanlar ise sınırda kabul edilir. Normal sağlıklı bireylerdeki ÇULT'a göre; ortalama uyku latansı dört uyku dönemi için 10,4±4,3 dakika, beş uyku dönemi için 11,6±5,2 dakikadır (Arand ve ark., 2005). Ancak ÇULT sonuçları kişinin hikâyesi ve klinik durumu ile beraber yorumlanmalıdır. Narkolepsi ve idiopatik hipersomni tanısında en önemli tetkiktir, ancak PAP sonrası değerlendirmede ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında endike değildir. Tablo 2'de normal bireylerde ve hasta gruplarında ÇULT ortalama uyku latansı değerleri gösterilmektedir.

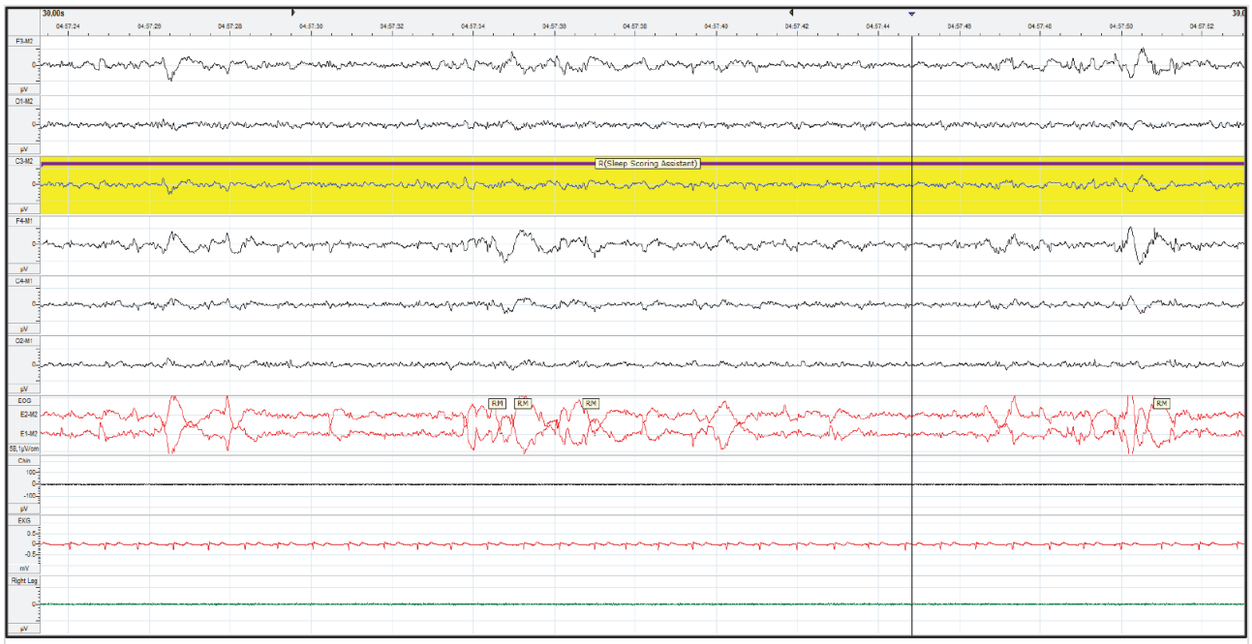
Tablo 2. Normal bireylerde ve hasta gruplarında ortalama uyku latansı değerleri (Littner, 2005).

Ortalama uyku latansı (dakika)	
Ortalama ± SS	
Normal	10,4 ± 4,3 (dört kayıt)
	11,6 ± 5,2 (beş kayıt)
Narkolepsi	3,1 ± 2,9
İdiopatik hipersomni	6,2 ± 3,0
Obstrüktif uyku apne sendromu	7,2 ± 6,0

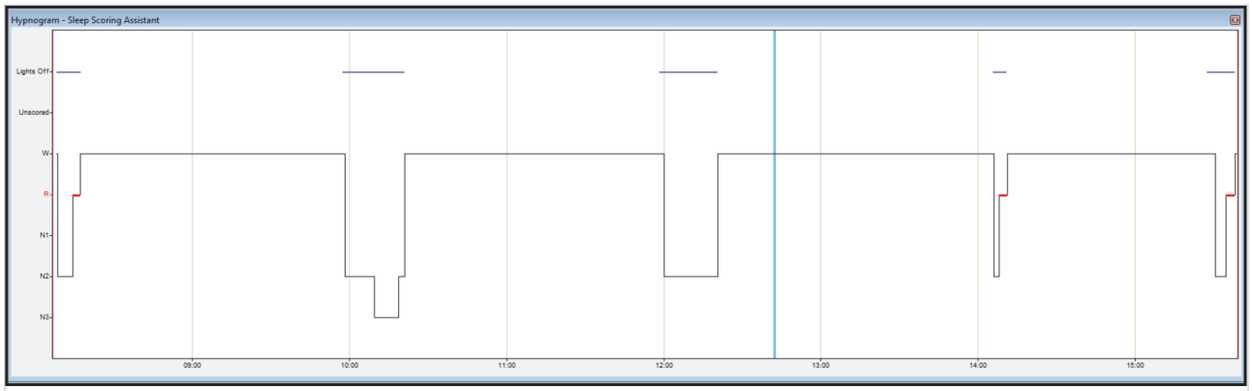
Normal sağlıklı bireylerin %30'unda ortalama uyku latansı sekiz dakikanın altında, %16'sında beş dakikanın altında olabilir. Narkolepsi hastalarının ise %16'sında ortalama uyku latansı beş dakikanın üzerindedir (Drake ve ark., 2010).

ÇULT, ICSD-3'e göre en az üç ay süre ile GAU olan hastalarda tanıyı doğrulamak için kullanılır. Kataplexisi olan hastalarda ortalama uyku latansı ≤8 dk ve iki adet SOREM kaydı görülürse veya ortalama uyku latansı ≤8 dk ve bir adet SOREM kaydı ile beraber bir gece önceki PSG'de en az bir SOREM kaydı izlenirse narkolepsi tip 1 tanısı konur. Eğer kataplexi yoksa bu sonuç narkolepsi tip 2

tanısını destekler. Narkolepsi tip 1 prevalansı Amerika Birleşik Devletlerinde %0,02-0,5 arasında değişir. Narkolepsi tip 2 prevalansı ise yaklaşık bunun üç katıdır (Thorpy ve ark., 2001; Goldbart ve ark., 2014). Narkolepsi hastalarının %79'unda ÇULT ilk kayıtta pozitiftir. Yaklaşık %20 hastada ise test tekrarında pozitiflik görülür (Coelho ve ark., 2014). Normal nüfusa bakıldığında, %2,6-3,6 arasında test pozitifliği görülebilir (Mignot ve ark., 2006; Goldbart ve ark., 2014). Bu durum genellikle vardiyalı çalışmaya veya bir gece önceki uykusuzluğa bağlıdır. Bu nedenle bir gece önceki PSG kaydı ve klinik öykü önemlidir.



Şekil 2. PSG'de REM uyku görüntüsü (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarından alınmıştır.).



Şekil 3. ÇULT yapılan bir hastanın hipnogram görüntüsü (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarından alınmıştır.).

Üç aydan daha uzun süre gündüz aşırı uykululuğu olan hastalarda ÇULT ile narkolepsi tanısı doğrulanamazsa, idiopatik hipersomniden bahsedilebilir. Bir başka tanıma göre de 24 saatlik sürede uyku süresi 660 dakikayı geçiyorsa idiopatik hipersomniden bahsedilir (Vernet ve ark., 2009).

ÇULT, GAU değerlendirmesinde oldukça önemlidir. Ancak tüm veriler mutlaka hastanın klinik bulguları ve bir gece önceki PSG kaydı ile beraber değerlendirilmelidir. Ancak pediatrik nüfusu, vardiyalı çalışanları ve diğer uyku bozukluklarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

UYANIKLIĞI SÜRDÜREBİLME TESTİ

Uyanıklığı sürdürebilme testi (UST), ilk kez ÇULT'un bir varyantı olarak tanıtılmıştır (Banks ve ark., 2004). Gerçekte, UST bir kişinin belirli bir süre uyanık kalma yeteneğini nesnel olarak ölçer. ÇULT'dan farklı bir parametreyi ölçtüğünden iki test birbirinin yerini almamalıdır. Test, bazı durumlarda uyanık kalma yeteneğinin ne kadar hızlı uykuya dalındığından daha önemli olabileceği fikrine

dayanmaktadır. Bu, hareketsizliğin, sessizliğin olduğu zamanlarda ne kadar iyi çalışabileceğinizin ve tetikte kalabileceğinizin bir göstergesidir (Mitler ve ark., 1982). UST ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle obstrüktif uyku apne sendromu (Tiihonen ve ark., 1998) ve narkolepsi (Harrsh ve ark., 2000) hastalarını içermektedir.

Johns tarafından yapılan bir çalışmada, Epworth uykululuk skalasının narkolepsiyi, normal bireylerde gündüz uykululuğundan en ayırıcı test olduğu, bunu UST testinin takip ettiğini, ÇULT'un ise daha sonra geldiğini iddia etmiştir. Sonuçta ÇULT'un altın standart bir test olarak düşünülmemesi gerektiğini belirtmiştir (Johns, 2000).

UST'nin en önemli endikasyonu, uyanık kalabilme yeteneğini değerlendirmektir. UST, gerek toplumsal gerek bireysel emniyet yönünden gerekli olan bireylerde uyanık kalabilme yeteneğini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Diğer bir endikasyonu ise uyanıklığı sağlayan tedavilerin (uyarıcılar gibi) tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bireyin tedaviye yanıtını değerlendirmektedir. Bir gece önce PSG çalışması ve 1-2 haftalık uyku günlüğü gerekli değildir (Littner ve ark., 2005).

Test Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin önerileri esas alınarak uygulanır (Littner ve ark., 2005):

- UST öncesi uyku hekimi, hastayı ve hastanın UST öncesi ve sırasında tütün, kafein ve diğer ilaçların kullanımını değerlendirmelidir.
- Test sessiz ve karanlık bir odada yapılır.
- Test sırasında, hastayı uykuya dalma yeteneğini etkileyebilecek dış etkenlerden (sıcaklık, ses, ışık vb) uzak tutmak gerekir.
- Hasta, harici ışığı az ya da hiç olmayan bir odaya yerleştirilir. Odanın sessiz ve karanlık olması tercih edilir.
- Oda sıcaklığı hastanın konfor seviyesine bağlıdır.
- Kayıtlar sırasında hastanın loş bir odada (0,10-0,13 lüks, görme alanının dışında kalan aydınlatma cihazı) rahat bir koltuk ya da katlanır bir yatakta oturur pozisyonda, baş ve boyun yastıkla desteklenerek, günlük rahat kıyafetleri oturması istenir.
- UST, hastanın normal uyandığı süreden 1,5 ile 3 saat sonrasında (09:00-10:00 gibi) başlar.
- ÇULT'da olduğu gibi EEG derivasyonları (santral, oksipital), çene EMG, EOG ve EKG kaydı alınır.
- Her kayıt öncesi biyokalibrasyon yapılır.
- Kayıt süresince hastanın kendisini uyanık tutmayı içeren faaliyetlerine (kendini tokatlamak, şarkı söylemek gibi) izin verilmemeli ve takip edilmelidir.
- N1 uykusunun ardışık üç epok döneminden veya herhangi bir diğer uyku evresinin bir epoğu, uyku başlangıcı olarak kabul edilir ve test sonlandırılır.
- Hasta uykuya dalmazsa, 40 dakika sonra test sonlandırılır.
- Işığın söndürülmesi ile başlanan kayıttan ilk uyku epoğuna kadar geçen süre uyku latansı olarak kabul edilir.
- Her seans için uyku latansı kaydedilir.
- İki saat ara ile 40 dakikalık dört kayıt olarak uygulanır.
- Ortalama uyku latansı, dört kayıttan elde edilen uyku latanslarının aritmetik ortalamasıdır.
- Sekiz dakikadan daha az bir ortalama uyku latansı genellikle anormal olarak kabul edilir.

Her ne kadar ortalama uyku latansının 8 dakikanın altında olması anormal kabul edilse de; 8-40 dakika arası kesin olmayan bir aralık olup tamamen normal olarak tanımlanamamaktadır (Tuncel, 2018). Bir çalışmada sağlıklı bireylerin ortalama uyku latansı 35,2±7,9 dakika olarak saptanmıştır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ÇULT ve UST Çalışma Grubu tarafından yayınlanan derlemede en yüksek duyarlılık ve özgünlük değerleri (sırasıyla, %84 ve %98) UST'de ortalama uyku latansı 12 ve altında olması şeklinde belirtilmiştir (AASM, 2005).

UST'nin dezavantajları arasında, uzun süre alması ve yüksek maliyet yer alır. UST, sürüş, iş ya da evle ilgili kazaların riskini değerlendirmek için kullanılmış olmasına rağmen, bu amaçla geçerliliğini kanıtlamamıştır. UST, apne-hipopne indeksi ile tanımlanan obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile çok az korelasyon göstermiştir ve halen obstrüktif uyku apne sendromu olan ticari kamyon sürücülerinde emniyeti değerlendirmek için önerilmemiştir. Buna ek olarak, Federal Havacılık İdaresi (Federal Aviation Administration, FAA), tedaviye uymayan obstrüktif uyku apne sendromu olan pilotlarda UST'nin düşünülmesini önermiştir (Tuncel, 2018).

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT: a review by the MSLT and MWT task force of the standards of practice committee of the American academy of sleep medicine. Sleep. 2005;28:123-144.*
- *Arand DL, Bonnet MH. Multiple Sleep Latency Test. In: Handbook of Clinical Neurology, 3rd series. Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects. 1st ed. Levin KH, Chauvel P (eds). Elsevier, 2019;393-403.*
- *Banks S, Barnes M, Tarquinio N, Pierce RJ, Lack LC, Mc Evoy RD. The maintaince of wakefulness test in normal healthy subjects. Sleep. 2004;27(4):799-802.*
- *Bixler ED, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. Am J Psychiatry. 1979;136:1257-1262.*
- *Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. 1986;9:519-524.*
- *Carskadon M, Dement W. The multiple sleep latency test: what does it measure? Sleep. 1982;5:S67-S72.*
- *Carskadon M, Dement W. Sleepless and sleep state on 90 min schedule. Psychophysiology. 1977;14(2):127-133.*
- *Coelho FM, Georgsson H, Murray BJ. Benefit of repeat multiple sleep latency testing in confirming a possible narcolepsy diagnosis. J Clin Neurophysiol. 2011;28:412-414.*
- *Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. Neurology. 2001;57:2029-2033.*
- *Doghramji K, Mitler MM, Sangal BR, et al. A normative study of maintenance wakefulness test. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;103(5):554-562.*
- *Drake C, Roehrs T, Breslau N, et al. The 10-year risk of verified motor vehicle crashes in relation to physiologic sleepiness. Sleep. 2010;33(6):745-752.*
- *Folkerts M, Rosenthal L, Roehrs T, et al. The reliability of the diagnostic features in patients with narcolepsy. Biol Psychiatry. 1996;40:208-214.*
- *Goldbart A, Peppard P, Finn L, et al. Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the wisconsin sleep cohort. Sleep. 2014;37:1043-1051.*
- *Guilleminault C, Brooks SN. Excessive daytime sleepiness, a challenge for the practising neurologist. Brain. 2001;124:1482-1491.*
- *Harsh J, Peszka J, Hartwig G, Mitler M. Night time sleep and day time sleepiness in narcolepsy. J Sleep Res. 2000;9:309-316.*
- *Johns MW. Severity and specify of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. J Sleep Res. 2000;9;5-11.*
- *Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep. 2005;28:113-121.*
- *Mignot E, Lin L, Finn L, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the multiple sleep latency test in community adults. Brain. 2006;129:1609-1623.*
- *Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC. Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. Sleep. 1988;11:100-109.*

- *Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintaince of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficiency in patients with excessive somnolence. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982;53:658-661.*
- *Review by the MSLT and MWT Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine (AASM). Sleep. 2005;28(1):123-144.*
- *2005;28(1):123-144. Roth T, Roehrs TA. Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. Clin Ther. 1996;18:562-576; discussion 561.*
- *Seidel W, Dement W. The multiple sleep latency test: test-retest reliability. Sleep Res. 1981;10:105.*
- *Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. Sleep Med. 2001;2:5-17.*
- *Tiihonen M, Partinen M. Polysomnography and maintenance of wakefulness test as a predictor of CPAP effectiveness in obstructive sleep apnea. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998;107:383-386.*
- *Tuncel D. Çoklu uyku latans testi ve uyanıklıklığı sürdürme testi. J Turk Sleep Med. 2018;4(Suppl 1);2-3.*
- *Vernet C, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. Sleep. 2009;32:753-759.*
- *Zwyghuizen-Doorenbos A, Roehrs T, Schaefer M, Roth T. Test-retest reliability of the MSLT. Sleep. 1988;11:562-565.*

KISIM 4

UYKU BOZUKLUKLARI

Bölüm 17. İnsomniler 146

Bölüm 18. Obstrüktif uyku apne sendromu 158

Bölüm 19. Santral uyku apne sendromları 165

Bölüm 20. Uyku ile ilişkili hipoksemi ve hipoventilasyon bozuklukları 173

Bölüm 21. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında izole semptom ve normal varyantlar 179

Bölüm 22. Pozitif hava yolu basıncı tedavileri 183

Bölüm 23. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında cerrahi tedavi 190

Bölüm 24. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında dental tedaviler 196

Bölüm 25. Hipersomnolansın Santral Bozuklukları 207

Bölüm 26. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları 218

Bölüm 27. Parasomniler 226

Bölüm 28. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları 233

BÖLÜM 17
Uyku Bozuklukları

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0017

İnsomniler

Uzm. Dr. Esra Ünverdi Bıçakcı[1], Prof. Dr. Fuat Özgen[2]

[1] Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

[2] Özel Bayındır Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

Uykusuzluk (insomni) uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen bozukluktur. Uykusuzluk tetikleyici bir yaşam olayı sonrasında kısa süreli olarak, tıbbi veya ruhsal bir hastalıkla birlikte ya da tek başına süreğen bir bozukluk olarak ortaya çıkabilir.

Uyku için yeterli fırsat ve imkân olmasına rağmen, süreğen bir şekilde uykuya başlamada, sürdürmede, bütünlüğünde ve kaliteli uyumada güçlük ve sonuçta gün içi işlevselliğinde bozulma olarak tanımlanır (AASM, 2014).

TANISAL SINIFLAMA

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, üçüncü versiyonu (International Classification of Sleep Disorders-3rd edition, ICSD-3) ve Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, beşinci versiyonu Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5th edition, DSM-5) ile uyku bozuklukları yeniden sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmada benimsenen en önemli değişiklik, yetişkin ve çocuk uykusuzluklarının çoğunu kapsayacak şekilde geniş bir uykusuzluk tanı kategorisinin belirlenmesidir. Önceki sınıflama psikofizyolojik, idiopatik ve paradoksal uykusuzluk gibi "birincil" uykusuzluğun alt türlerini ve ikincil uykusuzluk sınıflamalarını içeriyordu. Bu alt sınıflamaların güvenilirliğinin zayıf olması ve ayırt etme güçlüğü nedeniyle tek bir tanı altında daraltılarak ICSD-3'de hastalık süresine göre Kronik Uykusuzluk Bozukluğu, Kısa Süreli uykusuzluk bozukluğu, DSM-5'de Uykusuzluk Bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İkincil uykusuzluk olarak değerlendirilen tıbbi veya ruhsal bir hastalığa eşlik eden uykusuzluğun eşlik eden bir bozukluk olarak incelenmesi önerilmiştir (AASM, 2014; APA, 2013). Sınıflamadaki bu değişiklik uykusuzluk ve eş zamanlı hastalıklar arasındaki yönlülüğü veya nedenselliği güvenilir bir şekilde belirlemenin genellikle güç olması sonucundan doğmuştur. Uykusuzluk tıbbi bir hastalığa veya psikiyatrik bir bozukluğa ikincil başlamış gibi gözükse de birincil nedenden bağımsız bir şekilde kendi içerisinde süreğen bir hal alabilmekte, bazen birincil neden hafiflese de uykusuzluk yakınması devam etmekte, devam eden uykusuzluk birincil nedeni tetikleyebilmektedir. Bu nedenle uykusuzluk bozukluğu eş zamanlı var olan bir bozukluk olarak ele alınması gerekmektedir.

ICSD-3 uykusuzluğu, kronik uykusuzluk bozukluğu, kısa süreli uykusuzluk bozukluğu, diğer uykusuzluk bozukluğu başlıkları ile birlikte izole semptom ve normal varyantlar alt başlığı altında da yatakta aşırı zaman harcama ve kısa uykucu olarak sınıflandırmıştır (AASM, 2014). Kronik uykusuzluk bozukluğu altında önceki sınıflamada tanımlanan birincil uykusuzluk, ikincil uykusuzluk, eşlik eden uykusuzluk, uykuya başlama ve devam ettirme bozukluğu, çocukluğun davranışsal uykusuzluğu, uyku başlangıcı ile ilişkili ve sınır koyma ile ilişkili uykusuzluk bozukluğu başlıkları aynı tanı ölçütleri ile tanımlanmıştır (Tablo 1). DSM-5 birincil ve ikincil ayrımını terk ederek eşlik eden hastalıkları belirtmek için belirteçlerle birlikte tek bir Uykusuzluk Bozukluğu olarak tanımlamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Kronik uykusuzluk bozukluğu tanı ölçütleri (ICSD-3).

A-F ölçütleri karşılanmalıdır:
A. Hastanın bildirimleri veya hastanın ebeveyn ya da bakıcısının gözlemlerinde; aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası olmalıdır 1. Uykuya başlama güçlüğü 2. Uykuyu sürdürme güçlüğü 3. İstenilenden daha erken uyanma 4. Uygun olan yatma zamanında yatmaya direnç gösterme 5. Aile veya bakıcı müdahalesi olmadan uyuma güçlüğü
B. Hastanın bildirimleri veya hastanın ebeveyn ya da bakıcısının gözlemlerinde; gece uyku güçlüğüyle ilişkili olarak aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası olmalıdır 1. Yorgunluk/halsizlik 2. Dikkat, konsantrasyon, veya bellek bozukluğu 3. Sosyal, ailesel, mesleki veya akademik performansta bozulma 4. Duygu durum bozuklukları/huzursuzluk 5. Gündüz uykululuğu 6. Davranışsal sorunlar (ör., hiperaktivite, dürtüsellik, agresyon) 7. Motivasyon, enerji ya da inisiyatif almada azalma 8. Hata/kaza yapmaya eğilimli olma 9. Uyku ile ilgili kaygılar ya da memnuniyetsizlik
C. Bildirilen uyku-uyanıklık yakınmaları salt yetersiz imkân (ör., uyku için yeterli zaman ayrılması) ya da uyku için yetersiz koşullar (ör., ortamın güvenli, karanlık, sessiz ve rahat olması) ile açıklanamaz

Tablo 1. Kronik uykusuzluk bozukluğu tanı ölçütleri (ICSD-3).
A-F ölçütleri karşılanmalıdır:
D. Uyku bozukluğu ve ilişkili gün içi bulgular haftada en az üç kez olmalıdır E. Uyku bozukluğu ve ilişkili gün içi bulgular en az üç aydır mevcut olmalıdır F. Uyku-uyanıklık güçlüğü diğer bir uyku bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.
Diğer adlandırmaları: Kronik insomni, birincil insomni, ikincil insomni, eşlik eden insomni, uykuya başlama ve sürdürme bozukluğu, çocukluğun davranışsal insomnisi, uyku başlangıcı ile ilişkili bozukluk, çocuklarda sınırlama ve yaptırımlarla ilişkili uyku bozukluğu

Tablo 2. Uykusuzluk bozukluğu tanı kriterleri (DSM-5).
A. Başlıca yakınma, aşağıdaki belirtilerden birinin (ya da daha fazlasının) eşlik ettiği, uykunun niceliği ya da niteliği ile ilgili memnuniyetsizlik yakınmasıdır: 1. Uykuya başlamada güçlük (çocuklarda bakım verenin yardımı olmadan uykuyu başlatmakta güçlük) 2. Uykuyu sürdürmede güçlük, sık uyanmalarla ya da uyanmalardan sonra yeniden uyumakta sorun yaşıyor olmakla belirlidir (çocuklarda bakım verenin yardımı olmadan yeniden uyumakta güçlük çekiyor olmak) 3. Sabah erken uyanma, uyandıktan sonra yeniden uyuyamama
B. Uyku bozukluğu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki, akademik işlevselliğinde ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur C. Uyku bozukluğu haftada en az üç gece ortaya çıkar D. Uyku bozukluğu en az üç ay vardır E. Uyku bozukluğu uyumak için elverişli bir ortam olmasına karşın ortaya çıkmaktadır F. Uyku bozukluğu, başka bir uyku-uyanıklık bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz ve yalnızca başka bir uyku uyanıklık bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır G. Uykusuzluk bir maddenin (kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanmaz H. Eş zamanlı bulunan ruhsal hastalıklar ve sağlık durumları önde gelen uykusuzluk yakınmasını yeterince açıklamaz.
Varsa belirtiniz: Uyku bozukluğu dışında bir ruhsal bozuklukla eş tanı alanı, madde kullanım bozukluklarını kapsar. Başka bir sağlık durumuyla eş tanı alan Başka bir uyku bozukluğuyla birlikte giden
Varsa belirtiniz: Dönemsel: Bulguların 1-3 ay arasında sürmesi Süreğen: Bulguların üç ay veya daha uzun sürmesi Tekrarlayıcı: Bir yıl içinde iki veya daha fazla epizodun gerçekleşmesi

EPİDEMİYOLOJİ

Uykusuzluk yaygınlığının tahminleri, uykusuzluğu tanımlamak için kullanılan kriterlere ve incelenen nüfusa bağlı olarak değişmektedir. Genel nüfus temelli çalışmalarda farklı ülkelerden alınan çeşitli yetişkin örneklemlerinin yaklaşık %30'unun uykusuzluğun bir veya daha fazla semptomunu (uykuyu başlatmada zorluk, uykuyu sürdürmede güçlük, çok erken uyanma ve düşük uyku kalitesi) rapor ettiği konusunda genel bir fikir birliği geliştirilmiştir (Ancoli-Israel ve Roth, 1999). Kronik uykusuzluk bozukluğu tanı ölçütlerini karşılayan hastaların yaygınlığı ise %6-10 arasındadır (Ohayon, 2002; Aslan ve ark., 2006; Benbir ve ark., 2015). Beş yıllık bir izlem çalışmasında uykusuzluk bozukluğunun beş yıllık görülme sıklığı %13,9 olarak bildirilmiştir (Morin ve ark., 2020).

Genel nüfusta uykusuzluğun tıbbi veya psikiyatrik bir hastalığa eşlik etme oranları yüksektir. Uykusuzlukla ilişkili en yaygın eşlik eden hastalıklar psikiyatrik bozukluklardır. Uykusuzluk bozukluğunun psikiyatrik bozukluklar ile birlikte görülme oranı yaklaşık %30-40, tıbbi veya nörolojik bozukluklarda %4-11'dir (Ohayon ve Guilleminault, 2006). Depresif bozukluğu olan hastaların %80'inde, anksiyete bozukluğu olan hastaların %90'ında uykusuzluk belirtileri görülmektedir (Yetkin, 2016). Ayrıca süreğen uykusuzluk psikiyatrik hastalık gelişme riskini de artırmaktadır. Uykusuzluk yakınması olanların %20'sinin klinik olarak anlamlı düzeyde depresyon sergilediği ve %19,3'ünün anksiyete gösterdiği saptanmıştır. Kronik uykusuzluğu olan kişilerde depresyon gelişme olasılığının 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Taylor ve ark., 2003).

Alkol kullanımı ile uykusuzluk arasında karmaşık bir ilişkisi vardır. Alkol bağımlılığı olan bireylerde uykusuzluk yaygınlığının %36-91 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Charovorty ve ark., 2016). Kronik uykusuzluk alkolizmde nüks riskini artırır. İnsanların yaklaşık %15-30'u uykusuzluğun üstesinden gelmek için alkol aldığını bildirmiştir (Roehrs ve Roth, 2018).

Ayrıca uykusuzluk semptomları bildirenlerin, normal uyuyanlara göre herhangi bir kronik tıbbi soruna sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Taylor ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar, kronik uykusuzluğun artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu, özellikle nesnel olarak kısa uyku süresine sahip uykusuzluğun hipertansiyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Fernandez ve ark., 2012; Bathgate ve ark., 2016).

Uykusuzluk her yaş grubunu etkilese de kadınlar ve yaşlılar uykusuzluğun gelişmesine daha duyarlı olan nüfustur. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla uykusuzluk bozukluğu görülür. Özelliklerde kadınlarda 45 yaşından sonra ve menopoz ile birlikte yaygınlığı artar. Yaşla birlikte uykusuzluk yakınması giderek artarken, 65 yaşından sonra uykusuzluk belirtisi sıklığının %50'lere ulaştığı görülür. Düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi olan bireylerde, boşanmış veya dul olanlarda daha yaygın görülür (Ohayon, 2002). Aile çalışmalarında uykusuzluk hastalarının yaklaşık üçte birinin birinci derece akrabasında uykusuzluk bozukluğu olduğu saptanmıştır (Barclay ve ark., 2021).

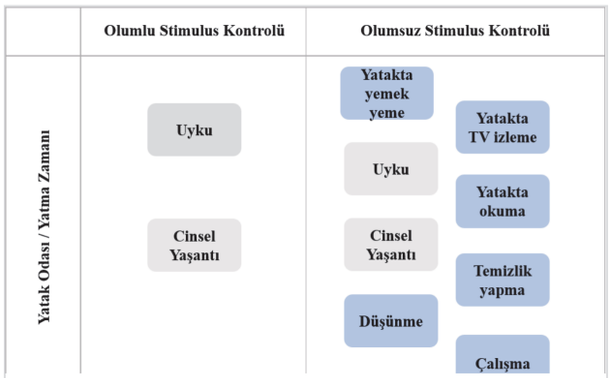
İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde kalıtılabilirlik dizigot ikizlere göre daha yüksektir (Ohayon, 2002).

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Tarihsel süreç içerisinde uykusuzluğun nedenleri, oluş mekanizmaları üzerinde birçok model öne sürülmüştür. En eski yaklaşım bu hastaların "hafif uykucu" olduğu görüşüdür. Zaman içerisinde biyolojik, psikolojik, davranışçı ve bilişsel birçok model bu görüşün yerini almıştır. Tanımlanan modeller uykusuzluğun nasıl geliştiğine, kronikleştiğine veya kendi kendini devam ettirmeye başladığına dair bir görüş sunmaktadır.

Uyaran Kontrol Modeli

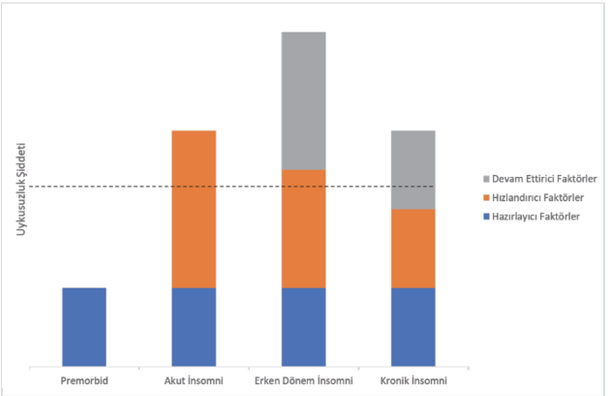
Bootzin tarafından 1972'de tanımlanmıştır. Uykusuzluğun, uyarlanabilir (adaptif) olmayan koşullandırmaların sonucu olduğu düşüncesine dayanmaktadır. Uyaran kontrolü koşullanma geçmişine bağlıdır ve bir uyaranın çeşitli yanıtlar ortaya çıkarabileceği davranışsal ilkesine dayanır. Bir uyaranın her zaman tek bir davranışla eşleştirildiği basit bir koşullandırma geçmişi ile uyaranın yalnızca bir yanıt vermesi olasılığı daha yüksek iken, çeşitli davranışlarla eşleştirildiği karmaşık bir koşullandırma geçmişi ile uyaranın yalnızca bir yanıt ortaya çıkarması ihtimali daha düşüktür. Uykusuzluk çeken bireylerde, uyku ile ilişkili normal ipuçları (örneğin, yatak, yatak odası, yatma zamanı vb) sıklıkla uyku dışındaki davranışlarla eşleştirilir. Örneğin uykusuzlukla baş edebilmek için hasta yatakta ve yatak odasında çok fazla zaman geçirebilir. Bu başa çıkma davranışları, uyku ile ilgili uyaranların istenen uykululuk ve uyku tepkisini ortaya çıkarma olasılığını düşürür (Şekil 1). Uyaran kontrol teorisinden türetilen tedavi, en yaygın kullanılan davranışçı tedavilerden biridir.



Şekil 1. Uyaran kontrol modeli.

Spielman'ın Üç Faktörlü Modeli

Üç faktörlü (3P) modeli veya davranışsal model olarak adlandırılan bu model 1987'de Spielman tarafından tanımlanmıştır. Uykusuzluğun nasıl akut bir şekilde ortaya çıktığını ve akut uykusuzluğun nasıl hem kronik hem de kendi kendine devam eden hale geldiğini tanımlar (Şekil 2). Model, üç faktörün etkileşimine dayanmaktadır. İlk iki faktör (hazırlayıcı [predisposing] ve hızlandırıcı [precipitating] faktörler) uykusuzluğun nasıl ortaya çıktığını strese yatkınlık (stress diathesis) bakış açısıyla kavramsallaştırır. Üçüncü faktör (devam ettirici [perpetuating] faktörler), davranışsal ve bilişsel etmenlerin uykusuzluğun kronikleşmesinde nasıl etkisi olduğunu ifade eder. Hazırlayıcı faktörler biyopsikososyal etmenleri içerir. Bazı bireyler uykunun çabuk bozulmasına neden olabilecek yüksek uyarılmışlıkları ile psikofizyolojik yatkınlığa sahiptir. Bu yatkınlık uykusuzluk tetikleyicilerine karşı uykusuzluk eşiğini düşürür. Hızlandırıcı faktörler stres oluşturan nedenlerdir. Ailevi, mesleki, sosyal veya sağlıkla ilgili stres yaratan yaşam olayları sonrasında uykusuzluk yakınması bildirilmiştir. Devam ettirici faktörler, bireyin benimsediği, uykusuzluğu telafi etmek veya bununla başa çıkmak için tasarlanan, aslında uyku problemini pekiştiren uyarlanabilir olmayan bilişsel ve davranışsal etmenleri ifade eder. Yatak odasında uyku dışı davranışlar, uyanıkken yatakta kalma ve yatakta aşırı zaman geçirme, düzensiz uyku saatleri, gündüz uyuma gibi uyarlanabilir olmayan davranışlardır. Uykusuzluk konusunda aşırı endişelenme, uykusuzluğun gündüz olumsuz sonuçları ile ilgili ruminasyonlar, performans anksiyetesi, kontrolün kaybolduğu düşüncesi, öğrenilmiş çaresizlik uykusuzluğun kronikleşmesinde etkisi olan uyarlanabilir olmayan devam ettirici bilişsel etmenlerdir.



Şekil 2. Spielman'ın 3P modeli.

Mikroanalitik Model

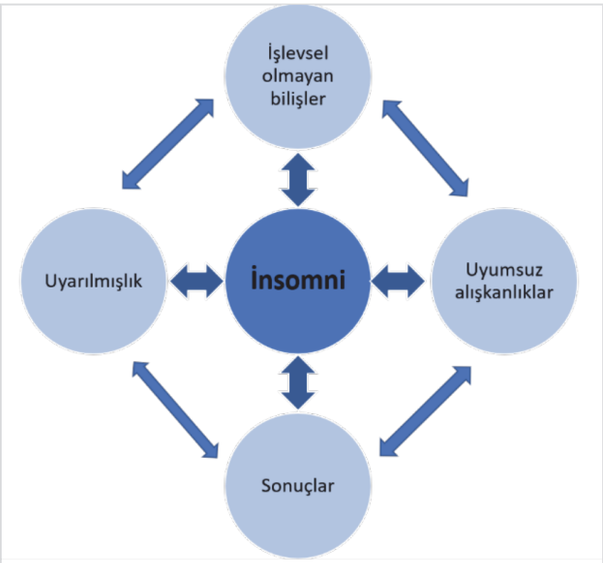
Uykusuzluğun kendi kendini nasıl sürdürdüğünü gösteren bir modeldir (Morin 1993). Uykusuzluğun zaman içinde devam etmesinden dört çift yönlü faktörün – uyarılma, işlevsel olmayan bilişler, uyumsuz davranışlar, sonuçlar – sorumlu olduğunu belirtir. Uyanıklık reaksiyonu (arousal), duygusal fizyolojik ve bilişsel üç alanda meydana gelir. İşlevsel olmayan bilişler endişe, ruminasyon, uyku ve uyku kaybı ile ilgili olağan dışı beklentiler olarak yorumlanır. Uyumsuz alışkanlıklar, yatakta fazla vakit geçirme, düzensiz uyku saatleri, gündüz uykusu gibi davranışları ifade eder. Sonuçlar uykusuzlukla ortaya çıkan olumsuz psikososyal sonuçlara işaret eder. (Şekil 3) Modelin terapötik anlamı, uykusuzluğun tedavisinin çok bileşenli bir yaklaşımın benimsenmesinin fayda sağlayabileceğidir.

Nörobilişsel Model

Nörobilişsel model, uykusuzluğun 3P davranış modelinde olduğu gibi akut uykusuzluğun yatkınlık yaratan ve tetikleyen faktörlerle ilişkili olarak ortaya çıktığını ve uyarlanabilir olmayan baş etme stratejileri ile devam ettiğini varsayar (Perlis, 1997).

Bu modelin temel ilkeleri arasında kortikal, bilişsel ve somatik aşırı uyarılmışlık olduğu, kortikal uyarılmışlığın ise uykusuzluğun etiyolojisi ve patofizyolojisinin merkezi olduğu yer alır. Kortikal uyarılmışlık, klasik koşullanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve uykusuzluğun kronikleşmesinde rol alır. Polisomnografi kayıtlarında uykuya geçiş ve hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku sırasında yüksek frekanslı beta (14-32 Hz) ve gamma (>32 Hz) bandı elektroensefalografi (EEG) aktivitesi olarak gözlenir. Yüksek frekanslı EEG aktivitesi, duyusal işlem, bilişsel işlem ve uzun süreli bellek oluşumunu sağlar. Normal uykuda baskılanan veya oldukça azalan bir EEG aktivitesidir. Kronik uykusuzlukta artmış kortikal uyarılmışlık sonucunda duyusal işlem devam eder ve bireyin dış dünyadaki uyaranlardan kopmasına engel olur. Uykuyu başlatma ve sürdürme sorunları aşırı uyarılma nedeniyle değil, uyku başlangıcında ve

NREM uykusu sırasında artan duyusal ve bilgi işlemeden dolayı ortaya çıkar. Artmış bilgi işlem ile dış uyaranlar kolaylıkla algılanabilir, bireyin uyku durumunu yanlış algısına neden olur. Hastalar polisomnografi kayıtları sırasında uyuduğu gözlenmesine rağmen, uyandıklarında uyuyup uyumadıklarını değerlendiremezler. Normal bireyler uykuya geçiş veya uyku sırasındaki kısa süreli uyanıklardaki bilgileri hatırlamazlar (mezograd amnezi). Kronik uykusuzlukta artmış uzun süreli belleğin uykuya geçiş süresi ve uyku süresini tahmin etme sürecini etkilediği düşünülür. Bu nedenle kronik uykusuzluğu olan bireyler daha geç uykuya daldıkları, sık uyandıkları, daha kısa uyudukları şeklinde olduğundan daha yüksek tahminlerde bulunurlar.



Şekil 3. Mikroanalitik model.

Psikobiyolojik İnhibisyon Modeli

Uykusuzluğu aşırı uyarılma sorunu olarak görmek yerine, uykusuzluğu uyanıklığın inhibisyonundaki nörobiyolojik mekanizmalarda yetersizlik sonucunda geliştiği üzerinde durur. Psikobiyolojik inhibisyon (Pİ) modeli, uykunun otomatiklik ve plastisite ile sağlandığını varsayar (Espie, 2002; Espie ve ark., 2006). Otomatiklik, homeostatik ve sirkadiyen düzenleme gibi işlemlerle yönetilen uykuyu başlatmanın ve sürdürmenin istemsiz doğasını, plastisite, sistemin gerçek dünyadaki durumlara uyum sağlama yeteneğini ifade eder. Normal şartlar altında uyku, dikkat, niyet veya çaba olmaksızın pasif olarak gerçekleşir. Bununla birlikte, akut stresli yaşam olayları hem fizyolojik hem de psikolojik "aşırı uyarılma" yaratabilir, bu da normal uyku-uyanıklık düzenlemesi ile olumsuz etkileşime girerek akut uyku bozukluğuna yol açar. Çoğu birey için, uyku sisteminin "plastisitesi" bu tür geçici değişiklikleri, herhangi bir kronik değişiklik olmaksızın tolere eder ve stresin azalması ile normal uykuya dönüş gerçekleşir. Uyku ile ilgili uyaranlara karşı "artmış dikkat, açıkça uyumaya niyet etme ve uykuya başlama sürecine çaba gösterme" otomatik bir süreç olan uykuyu kontrol etme girişimini temsil eder. Bu girişimlerin ise tam tersi bir etkisi vardır; bir inhibitör yeterlilik düzeyine ulaşamama nedeniyle uyarılmışlığın ortadan kalkmasının inhibisyonu (de-arousal). Ortaya çıkan bu "uyku çabası sendromu" ile ilgili faktörler arasında artmış uyku meşguliyeti, duygulanım bozukluğu, uyku ile uyumsuz şartlanma, uyku ile ilgili işlevsiz inançlar, beklentiler ve uykusuzluğun sonuçlarına daha fazla odaklanma bulunmaktadır.

Aşırı Uyarılmışlık (Hyperarousal) Modeli

Bu model nöroendokrin, nöroimmünolojik, elektrofizyolojik, nörofizyolojik ve beyin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen yapısal ve işlevsel değişikliklerden yararlanarak uykusuzluğun psikobiyolojik bir bozukluk olduğunu öne sürer (Reimann ve ark., 2010).

Uykusuzluk hastalarında aşırı uyarılmışlığa yönelik kalp hızı, solunum sayısı, vücut ısısı, galvanik deri direnci yanıtı ve ektodermal aktivitede artış olduğu gösterilmiştir. Bu fizyolojik olaylar otonom sinir sistemindeki uyarılmışlık durumu ile ilişkilidir (Broman ve Hetta, 1994; Bonnet ve Arand, 1998; Lack ve ark., 2008).

Nöroendokrin sisteme bakıldığında uykusuzluk hastalarında idrar kortizol ve plazma adrenokortikotropik hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH) ve kortizol düzeyinde artış saptanması, hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aktivitesinde artışın rol oynayabileceğini işaret etmiştir (Vgantzas ve ark., 2001).

Nöroimmünolojik çalışmalar, uykusuzluk ile gece sempatik uyarılma ve bağışıklığının azalması arasında bir ilişki olduğunu, artmış interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi değerlerin artmış otonom uyarılma ve yetersiz uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Irwin ve ark., 2003; Vgontzas ve ark., 1999). Yapılan çalışmaların az sayıda olması ve çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar nedeniyle, kronik uykusuzluk ile bağışıklık sisteminin işlevi arasındaki etkileşim hakkında kesin sonuçlara varılamamaktadır. Yukarıda bahsedilen bulguların doğrudan aşırı uyarılma ile ilgili olup olmadığı veya uykusuzluk hastalarının yaşadığı kronik uyku kaybının nedeniyle ortaya çıktığı açık değildir. İmmünolojik parametreler ile uyku arasındaki etkileşimin iki yönlü olması muhtemeldir (Reimann ve ark., 2010). Ayrıca artan Il-6 sinyal seviyelerinin, enflamasyon ve kardiyovasküler hastalık için artmış bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lack ve ark., 2008).

Polisomnografi çalışmalarında uykunun sürekliliğinde bozulma ve siklik alternan patern gibi uyanıklık reaksiyonu yapılarında artış olduğu saptanmıştır (Terzano ve ark., 2003). EEG analizlerinde uykunun başlangıcı ve NREM uyku süresinde yüksek frekanslı EEG aktivitesinde artış olduğu gözlenmiştir (Perlis ve ark., 2001). Yüksek frekanslı EEG aktivitesi santral sinir sisteminin duyusal ve bilişsel fenomenlerde belirginleşen bir uyarılmış hali olup, normal uykuda baskılanan ya da oldukça azalan bir dalga aktivitesidir. Artan yüksek frekans aktivitesi ile uykuya geçiş ve NREM uykusu süresinde duyusal ve bilişsel aktivitenin artması sonucunda hastalar uykuya başlamakta ve sürdürmekte güçlük yaşarlar. Ayrıca uyku sırasında devam eden duyusal bilişsel işlem süreci bu hastaların dış dünyadan kopmalarına engel olabileceğini, dış dünya uyaranlarına daha duyarlı olabileceklerini düşündürmektedir.

Beyin görüntüleme çalışmalarında uyanıklığı, duyguları ve bilişsel işlevleri düzenleyen alanlarda aşırı aktivite artışı olduğu gözlenir. Bu alanlardaki aşırı uyarılmışlık durumu uykuyu sağlayan merkezilerin işlevini bozarak uykusuzluğa neden olur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda uyku döneminde uykuyu sağlayan ventromedial preoptik alandaki nöron grupları ile beraber limbik alanlar ve uyanıklığı sağlayan bazı alanlarda aynı anda aktivite artışı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular uyku ve uyanıklığı sağlayan sistemlerin stabilizasyonunun limbik ve kortikal alanlardaki aşırı uyarılma nedeniyle bozulduğuna işaret etmektedir (Cano ve ark., 2008).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Uykusuzluk genel tanımıyla, uygun şartlar ve fırsat olmasına rağmen uykunun başlatılması, sürdürülmesi, bütünlüğünde ve kalitesinde bozulma ile giden kişinin işlevselliğini etkileyen süreğen bir bozulmadır. Bu genel tanımla içerisinde uykuya dalma ve gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalma süresi belirtilmemiş-

tir. Çocuk ve genç yetişkinler için 20 dakika veya daha uzun, orta yaşlı ve yaşlı bireyler için 30 dakika veya daha uzun bir sürede uyanık kalmak uykusuzluk bozukluğu için anlamlı kabul edilir (AASM, 2014).

Uykusuzluk bozukluğunun temel yakınması uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü olsa da farklı semptom alt tipleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalar gece sık uyanma, sabah erken uyanma, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk, halsizlik, dikkatsizlik, sinirlilik, unutkanlık, gündüz uykululuğu yakınmaları ile başvurabilirler. Türkiye'de 4758 kişinin katılımıyla yapılan bir çalışmada, uykusuzluk semptomlarının genel yaygınlığı %51, uykusuzluk bozukluğu için ise %12,2 olarak saptanmıştır. Katılımcıların %42,2'si uykuya başlamakta güçlük, %24,6'sı uykuyu sürdürmekte güçlük, %24,6'sında sabah erken uyanma, %5,8'inin dinlendirici olmayan uyku yakınmalarının olduğu, %2,8'inin bunlardan en az ikisinin eşlik ettiği bildirilmiştir (Benbir ve ark., 2015).

Uykusuzluk hastaları genellikle gece semptomlarının gündelik yaşama yansıyan sonuçları nedeniyle tedavi arayışına girerler. Bu nedenle uykusuzluğun hasta için 24 saatlik etkisine odaklanmak önemlidir. Bu semptomlar zihinsel ve ruhsal alanda kendini göstermektedir. Sinirlilik, yorgunluk, dikkat konsantrasyon güçlüğü, bellek işlevlerinde bozulma gibi bulgulara yol açabilir. Bu semptomlar bireyin sosyal, iş, aile, eğitim hayatındaki işlevselliğinde belirgin bir düşmeye neden olabilmektedir. Uykusuzluk bozukluğu olan bireylerde gündüz uykululuğu yaygın görülen bir yakınmadır. Ancak bunu hipersomnolansın santral bozukluklarında görülen artmış gündüz uykululuğundan ayırt etmek gerekir. Uykusuzluk bozukluğu olanlarda gece belirtilerinin gündüze yansıması sonucunda uyku gereksiniminde artış, yorgunluk yakınmaları olsa da gün içerisinde uyuyamazlar. Uykusuzluk ve gündüz etkileri üzerine odaklanma, yoğun bir endişe hali görülür. Uyku sorunları ile ilgili yoğun uğraşıları ve kaygı gün içinde devam eder, akşam saatlerinde daha belirginleşir. Bu yaşanan kaygı hali gece uykusunu daha fazla bozar. Uykuyu başlatmak pasif bir süreçtir, bilişsel ve fizyolojik yönden sakinlik gerektirir. Uykusuzluk bozukluğu hastaları uyku ile ilişkili ipuçlarına karşı (yatak odası, yatak gibi) koşullu uyarılmışlık gösterirler. Yatağa yattıklarında bilişsel ve fizyolojik uyarılmışlık hali görülür. Bu durum uykuya dalmayı güçleştirirken, uykuyu başlatmakla ilişkili bilinçli bir çaba içine girerler. Bu hastaların odaları dışında bir yerde yattıklarında koşullu uyaran ortadan kalktığı için daha rahat uykuya daldıkları görülür.

Uykusuzluk bozukluğu akut veya sinsi bir başlangıç gösterebilir. Uykusuzluk başlangıcı çoğunlukla stres yaratan zorlayıcı yaşam olayları sonrasında başlamaktadır. Ancak hastaların bir kısmı çocukluğundan beri uykusuzluk şikâyetinin olduğunu belirtirler. Kısa süreli, tekrarlayıcı veya kronik bir seyir gösterebilir. Tetikleyici etmenler sonucunda ortaya çıkan bir uykusuzluk bozukluğu, tetikleyicilerin ortadan kalkması ile düzelebileceği gibi, devam ettirici etmenlerin varlığında süreğen bir hal alabilir. Bir grup hastada gece uykusu ile ilgili yoğun düşünsel uğraşılar ve kaygı bozukluğun kronikleşmesine katkı sağlar. Toplam 3073 katılımcının olduğu beş yıllık bir izlem çalışmasında, başlangıçta uykusuzluk bozukluğu olanların bir yıl sonra %86'sının, beş yılın sonunda %37,5'inin şikâyetlerinin devam ettiği, başlangıçtaki uykusuzluk şiddetinin yüksek olmasının kronikleşmeyi öngöreceği bildirilmiştir (Morin ve ark., 2020).

Klinik alt tipler

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması-3'de (ICSD3) kronik uykusuzluk bozukluğu alt tipleri kaldırılmış olsa da kinik olarak ön plana çıkan görünümlerden aşağıda bahsedilmiştir.

Psikofizyolojik İnsomni

Öğrenilmiş uykusuzluk, koşullanma uykusuzluğu, fonksiyonel otonom insomni adları da verilmektedir. Akut, stres yaratan zorlayıcı bir yaşam olayı sonrasında açığa çıkan uykusuzluk bu gruptaki hastalarda gerginlik ve endişeye neden olur. Uyuyamayacakları ile ilgili endişe duyan ve bu endişeden dolayı uykuya dalamayan hastalar bir kısır döngü sonucunda uykusuzluk sorununun giderek artmasına yol açar. Bu hastalar gergin kaygılı kişilerdir. İstenen veya planlanan uyku zamanında uykuya dalmada zorluk çektikleri fakat istenmeyen zamanda rahatça uyuyabildikleri, alıştığı yerden başka bir yerde uyuyabildikleri görülür. Koşullanmış bir uyku güçlüğü yaşadıkları için evden uzaktayken evde olduğuna göre daha kolay uyuma, odası veya yatağı dışında uyuyabilme görülür. Israrcı düşüncelerden kaynaklanan zihinsel uyarılmışlık veya uykuyu engelleyen zihinsel aktivitelere engel olamama, uykuya başlamasına izin verecek bedensel gevşemeyi engelleyen bedensel gerginlik halinden yakınırlar.

Polisomnografi çalışmalarında, normal olgularda birinci gecede adaptasyon güçlüğü nedeniyle uyku kalitesi düşük iken, psikofizyolojik insomnisi olan kişilerde birinci gece etkisi görülmez. Daha iyi uyudukları görülür.

Paradoksal İnsomni

Yalancı (psödo) insomni, nesnel bulgu olmaksızın insomni, uyku hipokondriyazisi ve öznel uykusuzluk, uyku durumunun yanlış algılanması adları da verilmektedir. Hasta uyuyamadığından şikâyet etmesine rağmen polisomnografik değerlendirmede uykunun miktarı ve niteliği normal sınırlardadır. Birçok gece uyaranların farkında olduklarını, gece NREM-2 (N2) uykusundan uyandırıldıklarında uyanık olduklarını veya hissettiklerini söylerler. Uykusuzluk sorununa bağlı gün içindeki bozulmalar diğer insomni alt gruplarındaki bildirilenler kadar tutarlı olmaz; gün içinde uyuklamalar olmaz, dezoryantasyon, uyarılmışlık ve uyanıklık (vijilans) kaybından kaynaklanan ciddi kazalar görülmez. Bu hastaların EEG kayıtlarında yüksek frekansı EEG aktivitesinin varlığının sorunun nedeni olabileceği düşünülmektedir. Artmış bilişsel uyarılmışlık ve artmış uzun süreli bellek işlevleri sonucunda kişinin dış dünya ile ilişkisi devam eder. Uykunun başında gözlenen mezograd amnezi dönemi gözlenmez. Bu nedenle kişinin öznel yakınmaları ile nesnel bulgular arasında uyuşmazlık görülür.

İdiyopatik İnsomni

Çocukluk dönemi başlangıçlı insomni olarak da adlandırılmıştır. Çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayan, nedeni tam olarak bilinemeyen, süreklilik gösteren insomni alt türüdür. Uykusuzluğu başlatıcı bir olay tanımlanmaz. Psikofizyolojik insomnide olduğu gibi geçici iyilik halleri veya dalgalanmalar görülmez. Şikâyetlerini azaltma eğilimindedirler. Bu olgularda aşırı uyarılmışlık hali bildirilmektedir. Gün içinde de normallere göre uykuya daha az eğilim gösterirler. Polisomnografik incelemelerde tipik insomni bulguları görülür.

LABORATUVAR BULGULARI

Polisomnografi

Uykusuzluk bozukluğu tanısının konulabilmesi için polisomnografi çalışmaları şart değildir. Obstrüktif uyku apne sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu gibi başka bir uyku bozukluğunun varlığından şüphe edildiğinde veya başarısız tedavi sonucunda ayırıcı tanı amaçlı kullanılabilir. Polisomnografi çalışmalarında uykuya geçiş süresi veya uyku başladıktan sonra uyanıklık süresinin 30 dakikadan fazla olduğu, NREM-1 (N1) uykusunun arttığı, derin uykunun azaldığı görülebilir. Bazı hastaların uyku EEG sinyal analizlerinde yüksek frekanslı EEG bandı aktivitesinde artış görülebilir (Perlis ve ark., 2001). Uykusuzluk hastaları

genellikle gündüz uykululuğundan yakınsa da, gündüz uykusunu nesnel olarak ölçmek için standart değerlendirme aracı olan çoklu uyku latans testi (ÇULT) değerlendirmesinde genellikle ortalama uykuya geçiş süreleri normal (10-15 dakika) olup, normal kontrollerden daha yüksek fizyolojik uyarılmışlık halinde oldukları görülür. Uykusuzluk bozukluğu olan hastaların polisomnografi çalışmalarında uyku problemleri daha abartılı görülebilir (ilk gece etkisi) veya bazı uykusuzluk hastaları laboratuvarda tipik olarak ev ortamında olduğundan daha iyi uyuyabilir, ilk gece etkisinin tersi görülebilir (Jason ve ark., 2010).

Aktigrafi

Aktigraflar, günler ile aylar boyunca sürekli olarak takılabilen küçük hareket sensörü cihazlarıdır. Uyku-uyanıklık sırasındaki hareketlerin kaydı yapılmaktadır. Hareketin olmamasının uykunun bir temsilcisi olduğu varsayılır. Uyku günlüklerini veya diğer uyku değerlendirme araçlarını desteklemek, tedavi cevabını değerlendirmek, uykusuzluk hastalarının sirkadiyen paternlerini belirlemek amacıyla kullanılabilir. Polisomnografi ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetlidir ve hastanın ev ortamında birkaç gün boyunca uyku-uyanıklık sikluslarını değerlendirilebilir.

Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmalarında tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan çalışmalarda hipokampal hacimde azalma, orbitofrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks gri madde hacimlerinde azalma, ön singulat korteks hacminde artış gösterilmiştir (Riemann ve ark., 2007; Altena ve ark., 2010; Joo ve ark., 2013; Winkelman ve ark., 2013). Kortikal gama aminobütirik asit (GABA) düzeylerinde azalma olduğu ve uykuyu sürdürme güçlüğü ile arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Morgan ve ark., 2012). Uykusuzluk bozukluğu olan bireylerin gri maddesinde daha düşük fosfokreatin konsantrasyonları olduğu gösterilmiş ve bu azalmanın hücresel enerji gereksiniminde artış olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (Harper ve ark., 2013). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında uykusuzluk bozukluğu olan bireylerde uyanıklıktan NREM uykusuna geçiş sırasında uyku-uyanıklığı düzenleyen bazı bölgelerde (asendan retiküler aktive edici sistem [ARAS], talamus, hipotalamus,amigdala, hipokampus, insular korteks ve ön singulat ve prefrontal korteks) glikoz metabolizmasında beklenen azalmanın olmadığı, genel bir aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (Nofzinger ve ark., 2004). Uykusuzluğa bağlı yapısal değişiklikleri değerlendiren çalışmalarda ise genellikle frontal ve subkortikal alanlarda ve bu alanları birbirine bağlayan ak madde yolaklarında azalma olduğunu bildirilmiştir (Jaspersen ve ark., 2020).

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Uykusuzluğu psikosomatik bir hastalık olarak ele alarak kapsamlı bir değerlendirme yapılması ideal olan yaklaşımdır. Basit bir yakınma olarak ele alındığında veya yeterli değerlendirilme yapılmadığında tedavi de başarılı olamamaktadır (Aydın, 2013).

Klinik görüşme, uykusuzluk değerlendirmesinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Hastaların belirti örüntülerini ve uyku özelliklerini içeren sistematik olarak hazırlanmış yarı yapılandırılmış görüşme formları, klinik görüşmede klinisyenin birçok veriyi elde etme ve daha ayrıntılı sistematik bir görüşme yapmasına olanak sağlamaktadır.

Uykusuzluğun klinik değerlendirmesinde, kapsamlı bir klinik görüşme, uyku günlükleri ve öz bildirim ölçekleri kullanılarak uykunun unsurlarının değerlendirilmesi amaçlamalıdır. Bu araçlar, klinisyenin gece uyku bozukluğunu karakterize etmesine, uyku bozukluğunun gündüz etkisinin belirlenmesine ve semptomların seyrini ve zamansal özelliklerinin belirlemesine olanak sağlamalıdır. Buna ek olarak, uykusuzluğa zemin hazırlayan, tetikleyen veya devam ettiren etiyolojik faktörler, uyku ile ilişkili bilişler, uyku-uyanıklık düzeni, yatak odası koşulları, tıbbi veya psikiyatrik durumlar, ilaç-alkol-madde kullanım durumu dâhil olmak üzere değerlendirilmelidir. Yatak partneri olan hastalar için, yatak partnerinin gözlemlerinden bilgi toplamak genellikle uykusuzluk değerlendirmesinde değerli bir bilgi kaynağıdır ve mümkün olduğunda dâhil edilmelidir. Yatak partnerleri, uykusuzluk bozukluğunun doğası hakkında, semptom sıklığı, ciddiyeti ve süresinin yanı sıra gündüz bozulmasının doğası ve derecesi gibi yardımcı bilgiler sağlayabilir.

Polisomnografi ve aktigrafi, uykusuzluğun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak diğer uyku bozukluklarını dışlamak için gerekli olabilir. Bu araçlardan toplanan veriler, vakanın yapılandırılmasına ve tedavi planlamasına bilgi sağlamalıdır. Tedavide ilerlemeyi ve olası yan etkileri izlemek için tedavi sırasında da klinik değerlendirme yapılmalıdır.

TEDAVİ

Uykusuzluk bozukluğunun tedavisinde özgün bir tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Hastaların kapsamlı olarak değerlendirilmesi, uykusuzluğu başlatan hızlandıran tetikleyen faktörler, diğer uyku bozukluklarının, tıbbi veya psikiyatrik hastalıklarının varlığı, psikososyal etmenler hastaya göre tedavinin şekillenmesini sağlayacaktır. Başlangıçtaki tedavi yaklaşımı uykusuzluk hakkında bilgilendirme, uyku hijyeni eğitimi, uyku-uyanıklık düzeninin sağlanması, uykusuzluğa neden olan veya eşlik eden etmenlerin tedavisi olmalıdır. Gerekirse uykusuzluğun neden olduğu kaygıyı azaltmak, uykuyu başlatma ve sürdürme güçlüğünü gidermek amaçlı kısa süreli farmakolojik tedaviler kullanılabilir. Ancak uykusuzluk bozukluğunda asla semptoma dayalı bir tedavi yaklaşımı içerisinde olunmamalıdır. Başlangıç tedavi yaklaşımı ile sonuç alınamadığında hasta tekrar değerlendirilmeli, tanı gözden geçirilmeli ve gerekiyorsa polisomnografik inceleme yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki uykusuzluk bozukluğunda altta yatan nedenler ortadan kaldırılmadıkça tedavinin başarılı olma şansı düşüktür.

Uykusuzluk bozukluğunun tedavisi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ve farmakolojik tedavi yöntemleri olmak üzere iki başlıkta ele alınacaktır.

Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Farmakolojik tedavilerin dışında tedavi yöntemlerindeki amaç uykusuzluk bozukluğunu başlatan ve kronikleşmesinde rol alan, psikolojik, davranışsal ve bilişsel faktörlerin iyileştirilmesidir. Bu alanda kullanılan tedavi yöntemleri uyku kısıtlaması, uyaran kontrolü, gevşeme eğitimi, bilişsel terapi, farkındalığa dayalı müdahaleler, uyku hijyeni eğitimi veya bu yöntemlerin herhangi bir kombinasyonunu içermektedir.

Uyku Hijyeni Eğitimi

Uyku hijyeni eğitimi hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin hastalara başlangıçta uygulanması gereken bir yöntemdir. Uyku hijyeni eğitiminin amacı, sağlıklı uyku alışkanlıkları ve çevresel koşullar hakkında hastanın bilgisini ve farkındalığını artırmak, daha doğru ve sağlıklı uyku hijyeni alışkanlıkları kazandırmaktır. Bu amaçla uykuyu olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek yaşam stili (diyet, egzersiz, alkol, madde kullanımları gibi) ve çevresel faktörler (aydınlatma, gürültü, ısı gibi) hakkında hasta bilgilendirilir ve daha iyi uyuyabilmesi konusunda önerilerde bulunulur. Yetersiz kötü uyku hijyeni nadiren tek başına kronik uykusuzluk bozukluğu nedenidir. Ancak diğer faktörler nedeni ile oluşan tablolarda mevcut durumun daha olumsuz hale gelmesine neden olabilmekte ya da tedavi sürecini bozarak yetersiz sonuç alınmasına neden olmaktadır. Uyku hijyeni eğitiminin tek başına kullanımının etkinliği sınırlı olsa da hafif olgularında yardımcı olabilir, fakat kronik ve ağır olgularda nadiren yeterli olur. Bu olgularda daha etkin olan diğer yöntemleri kullanmak gerekir (Morgenthaler ve ark., 2006; Schutte-Rodin ve ark., 2008).

Uyku hijyeni yönergeleri şunları içerir (Stepanski ve Wyatt, 2003):

1. Her gün aynı saatte kalkmalı. Geç bir saatte uyumuş olsanız da hep aynı saatte kalkmayı alışkanlık haline getirin. Hafta sonu/resmî tatiller de olsa bu kurala uyun, hep aynı saatte kalkmayı alışkanlık haline getirin. Yatış ve kalkış saatleri uyku düzeninin korunmasında önemlidir.
2. Yatmadan önceki hazırlıklar aynı düzen içinde sürdürülmeli.
3. Her gün aynı saatte yatmalı. Çok yorgun olsanız bile her zaman yattığınız saatte yatmaya çalışın.
4. Uyku gelmeden yatağa yatmamalı. Kendinizi uyumak için zorlamayın. Uykunuz gelmeden yatağa girmeyin. Yatakta yarım saatten daha fazla uyuyamadan yatarsanız, yataktan kalkın, sessiz bir şeyle uğraşın (ör., loş ışıkta kitap okuma) veya ılık duş, dinlendirici bir enstrümental müzik dinleme gibi rahatlatan etkinliklerde bulunun, uykunuzun geldiğini hissettiğinizde yeniden yatağa dönün.
5. Uyandıktan sonra yatakta zaman geçirmemeli. Dinlenmek amacıyla uyumaya devam etmek dinlendirici olmadığı gibi uyku düzenini de bozabilmektedir.
6. Gündüz uyuklamalarından kaçınılmalı.
7. Düzenli egzersiz yapılmalı. Akşam saatlerinde düzenli egzersiz veya yürüyüş yapın, fakat yatma saatinden 3-4 saat öncesinde fiziksel yorucu aktivitelerden kaçının.
8. Yatak odası aşırı ses, ışık ve ısı yönünden uygun olmalı.
9. Yatak odası sadece uyku ve cinsellik amaçlı kullanılmalı. Yemek yemek, televizyon izlemek, kitap okumak gibi aktiviteleri yatakta yapmayın.
10. Uyku saatine yakın (yatmadan yaklaşık iki saat öncesine kadar) yemek yenmemeli.
11. Yatma saatinden en az altı saat öncesine kadar kahve, çay, kola, enerji içecekleri, alkol gibi içeceklerden ve tütün kullanımından uzak durulmalı. Bunların yerine ılık süt, ayran, ıhlamur, adaçayı, papatya çayı gibi içecekleri tercih edebilirsiniz.

Uyku Kısıtlaması Tedavisi

Uykusuzluk sorunu yaşayan bireyler arasında, sadece dinlenmek veya daha fazla uyku fırsatı sağlamak için yatakta geçirdikleri zamanı artırmaya yönelik doğal bir eğilim vardır (Spielman ve ark., 1987). Bu strateji kısa süreli uykusuzluklarda etkili olabilse de kronik uykusuzlukta parçalanmış ve kalitesiz uyku ile sonuçlanmaktadır. Uyku kısıtlama tedavisi, yatakta geçirilen sürenin kısaltılarak aşamalı olarak olağan uyku süresine ulaşana kadar aşamalı arttırılmayı içerir. Yatakta geçirilmesi gereken süre uyku etkinliğine göre hesaplanır. {(Uyku etkinliği toplam uyku süresi / yatakta geçirilen süre) x 100} ile hesaplanır. Hastaların uyku günlüğünden iki hafta süreli tahmini uyku süreleri çıkarılır. Toplam uyku süresi, uykuya geçiş süresi, gece uyanıklık süresi ve sabah uyandıktan sonra yatakta kalma süresi çıkarılarak elde edilir. Bu süre uyku kısıtlamasında önerilecek olan uyku süresidir. Gündüz uykululuğu önlemek ve uyku yapısını korumak için bu süre beş saatten az olmamalıdır. Hastanın bir hafta süre ile belirlenen uyku süresinde uyuması istenir. Bir hafta sonunda uyku günlüğüne göre, uyku etkinliği %85'in üzerinde ise uyku süresi 15-20 dakika arttırılır, %80-85 arasında ise bir hafta daha aynı uyku süresi ile devam edilir, %80'inin altında ise uyku süresi 15-20 dakika azaltılır. Uygulama istenen uyku süresi sağlanana veya uyku etkinliği %90-100'e ulaşana kadar devam edilir. İstenilen uyku süresindeki değişiklikler yatma vaktinin geciktirilmesi veya sabah kalkma saatinin değiştirilmesi ile sağlanabilir.

Uykusuzluk bozukluğu olan hastalarda uyku sürelerini kısıtlamalarının istenilmesi kaygıya neden olabilmektedir. Bu nedenle uygulamanın geçici bir yöntem olduğu, devamlı bir uygulama olmadığı, gündüz uykululuğu yaşanabileceği ancak geçici bir durum olduğu, uyku kısıtlaması ile uykuya geçişlerinin daha hızlı olabileceği, daha bütünleşmiş ve derin bir uyku uyuyabilecekleri detaylı bir şekilde anlatılmalıdır.

Uyaran Kontrol Tedavisi

Uyaran kontrol tedavisinde amaç, yatma zamanı uyaranları, çevresel (yatak ve yatak odası) uyaranları ve uyku ile ilişkili uyarlanabilir olmayan davranışları yeniden düzenleyerek düzenli bir uyku-uyanıklık ritmi oluşturmaktır (Bootzin, 1972). Bu amaç için tasarlanmış beş talimatı içerir:

1. Yorgun olduğunuzda değil uykunuz geldiğinde yatağa geçin.
2. Uyumak için yatağa geçtiğinizde eğer 15 dakika içinde uyuyamıyorsanız yataktan kalkın ve başka bir odaya gidin ve sadece uykunuz geldiğinde yatağa dönün.
3. Uyunan uyku miktarı ne olursa olsun, her sabah düzenli bir saatte kalkın.
4. Uykuyla uyumlu olmayan tüm aktiviteleri azaltın; yatakta yemek yemeyin, televizyon izlemeyin, elektronik cihaz kullanmayın, planlama yapmayın veya problem çözmeyin. Yatağınızı veya yatak odanızı sadece uyku ve cinsel yaşantınız için kullanın.
5. Gündüz uyumayın.

Uykusuzluk bozukluğu hastalarında yatma zamanı, yatak ve yatak odası veya uyku ile ilişkili ritüeller kaygıya neden olur ve uyarıcılar haline gelir. Buna ek olarak birçok uykusuzluk hastası, uykusuzluk ile başa çıkmanın bir yolu olarak uyarlanabilir olmayan uyku alışkanlıkları sergilerler. Akşam yorgun olduklarında uykuları gelmediği halde yatağa geçebilir ve uykularını getireceği umuduyla yatakta kitap okuma veya televizyon seyretme gibi aktivitelerde bulunurlar. Oysa yatakta uzun süre kalmak sadece uyarılmışlık durumlarını ve uyku güçlüklerini arttırır. Yatak ve yatak odasıyla ilgili ipuçlarına karşı uyuyamama üzerine koşullanmaya neden olur. Bu nedenle yorgun olduğunda değil, sadece uykuları geldiğinde yatağa geçmeleri anlatılmalıdır. Uykuları geldiği halde 15 dakika içinde eğer uyuyamazlarsa, yataktan çıkmaları ve başka bir odaya gitmeleri, uyarıcı özelliği olmayan kitap okuma veya müzik dinleme gibi sakin aktivitelerde bulunmaları, ancak koltukta uyumamaları, uykuları geldiğinde tekrar yataklarına geçmeleri önerilmelidir. Hastaların bu süre içinde anksiyeteleri artabilir. Anksiyetelerini daha da artırabilecek saati kontrol etme alışkanlıklardan vazgeçmeleri önerilmelidir. Hafta sonu dâhil sabah düzenli olarak aynı saatte kalkmaları, bunun vücudun biyolojik saatini ve uyku-uyanıklık ritmini düzenlemekte yardımcı olduğu, kalkış saatlerindeki düzensizliğin gece uykuya geçiş sürelerini de değiştireceği anlatılmalıdır. Yatak ve yatak odasının sadece uyku ve cinsel yaşantı için olduğu anlatılmalı, yemek yeme, televizyon izleme, oyun oynama, kitap okuma gibi uyku ile uyumlu olmayan aktivitelerin yatak odası koşulları ile ilişkilendirilerek koşullu uyarılmışlığa neden olabileceği öğretilmelidir. Uyaran kontrol tedavisinde en önemli noktalarından biri gündüz uyuklamalarından kaçınmaktır. Uykusuzluk bozukluğu hastaları gece uyuyamadıkları uykuyu telafi edebilmek amacıyla gündüz şekerlemeleri yapmayı tercih edebilir. Ancak gündüz uyuklamaları doğal uyku-uyanıklık ritmini ve gece uykusunu bozar. Bazı hastalarda gündüz uykuluğunu azaltmak amaçlı, bir saati geçmeyen ve öğleden sonra saat 15:00'den sonra olmayacak şekilde kısa süreli şekerlemeye izin verilebilir. Öğleden sonra saat 15:00'den sonra yapılan uyuklamalar sabahkilere göre gece uykusunu daha fazla bozar. Hastalara mümkün olduğunca gündüz uykularından kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Uyaran kontrol tedavisinin talimatları oldukça basit görünse de hastaların uyumunu arttırmak ve tedavinin etkinliğini

sağlayabilmek için bir ya da iki haftalık aralıklar ile takip gerekir. Uyaran kontrol tedavisi uyku kısıtlamasıyla birlikte kullanılabilir.

Gevşeme Yöntemleri

Stres, anksiyete, gerginlik uykusuzluk bozukluğuna katkı sağlayan faktörlerdir. Bu tedavinin amacı uykuya geçiş veya gece uyanma sırasındaki uyarılmışlık halini azaltmaktır. İlerleyici kas gevşeme teknikleri, otojenik eğitim gibi bedensel uyarılmışlığı hedef alan yöntemler kullanılabildiği gibi, vücuda odaklanma ile yapılan pasif yöntemler, sakinleştirici görsel teknikler, meditasyon, düşünceleri durdurma gibi zihinsel uyarılmışlığa yönelik yöntemlerde kullanılmaktadır. Belirli bir yöntemin seçimi, hastanın tercihine veya uykuyu engelleyen uyarılmanın baskın alt türüne (somatik ve zihinsel) dayanmalıdır. Seçilen yöntemin en az iki ile dört hafta süreyle günlük olarak uygulanması önerilmelidir. Gevşeme yöntemleri bazı hastalarda paradoksal bir tepkiye sahip olabilir ve gevşemeye çalışırken daha endişeli hale gelebilirler.

Bilişsel Terapi

Bilişsel terapi, duygusal ve uyarlanabilir olmayan davranışlara neden olan işlevsel olmayan bilişi (inanışlar, tutumlar, beklentiler, yorumlar) değiştirmeye yönelik psikoterapötik bir yaklaşımdır (Morin, 2004). Uykusuzluk bozukluğu olan hastalarda uykusuzluk durumu işlevsel olmayan bilişler ve duygulara neden olmakta, aynı zamanda bu durum, uykusuzluk halini arttırarak kısır bir döngüye yol açmaktadır. Bilişsel terapide hedef uyarlanabilir olmayan düşünceler ve duyguları yeniden düzenlemektir. Tedavide öncelikle hastaların uykusuzluk hakkındaki düşünceleri, nedensel faktörleri, sonuçları değerlendirilmelidir. Bireyin uyku hakkında işlevsel olmayan inanışları, bilişsel hataları tespit edilerek daha işlevsel olanlar ile değiştirilir. Bilişsel yeniden yapılandırmalarda yeniden değer yükleme, yeniden yorumlama ve felaketleştirmeyi (katastrofizasyon) kaldırma gibi yöntemler kullanılır. Bilişsel tedavide temel hedefler:

- Uyku ve gündüz işlevsellikleri hakkında gerçekçi olmayan beklentiler
- Uykusuzluğun nedenleri hakkında hatalı yorumlamalar ve kanılar
- Uykusuzluğun sonuçları hakkında bozulmuş algılamalar
- Uykuya yardımcı uygulamalar hakkında yanlış inanışlardır.

Bilişsel terapi ile hastaların daha gerçekçi ve rasyonel bir bakış açısı ile uykusuzluklarına ve sonuçlarına yardım edilir. Ayrıca tedavide hastaların kontrol hislerini ve baş etme yeteneklerini güçlendirmek de amaçlanır. Bilişsel terapiler eğitim almış terapistler tarafından düzenli görüşmeler ile yapılır.

Paradoksal Niyetlenme

Uykusuzluk bozukluğu hastalarında uyumakta başarısız olacakları korkusu ve bu başarısızlığın olumsuz sonuçlarına karşı beklenti anksiyetesi mevcuttur. Uykuyu başlatmakla ilgili çaba içine girerler. Paradoksal tedavide, uykuya geçme çabaları yerine pasif olarak uyanık kalma niyeti alması veya uykuya dalma çabasından vazgeçilmesi istenir. Normal uykuya sahip olanların gece uykularının çaba olmadan istemsiz yerine geldiği düşüncesinden destek görür. Hastalara uykunun pasif ve doğal bir süreç olduğu bilgilendirilerek, uyumak için bir çaba gösterilmemesi gerektiği anlatılır. Hastaların yatağa rahatça uzanmaları, ışığı kapatarak gözlerini açık tutmaları istenir. Gevşemiş olarak yatakta gözleri açık kaldıklarından ötürü bir süre sonra kendilerini tebrik etmeleri ve uykunun onları yakalamasına nazikçe direnmeleri istenir. Uykuya direnmek için aktif bir çaba göstermeden ve uyanık kalmaktan endişelenmeden kalabilecekleri kadar uyanık kalmaları sağlanır. Eğitimlerle bunu uygulamaya geçirmeleri takiplerle kontrol edilir. Bu yöntem çok sık kullanılmamakla beraber, uykusuzlukları konusunda yoğun uğraşıları olan ve performans anksiyeteleri belirgin hastalarda kullanılabilir.

Bilişsel Davranışçı Terapi

Uykusuzluk bozukluğunda bilişsel davranışçı terapi (BDT), bilişsel terapi ve davranışsal yöntemlerin (uyaran kontrolü, uyku kısıtlaması, gevşeme yöntemleri, uyku hijyeni) bir kombinasyonudur. Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar BDT'nin uyku sürekliliğini iyileştirmenin yanı sıra uykusuzluk şiddet ölçütlerini iyileştirmek ve uyku kalitesi için etkili bir terapötik yaklaşım olduğunu göstermektedir. Ayrıca, BDT'nin psikiyatrik veya tıbbi eşlik eden rahatsızlıklarla ortaya çıkan uykusuzluk bozukluğu için, yaşlı yetişkinlerde ve kronik hipnotik kullanıcısı olan hastalarda etkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır (Morin ve ark., 2010). Kronik uykusuzluk bozukluğu olan hastalara ilk müdahale olarak BDT önerilmektedir (AASM, 2014).

Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Uykusuzluk bozukluğu tedavisine yönelik iki ana yaklaşımdan biri farmakoterapidir. BDT'nin uykusuzluk bozukluğu tedavisinde faydası açık olmakla birlikte tüm hastalar tek başına bu tedaviden fayda elde edememektedir. Bu başarısızlık, bu tür bir tedaviye erişememe, isteksizlik veya tedaviye yanıtsızlıktan kaynaklanabilir. Bu nedenle, farmakoterapi tek başına veya BDT ile kombinasyon halinde uygulamaya devam edilmektedir. Ancak kronik uykusuzluk bozukluğuna yönelik ilaçlar, BDT'ye katılamayan, bu tür tedavilere katılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda veya BDT'ye geçici bir yardımcı olarak düşünülmelidir. Farmakoterapi öncelikli olarak akut stres veya sirkadiyen ritim uykuuyanıklık bozuklukları gibi geçici uykusuzluk durumlarında tercih edilmelidir.

Uykusuzluk tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında benzodiazepinler, benzodiazepin olmayan benzodiazepin reseptör agonistleri, antidepresanlar, antipsikotikler, histamin reseptör antagonistleri, melatonin agonistleri, hipokretin reseptör antagonistleri ve bitkisel bileşenler sayılabilir. Hızlı etki başlangıcı, etkisinin gece boyu sürmesi, normal uyku yapısını sağlaması, sabah artık etkisinin olmaması, bilişsel yan etkilerinin olmaması, yüksek dozlarda güvenilir olması, *'rebound'* insomniye neden olmaması, bağımlılık ve tolerans geliştirme potansiyelinin olmaması, diğer ilaçlar ve alkol ile etkileşime girmemesi, solunum depresyonuna yol açmaması gibi özellikler ideal bir uyku ilacında olması gereken özelliklerdir. Henüz tedavide kullanılabilecek ideal bir ilaç bulunmasa da hastanın bireysel özelliklerine göre ilaç seçimi yapılmalıdır. Kısa etki süreli ilaçlar uykuya dalma sorunu olan hastalarda, orta etki süreli ilaçlar uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğü yaşayan hastalarda önerilmektedir. Uzun etki süreliler ise sabah erken uyanma ve gün içerinde anksiyetesi olan hastalarda kullanılabilir.

Hipnotikler

Hipnotik ilaç olarak 1857'de bromidler, 1869'da kloral hidrat ve 1903 yılından sonra barbitüratlar kullanılmıştır. Terapötik indeksi dar ve hızlı tolerans oluşturan barbitüratların yerini 1960'dan sonra daha yüksek güvenlik ve tolerabilite sağlayan benzodiazepinler almıştır. Hipnotik etkili ilaç grubunda temel olarak klasik benzodiazepinler ve benzodiazepin olmayan reseptör agonistleri (Z grubu ilaçlar) yer almaktadır.

Klasik Benzodiazepinler

İlk benzodiazepin klordiazepoksit, 1963'de piyasaya sunulmuş, 1970'de Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından hipnotik olarak onaylanan ilk benzodiazepin flurazepam olmuştur. Santral sinir sistemi üzerindeki etkisinin inhibitör bir nörotransmiter olan GABA'nın iyonotropik GABA-A ve C reseptörleri ile metabotrobik GABA-B re–

septörü üzerinden gösterirler. GABA reseptör kompleksi 2α, 2β ve 1γ olmak üzere 5 alt birimden oluşur. Alfa, beta, gama alt ünitelerinin α1, α2, α3… gibi izoformları vardır. GABA bağlanma bölgesi alfa ve beta alt üniteleri arasında, benzodiazepin reseptörü ise alfa ve gama alt üniteleri arasında yer alır. GABA-A reseptörü α1 alt ünitesi hipnotik etki, amnezi ve nöbet önleyici etkiden; α2, α3 alt ünitesi anksiyolitik ve kas gevşetici etkiden sorumludur. Klasik benzodiazepinler tüm alt ünitelere yüksek bağlanma kapasitesi gösterirler.

Benzodiazepinlerin uyku yapısındaki etkileri ele alındığında; uykuya geçiş süresini kısaltır, toplam uyku süresini artırır, uyanıklık sayısını azaltırlar. REM uykusunu geciktirir ve REM uyku süresi, hızlı göz hareketleri ve rüyaları azaltırlar. Triazolam gibi kısa etki süreli benzodiazepin kullanımında gecenin sonunda etki kaybolduğunda *'rebound'* REM uykusu ve kâbuslarda artış görülebilir. Uykuda evre değişikliği azalır. NREM-3 (N3) azalırken, N2 uykusu artar. EEG'de uyku iğcikleri artarken yavaş dalga amplitüdü azalır, yüksek frekans aktivitesi gözlenir. Benzodiazepin kesilmesi durumunda REM uykusunda artış, birkaç hafta devam eden canlı rüyalar, gece kâbusları görülebilir.

En sık görülen yan etkileri sedasyondur. Özellikler yarı ömrü uzun olan benzodiazepinlerde daha belirgin görülür. Sedatif etkileri nedeni ile bu ilaçlar aynı zamanda motor yetenekleri, dikkati, belleği ve yargılamayı bozar. Koordinasyon güçlüğü ile konfüzyona da sebep olabilir. Bu etkileri nedeni ile yaşlılarda düşmeye bağlı kırıklara neden olabilir. Yüksek dozlarda solunum depresyonu ortaya çıkabilir. Bu nedenle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda kullanımı sınırlıdır. Bu ilaçlar geçici global anterograd amneziye neden olabilirler. Triazolam ve flunitrazepam gibi kısa sürede etkili ilaçlarda belirgindir. Uyuşukluk, baş dönmesi, mide bulantısı, ishal gibi yan etkiler görülebilir. Tolerans gelişimi ve bağımlılık diğer istenmeyen yan etkiler arasındadır. *'Rebound'* anksiyete, yoksunluk belirtileri ve bağımlılık uzun yarı ömrü olan benzodiazepinlerde kısa yarı ömrü olanlara göre daha az görülür. Kısa yarı ömrü olan benzodiazepinler mümkün olan en kısa sürede ve dozda kullanılmalıdır. Özellikle yüksek dozdan ve uzun süreli tedavinin kesilmesi sonrasında orijinal semptomların tekrar ortaya çıkması, yeniden artan uykusuzluk ve kesilme bulguları gözlenebilir. Kesilme bulguları içinde uykuda parçalanma, canlı rüyalar ve kâbuslar ortaya çıkar. Aşırı terleme, taşikardi, hipertansiyon gibi otonom sinir sistemi etkileri ve deliryum, psikoz görülebilir. Benzodiazepinlerin uyurgezerlik, yemek yeme, araba kullanma ve cinsel davranış gibi uyku davranışlarıyla ilişkili yan etkileri olduğunu belirtilmiştir.

Benzodiazepinler arasında flurazepam, triazolam, kuazepam, estazolam ve temazepam hipnotik olarak kabul gören benzodiazepinlerdir. Benzodiazepinler genellikle akut uykusuzlukta tercih edilirler. Ayrıca sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında da kısa etki süreliler geçici olarak uykunun düzenlenmesine yardım edebilir. Kronik uykusuzlukta kullanımları bir ay ile sınırlı tutulmalıdır. Bu sürenin sonunda ilaçların kesilmesi de yavaş azaltarak yapılmalıdır. Uzun süreli kullanım gerektiğinde aralıklı kullanımlar tarzında devam edilmelidir.

Tablo 3. İnsomni tedavisinde kullanılan benzodiazepinler.

İlaç	Yarılanma ömrü (saat)	Etki başlangıcı	Doz (mg)	Uykuyla ilişkili endikasyon
Estazolam	8-24	Hızlı	1-2	Uykuyu sürdürmede güçlük
Flurazepam	48-120	Orta	15-30	Uykuyu sürdürmede güçlük
Kuazepam	48-120	Hızlı	7,5-15	Uykuyu sürdürmede güçlük
Temazepam	8-20	Orta	15-30	Uykuyu sürdürmede güçlük
Triazolam	2-4	Hızlı	0,125-0,25	Erken insomni
Lorazepam	10-20	Orta	0,25-2,5	Erken insomni
Alprazolam	8-15	Orta	0,25-1	Erken insomni
Klonazepam	19-50	Orta	0,25-2	Uykuyu sürdürmede güçlük
Diazepam	20-70	Hızlı	2,5-5	Uykuyu sürdürmede güçlük
Klordiazepoksid	20-70	Orta	2,5-5	Uykuyu sürdürmede güçlük

Benzodiazepin Olmayan Benzodiazepin Reseptör Agonistleri (Z-İlaçları)

Zopiklon, eszopiklon, zolpidem, zaleplon adlı ilaçlar bu grupta yer alır. Benzodiazepinlerden farklı olarak GABA-A'nın α1 alt birimine daha özgün bağlanırlar. Eszopiklon'nun zolpidem ve zoleplona göre α2 alt ünitesine bağlanma kapasitesi daha fazladır. Klasik benzodiazepinlerden daha az anksiyolitik ve kas gevşetici etkinlikleri vardır. Solunumu baskılamaması ve kas gevşetici etkisinin az olması sayesinde solunum hastalığı olan bireylerde daha güvenle kullanılabilir. *'Rebound'* insomni, artık etki, bellek, psikomotor sorunlar, tolerans gelişimi ve bağımlılık potansiyeli klasik benzodiazepinlere göre daha az sıklıkla görülür. Uyku yapısını etkilemeden toplam uyku süresini ve etkinliğini artırır.

Zopiklon, Türkiye piyasasında bulunan benzodiazepin olmayan benzodiazepin reseptör agonistidir. Dört-altı saat ile kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Etki süresi 6-8 saat sürer. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Genel tedavi doz aralığı 7,5-15 mg'dır. Yaşlılarda ve karaciğer hastalığı olanlarda 3,75 mg'a düşürülmelidir. REM uykusunu etkilemez. N1 uykusunu azaltır, N3 uykusunda değişiklik yapmaz. Yüksek dozlarda gün içinde sedasyon görülebilir. Anksiyolitik, nöbet önleyici ve kas gevşetici özelliği klasik benzodiazepinlere benzerdir. Başağrısı ve ağızda metalik tat istenmeyen yan etkileridir.

Eszopiklon zopiklonun sol enantiomeridir. Yarılanma ömrü 5- 7 saattir. Genel tedavi doz aralığı 1-3 mg'dır. Etki süresi kısadır. Sabah sersemlik etkisi nadiren görülür. REM uykusunda *'rebound-'a* neden olmaz, zopiklon gibi başağrısı ve ağızda metalik tat oluşturur. Ağız kuruluğu yapabilir. Özellikle uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda tercih edilebilir.

Zolpidem 1,5-4,5 saat ile kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Genel tedavi doz aralığı 5-10 mg'dır. Uyanıklık sayısını azaltır, toplam

uyku miktarını arttırır. Etki süresi kısa olduğu için gündüz sedasyonu görülmez. Yaşlılarda kullanılabilir. Uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda kullanılabilir.

Zaleplon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir. Genel tedavi dozu 5-10 mg'dır. Etki süresi çok kısadır. Bu nedenle toplam uyku süresini arttırmaz. Uykuya başlama güçlüğü olan hastalarda önerilir.

Melatonerjik İlaçlar

Melatonin triptofandan sentezlenen, gece saatlerinde pineal bezden salgılan bir hormondur. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. İnsan sirkadiyen ritmi üzerine etkili bir hormondur. Melatoninin kronobiyotik etkisinin yanında hipnotik etkisi de bulunur. MT1 ve MT2 olmak üzere iki tip reseptörü vardır. MT1 reseptörünün aktivasyonu suprakiazmatik çekirdekte (suprachiasmatic nucleus, SCN) nöronal ateşlemeyi ve hipotalamusun tüberal bölgesinden (pars tüberalis) prolaktin salgılanmasını engeller ve vazokonstriksiyonu tetikler. MT2 reseptör aktivasyonu, sirkadiyen ritim kaymalarına aracılık eder, retinada dopamin salınımını engeller, vazodilasyonu tetikler ve immün sistem yanıtlarını güçlendirir (Dubocovich ve ark., 2003). Melatonin SCN'deki nöronal ateşlemeyi baskılayarak uykuyu başlatıcı ve sürdürücü etki sağlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 30-50 dakikadır. Ertesi sabah artık etkisi oldukça düşüktür. En sık görülen yan etkisi başağrısıdır. Benzodiazepinlerden farklı olarak bağımlılık potansiyelleri düşüktür.

Ramelteon, insomni tedavisinde ruhsat alan ilk melatonin agonisti ilaçtır. MT1 reseptörü aracılığıyla uykuyu başlatıcı, MT2 reseptörü araçlığıyla kronobiyotik etkisi vardır. Yarılanma ömrü 1-2,5 saattir. Ertesi gün artık etki, çekilme veya *'rebound'* etki görülmez. Uykuya dalma güçlüğü veya sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu ön planda olan hastalarda tercih edilir. Önerilen tedavi dozu 8 mg/gündür. Ramelteon ile bildirilen en yaygın yan etkiler arasında başağrısı, baş dönmesi, uyku hali, yorgunluk ve mide bulantısı bulunur. Sitokrom p450 3A4 ile metabolize olur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Fluvoksamin ile birlikte kullanımında kan ramelteon seviyesi artar.

Hipokretin Reseptör Antagonistleri

Hipokretin sistemi aslında uykuyla değil, uyanıklığın sürdürülmesi ile ilgili bir sistemdir. Hipokretin A ve B olmak üzere iki tip reseptör tanımlanmıştır. Uyanıklık üzerindeki etkilerini özellikle tüberomamillar çekirdek üzerinde bulunan histamin nöronlarının aktivasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Ganjavi ve ark., 2007). Suvoreksant hipokretin reseptör antagonisti olup, insomnide FDA onayı olan ilk ilaçtır. Amerika Birleşik Devletlerinde 5, 10, 15, 20 mg'lık formlarıyla piyasaya verilmektedir. Yatmadan 30 dakika önce ve planlanan kalkış zamanına en az yedi saat kala alınması önerilmektedir. Günlük doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Sağlıklı insanlarda 10 mg'lık en düşük doz, uykuya daldıktan sonraki uyanıklıkların sayısını azaltmakta; daha yüksek dozlar (50 ve 100 mg) ise uyku latansını kısaltıp, toplam uyku süresini arttırmaktadır. Uyku süresindeki artış esas olarak REM uykusu miktarının artmasına bağlıymış gibi görünmektedir. Ancak bu dozların sabah uyanma güçlüğü, uyandıktan sonra sersemlik, reaksiyon zamanında uzama ve başağrısı gibi yan etkilere neden olduğu görülmüştür. Dört haftalık kullanım süresinden sonra artık etki, gün içi uyanıklığın sürdürülmesinde güçlük, *'rebound'* insomni, uykuyla ilişkili kompleks davranışlar veya kesilme belirtileri gözlenmemiştir.

Sedatif Antidepresanlar ve Antipsikotikler

Uykusuzluk tedavisinde sedatif antidepresanların kullanımını destekleyen veriler yetersizdir. Uykusuzluk bozukluğuna eşlik eden depresyon veya anksiyete bozukluğu varsa veya uykusuzluğun yeni bir depresif epizodun başlangıç semptomu olduğu düşünülüyorsa sedatif özellikli antidepresanların kullanılabileceği düşünülmektedir (Sateia ve ark., 2017). Sedasyon özelliği olan antidepresanlar, depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda insomni tedavisinde kullanılmaktadır. Amitriptilin, imipramin, doksepin, trazodon, mirtazapin, mianserin uykusuzluk tedavisinde kullanılan antidepresanlardır. Antidepresanların uyku üzerinde iyileştirici etkilerinin yanı sıra yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. Antidepresan kullanımına bağlı uyku sorunları olarak uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuğu, uyku sırasında ortaya çıkan davranış bozuklukları, bruksizm, uykuda periyodik ekstremite hareketleri sayılabilir.

Amitriptilin trisiklik antidepresandır. Serotonin, noradrenalin geri alım inhibisyonu ve kolinerjik, antihistaminnerjik ve α1 adrenerjik reseptör blokajı yapar. Hipnotik dozu 10-25 mg/g, yarı ömrü 10-26 saattir. Toplam uyku süresini, gündüz uykululuğunu, REM uyku latansını artırır, uyku latansını, toplam REM uyku süresini azaltır.

İmipramin, trisiklik antidepresandır. Serotonin, noradrenalin geri alım inhibisyonu ve kolinerjik, antihistaminnerjik reseptör blokajı yapar. Uyku sürekliliği üzerine etkisi yoktur. REM uyku latansını uzatır, REM uykusunu azaltır.

Doksepin, trisiklik antidepresandır. Serotonin, noradrenalin geri alım inhibisyonu ve kolinerjik, histaminerjik ve α1 adrenerjik reseptör blokajı yapar. FDA tarafından uyku sürdürme güçlüğü olan olgularda 3-6 mg dozlarda insomni tedavisi için onay almıştır. Yarı ömrü 6-8 saattir. Düşük dozlarda düşük antikolinerjik etki gösterir. Yaşlı hastalarda kullanılabilir. Uyuduktan sonra uyanıklık süresinde azalma, toplam uyku süresinde ve uyku etkinliğinde artış sağlar.

Mirtazapin, seçici 5HT2 ve 5HT3 reseptör antagonisti, α2 adrenerjik reseptör antagonisti etkisi vardır. Hipnotik dozu 7,5-15 mg/g yarı ömrü 20-40 saattir. Yavaş dalga uykusunu, uyku sürekliliğini arttırır. Uyku latansını, uyuduktan sonra uyanıklık süresini azaltır. REM uyku latansı ve REM uykusu üzerine etkisi yoktur. Ertesi gün artık etkisi, gündüz uykululuğu, yorgunluk yan etkileri vardır.

Trazodon 5HT1A, 5HT1C ve 5HT2 reseptörleri, postsinaptik α1 adrenerjik reseptörleri üzerine blokaj etkisi vardır. Hipnotik dozu 25-100 mg/g yarı ömrü 3-14 saattir. Gündüz aşırı uykululuğunu, uyku etkinliğini, yavaş dalga uykusunu arttırır. Uyku latansını, uyuduktan sonra uyanıklık süresini, REM uyku latansını azaltır. REM uyku miktarında bir azalma yapmaz. Ertesi gün sedasyonu, postüral hipotansiyon ve priapizm yan etki olarak görülebilir.

Ketiapin**,** atipik antipsikotiktir. Dopamin D2, HT2 ve histamin reseptör blokajı etkisi vardır. Hipnotik dozu 12,5-50 mg/g, yarı ömrü altı saattir. İnsomni tedavisi için herhangi bir antipsikotik ajanın plasebo kontrollü çalışması yoktur. Yalnızca eşlik eden psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Ketiapin uyku latansını kısaltır, REM uyku yüzdesini, uyuduktan sonraki uyanıklık süresini azaltır. Toplam uyku süresini, uyku etkinliğini, N2 uykusunu artırır. Sedasyon, başağrısı, kilo alımı, QT uzaması, ekstrapiramidal sistem yan ekileri görülebilir.

Uykusuzluk Bozukluğu Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar

Gabapentin ve Pregabalin

Gabapentin ve pregabalin, GABA'nın yapısal analoglarıdır. Gabapentin ve pregabalin, parsiyel epileptik nöbetler ve kronik ağrı tedavisinde FDA tarafından onay almıştır. Pregabalin fibromiyaljinin tedavisinde kullanılır. Bu ajanlar ayrıca uykusuzluk, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı tedavisinde de kullanılmaktadır.

Gabapentinin uyku üzerine etkisi, yavaş dalga uykusunu ve REM uyku yüzdesini arttırmak, N1 uykusunu azaltmak şeklindedir. Pregabalinin uyku üzerine etkisi uyku latansını kısaltma, uyduktan sonra uyanıklık süresini ve N1 uykusunu azaltma, yavaş dalga uykusunu arttırma şeklindedir. Gabapentin ve pregabalin, ağrı veya parsiyel nöbetleri olan hastalarda ortaya çıkan uykusuzluğun tedavisi için düşünülmelidir.

Antihistaminikler

Hidroksizin, difenhidramin hipnotik olarak en sık kullanılan antihistaminiklerdir. Antihistaminikler orta derecede sedatif özelliğe sahiptirler. Yarılanma ömürleri yaklaşık sekiz saattir. Göreceli olarak yarılanma ömrü uykusuzluk bozukluğu tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan daha uzundur. Etki süreleri ortalama altı saattir. Hidroksizinin etki süresi 6-24 saattir. Bu yüzden geç saatlerde kullanıldığında sabah sersemlik gibi artık etkiler gösterirler. Bu ilaçların sedatif etkilerine karşı belli bir derece tolerans gelişebilmektedir. Merkezi sinir sistemi ile beraber bütün vücuda dağılım gösterirler. Bu ilaçlar muskarinik antagonistik etkileri nedeniyle antikolinerjik yan etkiler de gösterirler. Bu yüzden özellikle yaşlılarda ve aynı zamanda antikolinerjik etkisi olan başka bir ilaç (antidepresanlar, antipsikotikler gibi) alan hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

Bitkisel ilaçlar

Bitkisel ilaçlar uykusuzluk bozukluğunun tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Uykusuzluk tedavisinde en yaygın kullanılan bitkisel ajanlardan biri kedi otudur (valeriana officinalis). Bu ilaçların etken maddeleri bilinmediğinden farmakokinetiğini veya metabolizma yolunu belirlemek mümkün değildir. Birkaç çalışma kedi otunun uyku üzerinde terapötik bir etkisi olduğunu bildirirken, plasebo ya da aktif bir kontrol ilacı ile karşılaştırılan bitkisel ajanların (kedi otu, papatya, kava ve siyah mantar [xylaria nigripes] miselyumu) plaseboya göre uyku üzerinde terapötik bir etkisi bildirilmemiştir (Bent ve ark., 2006; Leach ve Page, 2015).

KAYNAKLAR

- *Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA, Van Someren EJ. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. Biological psychiatry. 2010;67(2):182-185.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine. Chicago, 2014.*
- *American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2013.*
- *Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. Sleep. 1999;22(2):347-353.*
- *Aslan S, Gülçat Z, Albayrak FS, et al. Prevalance of insomnia symptoms: result from an urban district in Ankara, Turkey. Psychiatry in Clinical Practice. 2006;10:52-58.*
- *Aydın H. Uykusuzluk. Bağlam Yayınları, 2013;142-154.*
- *Barclay NL, Kocevska D, Bramer WM, Van Someren EJ, Gehrman P. (2021). The heritability of insomnia: A meta–analysis of twin studies. Genes, Brain and Behavior. 2021;20(4):e12717.*
- *Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. Sleep. 2016;39(5):1037-1045.*
- *Benbir G, Demir AU, Aksu M, et al. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69:543-552.*
- *Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. The American journal of medicine. 2006;119(12):1005-1012.*
- *Bonnet MH, Arand DL. The consequences of a week of insomnia II: patients with insomnia. Sleep. 1998;21:359-368.*
- *Bootzin RR. Stimulus control treatment for insomnia. Proc Am Psychol Assoc. 1972;7:395-396.*
- *Broman JE, Hetta J. Electrodermal activity in patients with persistent insomnia. J Sleep Res. 1994;3:165-170.*
- *Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. J Neurosci. 2008;28:10167-10184.*
- *Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2016:40(11): 2271-2282.*
- *Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. Front Biosci. 2003;8(10):1093-1108.*
- *Espie C, Broomfield N, MacMahon K, Macphee LM, Taylor LM. The attention–intention–effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. Sleep Med Rev. 2006;10(4):215-245.*
- *Espie CA. Insomnia: conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorders in adults. Annu Rev Psychol. 2002;52:215-243.*
- *Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. Hypertension. 2012;60(4):929-935.*
- *Ganjavi H, Shapiro CM. Hypocretin/Orexin: a molecular link between sleep, energy regulation, and pleasure. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2007;19(4):413-419.*
- *Harper DG, Plante DT, Jensen JE, et al. Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary insomnia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 tesla. Sleep. 2013;36(4):493-500.*
- *Irwin M, Clark C, Kennedy B, Gillin JC, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients and control subjects. Brain Behav Immun. 2003;17:365-372.*
- *Jespersen KV, Stevner A, Fernandes H, et al. Reduced structural connectivity in Insomnia Disorder. J Sleep Res. 2020;29(1);e12901.*
- *Joo EY, Noh HJ, Kim JS, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia. Sleep. 2013;36(7):999-1007.*
- *Lack LC, Gradisar M, van Someren EJW, Wright HR, Lushington K. The relationship between insomnia and body temperatures. Sleep Med Rev. 2008;12:307-317.*
- *Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2015;24:1-12.*
- *Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia. Sleep. 2012;35(6);807-814.*
- *Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep. 2006;29(11):1415-1419.*
- *Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J. Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2018782.*
- *Morin CM, Judith R, Davidson JR, Beaulieu-Bonneau S. Cognitive Behavior Therapies for Insomnia I: Approaches and Efficacy. In: Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). St. Louis: Elsevier Saunders, 2010;804-813.*
- *Morin CM. Insomnia: Psychological assessment and management. Guilford press, 1993.*
- *Morin, CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. J Clin Psychiatry. 2004;65(16):33-40.*
- *Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry. 2004:161(11):2126-2128.*
- *Ohayon MM, Guilleminault C. Epidemiology of Sleep Disorders. In: Sleep: A Comprehensive Handbook. Teofilo LC (ed). New Jersey, Jhon Wiley Sons, 2006;73-82*
- *Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev. 2002;6(2):97-111.*

- *Ong JC, Arnedt JT, Philip R. Gehrman PR. Insomnia Diagnosis, Assessment, and Evaluation. In: Principles and practice of sleep medicine, 5th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). St. Louis: Elsevier Saunders, 2010;785-794.*
- *Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. J Sleep Res. 1997;6:179-188.*
- *Perlis ML, Kehr EL, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. J Sleep Res. 2001;10:93-104.*
- *Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. Sleep Med Rev. 2010;14(1):19-31.*
- *Riemann D, Voderholzer U, Spiegelhalder K, et al. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. Sleep. 2007;30(8):955-958.*
- *Roehrs T, Roth T. Insomnia as a path to alcoholism: tolerance development and dose escalation. Sleep. 2018;41(8):zsy091.*
- *Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-349.*
- *Schutte-Rodin S, Broch, L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504.*
- *Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatric Clin North Am. 1987;10(4):541-553.*
- *Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. Sleep Med Rev. 2003;7(3):215-225.*
- *Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. Behav Sleep Med. 2003;1:227-247.*
- *Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep. 2007;30(2):213-218.*
- *Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, Smerieri A. CAP variables ands arousals as sleep electroencephalographic markers for primary insomnia. Clin Neurophysiol. 2003;114:1715-1723.*
- *Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic– pituitary–adrenal axis: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3787-3794.*
- *Vgontzas AN, Papanicolau DA, Bixler EO, Lotzikas A, Zachmann K, Kales A. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:2603-2607.*
- *Winkelman JW, Plante DT, Schoerning L, et al. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia. Sleep. 2013;36(7):991-998.*
- *Yetkin S. Uykusuzluk. In: Uyku bozuklukları tanı ve tedavi kitabı. Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM (eds). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2016;67-87.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0018

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Prof. Dr. Hikmet Fırat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yıldırım Beyazıt Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GENEL BİLGİLER VE TARİHÇE

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının (USB) en sık görülen hastalığı obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile ilgili ilk yazılı bilgi, ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836 da kaleme alınan "Pickwick Kulübünün Ölümünden Sonra Kağıtları" (Posthumous Papers of the Pickwick Club) adlı seri yayınında bildirilmiştir. Dickens yazılarında bu kulübün çaycısı olan Joe'yu oturduğu yerde uyuklayan, horlayan, uykudan zor uyandırılan, siyanotik görünümlü, kalp yetmezlikli bir kişilik olarak tariflemiştir (Dickens ve ark., 1837). Uzun yıllar OUAS hastaları bu tarife istinaden yanlışlıkla "Pickwickian Sendromu" olarak adlandırılmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu 1970'lerin başında Fransa'da Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya'da ise Jung ve Kuhlo tarafından aynı dönemlerde tanımlamıştır. Christian Guilleminault ise 1972 yılında solunumsal parametreleri ilk kez uyku çalışmalarında kullanmaya başlamış (Guilleminault ve ark., 1973) ve 1974'de Jerome Holland tarafından bu tip uyku çalışmalarına "Polisomnografi" (PSG) denilmiştir (Holland ve ark., 1974). PSG, uykuda solunum bozukluklarının tanı ve ayırıcı tanısında vazgeçilmez altın standart bir tetkiktir.

Uyku hastalıklarının ilk sınıflaması 1979 yılında "Uyku ve Uyanıklık Reaksiyonları Bozukluklarının Tanısal Sınıflaması" (The Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders) adıyla yapılmıştır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) ise Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association, ASDA) tarafından 1990 yılında yapılmıştır. Bu sınıflama 1997'de gözden geçirilmiş, 2005 yılında ikinci versiyonu (ICSD-2) ve son olarak da 2014 yılında üçüncü versiyonu (ICSD-3) olarak yedi başlık altında, uykuda 85 hastalık tanımlanmıştır (AASM, 2014.).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku hastalıkları içinde en büyük ana başlığı teşkil eder ve beş alt başlıkta sınıflandırılmıştır. Bunların içinde de en sık görülen obstrüktif uyku apne sendromudur:

1. Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları
2. Santral Uyku Apne Sendromları
3. Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları
4. Uyku ile ilişkili Hipoksemi Bozukluğu
5. İzole semptomlar ve normal varyantlar

Obstrüktif uyku apne sendromuna sadece apnelerin değil, hipopnelerin de neden olduğu bilinmesi sebebiyle "Obstrüktif Uyku Apne-Hipopne Sendromu" demek bazı yazarlarca daha doğru bulunmuştur. Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizotlarına bağlı gelişen apne-hipopneler ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (AASM, 2014).

OUAS tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan uluslararası kabul gören kavram "Apne-Hipopne İndeksi"dir (AHİ; uyku sırasındaki apne ve hipopnelerin toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilir). Avrupa kökenli uyku yazarlarının ise hastalığın şiddetini tanımlamada solunum bozukluğu indeksi (Respiratory Disturbance Index, RDI) birimini kullandığı bilinmektedir (Rosenberg, 2010). RDİ, apne-hipopnelerle birlikte, uykuda artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (respiratory effort-related arousals, RERA) da içerir. RDİ'nin kullanılmasının tanının hastalık açısından değerlendirme doğruluğunu artırdığı görüşü vardır.

PREVALANS VE MORTALİTE

OUAS her iki cinste, tüm ırk ve etnik gruplarda, her yaş ve sosyoekonomik düzeyde görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku ile ilişkili solunum bozukluğudur. Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OUAS prevalansı erkeklerde %3,1-7,5 aralığında, kadınlarda ise %2,1-4,5 aralığında bulunmuştur (Punjabi, 2008; Bixler ve ark., 2001; Ip ve ark., 2004; Kim ve ark., 2004).

OUAS, özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel oluşturarak kişilerin morbidite ve mortalitelerini arttırmaktadır. Özellikle uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) döneminde ortaya çıkan kardiyak aritmiler, geçici pulmoner arter basınç değişkenlikleri ve apne sonu hipoksemilerle hastalar kaybedilmektedir (Young ve ark., 2008). Mortaliteyi artıran bir diğer neden ise bu kişilerin yaptıkları trafik kazalarıdır. Bu hastalarda otomobil kazası yapma riskinin normal nüfusa göre yedi kata kadar (2-7 kat arası) arttığı bildirilmiştir (Findley ve ark., 1992).

FİZYOPATOLOJİ

OUAS'da, stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma, bir veya birkaç bölgede (ör., velofarenks, orofarenks veya hipofarekste) oluşabilir. Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral ve benzeri faktörlerin karışımı ile oldukça karmaşık hale gelmekte ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

OUAS patogenezinde en çok kabul görmüş subatmosferik intraluminal basınç, ekspiratuar daralma, azalmış ventilatuar motor çıktı ve Starling direnci gibi mekanizmaların birbirini tamamlayıp desteklemesi ile "birleşik teori" oluşturulmuştur (Isono ve Remmers, 1994).

Birleşik teorinin temeli, üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör motor çıktının azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonus kaybına neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu çapında daralmaya yol açabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farenkste daralmaya neden olur (Kuna ve Remmers, 2000; Dempsey ve ark., 2010).

Farenks bölgesindeki daralma farenks uyumunda (kompliyans) ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da arttırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal yapıştırıcı güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve

asfiksiye neden olur. Obstrüksiyonun düzelmesi için uyanıklık reaksiyonu gerekir (Dempsey ve ark., 2010).

KLİNİK ÖZELLİKLER

OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gün boyu uyku halidir. Boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluk şikâyetleri de sık rastlanılan şikâyet konusudur (Fırat, 2011). OUAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile "uyku bölünmesi" ve "hipoksemi sonucu gelişen semptomlar" olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Patofizyolojik mekanizmalarına göre OUAS semptomları.

Uyku bölünmesi	Hipoksemi
Gündüz aşırı uykululuk	Kardiyak aritmiler
Yetersiz uyku	Pulmoner hipertansiyon
Bilişsel bozukluklar	Polisitemi
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Sistemik hipertansiyon
Horlama	Miyokart enfarktüsü
İmpotans	Serebrovasküler olay
	Ani ölüm

Horlama

Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir. Sıklıkla doktora başvurmanın ilk sebebidir. Horlamaya sebep anatomik nedenler (tonsil hipertrofisi, adenoid vejetasyon, septal deviyasyon, vb), obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, erkek cinsiyet, ileri yaş, hipotroidizm ve akromegali gibi klinik durumlar olabilir. Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık uyanıklık reaksiyonları nedeniyle uykunun tekrarlayan bölünmelerine (fragmantasyon), dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nörokognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur.

OUAS hastalarında horlama haftada en az beş gece veya daha fazladır, ancak hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri veya yakınlarından öykü almak gerekir.

Tanıklı Apne

Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir (tanıklı apne). Nadiren, hastalar apne periyodu içinde uyanırlarsa nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir.

Gündüz Aşırı Uykululuk (GAU)

Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne ve uyanıklık reaksiyonları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hisseder. Oluşan hipersomnolans, kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler, öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir. Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir.

GAU, solunumsal uyku hastalıklarında sıklıkla görülmekle birlikte; insomni, narkolepsi, yetersiz uyku sendromu (uyku yoksunluğu), idiopatik hipersomni, vardiyalı çalışma nedeniyle düzensiz uyku, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, hipnotik ve sedatif kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi durumlarda da görülür.

GAU, öznel bir test olan Epworth uykululuk skalası (Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışması yapılmış) veya nesnel testler olan uyanıklığı sürdürebilme testi (UST) ve çoklu uyku latansı testi (ÇULT) ile kolaylıkla tespit edilir (Izci ve ark., 2008; Johns, 2000). OUAS'lı olgularda GAU sık görülen ancak özgün olmayan bir semptomdur.

Horlamayla birlikte apne ve hipopne gelişmemesine rağmen solunum zorluğuna bağlı gelişen uykuda uyanıklık reaksiyonlarının varlığı (RERA) ve gündüz aşırı uykululuk olması durumunda "Üst Solunum Yolu Direnç Sendromu"ndan bahsedilir (Guilleminault ve ark., 1992). Ayrı bir klinik durum olmasına karşın OUAS'a benzer sonuçları olması nedeniyle mutlak tedavi edilmelidir.

İnsomni

OUAS'daki insomni şikâyetinin birincil insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve uyanıklık reaksiyonları nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder ve detaylı sorgulama yapılmazsa insomni hastası gibi değerlendirilebilir.

Kardiyopulmoner Belirtiler

Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OUAS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrı genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı dengesizliğe bağlı olabileceği bildirilmiştir. OUAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritim bozukluğu tarif edebilirler. Noktürnal aritmiler OUAS'lı hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizotları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir.

Nöropsikiyatrik Belirtiler

OUAS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite başağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal ya da yaygın başağrısından yakınırlar.

Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri gibi bilişsel bozukluklara neden olabilir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yol açabilir. OUAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır.

Uykuda Gözlenen Anormal Hareket ve Davranışlar

Hastalar bazen uykuda gelişen apnelerde boğulma hissi ile veya gürültülü ses çıkararak panik halde uyanabilir. Bu durumun hekim tarafından ayırt edilmesi gerekir. OUAS'da bazen hasta yakınları tarafından tariflenen apne sonrası anormal hareketler de görülebilir.

FİZİK MUAYENE

Disiplinler arası bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz (KBB) hastalıkları, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarıyla tanı ve gerekse tedavi aşamasında ortak değerlendirmelidir.

OUAS'lı hastaların çoğu obez, kısa ve kalın boyunlu olgulardır. Kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle bulunan beden kitle indeksi (BKİ) hastaların büyük bir kısmında artmıştır, ancak olguların %40'a yakın bir kısmının da obez olmadığı akılda tutulmalıdır.

Hastalarda üst solunum yolu patolojilerine ait; artmış orofarengeal doku (büyük ve ödemli uvula, geniş tabanlı arka tonsiller plika, artmış mukozal katlantılar), uzun ve gevşek yumuşak damak ve düşük palatal ark, büyük dil, hipertrofik tonsil, lateral farengeal bantların kalınlaşması, nazal septum deviyasyonu bulguları olabilir.

Eşlik eden hastalıkların bulguları da (KOAH, hipotiroidi, akromegali) OUAS tanısına yardımcı olabilir. Çocuk hastalarda gelişme geriliği görülebilir (fasiyal dismorfizm, kraniyofasiyal anomali, nörolojik hastalıklar, adenoid vejetasyon, hipertrofik tonsil ön planda düşünülmelidir). Polisitemi sıklıkla görülür. Yüzde 30-50 oranında sistemik hipertansiyon ortak bulgudur. Aritmiler, siyanoz ve *'kor pulmonale'* bulguları saptanabilir.

İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

OUAS bazı hastalıklardan birincil olarak sorumlu iken, bazılarında ise eşlik eden hastalığın sadece bir bulgusu şeklindedir.

Üst solunum yolu çapını daraltan pek çok anatomik bozukluk, OUAS için yatkınlık oluşturan bir risk teşkil eder. Kraniyofasiyal anormallikler, hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon özellikle çocukluk yaş grubunda OUAS'ın en sık görülen nedenleridir.

Shahar ve arkadaşları, hastaların AHİ değerleri yükseldikçe kardiyovasküler hastalıkların da arttığını, koroner arter hastalığından ziyade kalp yetmezliği ve inme ile daha fazla bağlantılı bulunduğunu bildirmişlerdir (Shahar ve ark., 2001). Koroner arter hastalığı prevalansının araştırıldığı bir başka çalışmada ise 440 OUAS'lı olgunun %24,6'sında anjiografi ile doğrulanan koroner arter hastalığı saptanmıştır.

OUAS'lıların %30-50'sinde hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak sistemik hipertansiyon saptanır. İdiopatik hipertansiyon tanısı alanların ise %22-30'unun OUAS'lı olduğu saptanmıştır. Bu olgularda obezite, ileri yaş ve alkol tüketiminin sistemik hipertansiyon ile bağlantılı majör faktörler olabileceği gösterilmiştir (Fırat, 2018).

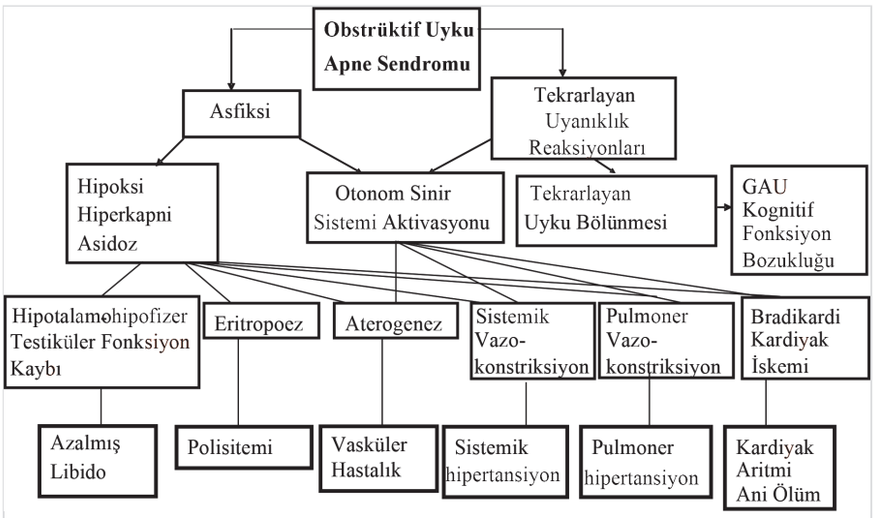
OUAS'da sağ kalp yetmezliğine neden olan pulmoner hipertansiyon ancak %10-15 olguda gözlenmektedir. Bunların çoğu ağır dereceli OUAS'lı, hipoksemi ve hipoventilasyonla giden akciğer hastalığı olan olgular ya da obezite hipoventilasyon sendromlu olgulardır (Dröge, 2002).

İntrakraniyal basınçtaki artış, karbondioksit parsiyel basıncının ($PaCO_2$) artması sonucu gelişen vazodilatasyon, OUAS'lı olguların bir kısmında görülen noktürnal ve sabah başağrılarının muhtemelen majör nedenidir. OUAS'lı olgularda serebrovasküler kan akımının azalmasına bağlı olarak serebrovasküler hastalık (SVH) riski de artmıştır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 10 yıllık bir izlem sonucu, GAU ve gece sekiz saatten fazla uyku öyküsü olan hastalarda SVH riskinin iki kat fazla olduğu saptanmıştır (Qreshi ve ark., 1997).

OUAS'lı olgulardaki bilişsel yetersizlik, uykudaki hipoksinin şiddeti ve uyku bölünmesinin derecesi ile ilişkilidir. Hastalığın tedavisi, psikolojik durumu düzeltebilir ve daha az anksiyete ve depresyona neden olur.

Libido azalması veya impotans OUAS ile ilişkilidir. Cinsel fonksiyon bozukluğunun muhtemelen gündüz aşırı uykululuk veya depresyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır, ayrıca hipotalamohipofizer-testiküler fonksiyon kaybının da etkili olacağı ileri sürülmüştür (Petersen ve ark., 2010).

OUAS'ın klinik sonuçları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. OUAS'ın klinik sonuçları.

RİSK FAKTÖRLERİ

OUAS'da prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların da ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır.

OUAS'da kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir. Obezite, OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. OUAS riski BKİ >30 kg/m^2 olanlarda 8-12 kat artmıştır. BKİ >40 kg/m^2'den büyük olan morbid obezlerde bu risk daha da yüksektir. Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun

çevresinin erkeklerde 43 cm (17 inç), kadınlarda ise 38 cm (15 inç) üstünde olması anlamlıdır (Schwab ve ark., 1998; Davies ve ark., 1992; Young, 1993).

Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu enflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.

Sedatif ve hipnotik ajanlar kullanılması var olan obstrüktif uyku apne sendromunu ağırlaştırır. Alkol de aynı mekanizmayla OUAS'ı ağırlaştırır.

TANI YÖNTEMLERİ

Obstrüktif uyku apne sendromunun tanısında altın standart PSG'dir. Diğer tanı yöntemleri sadece tanıya yardımcı olma özelliği taşırlar. Uykululuk testleri, ÜSY muayenesi ve biyokimyasal testler ayırıcı tanıda kıymetlidir. ÜSY muayenesi pasajda anatomik bozukluk, tıkanma hakkında bilgi verir, etiyolojik faktörü ayırmak konusunda yol gösterici olur. Uykululuk testleri diğer hipersomnolans durumlarının tanısında gerekir ve ayırıcı tanıda kullanılır. Biyokimyasal testler hipotroidi, hiperkolesterolemi ve benzeri klinik durumların saptanmasında gereklidir (Fırat, 2011) (Tablo 2).

Tablo 2. OUAS'da tanı yöntemleri.

Klinik tanı	Semptomlar Risk faktörleri İlişkili hastalıklar Fizik muayene
Radyolojik tanı	Sefalografi Bilgisayarlı tomografi (BT) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Floroskopi Akustik farengometre
Endoskopik tanı	Nazofarengolaringoskopi
Polisomnografi (PSG)	**Tanıda altın standarttır**
Çoklu uyku latans testi (ÇULT) Uyanıklığı Sürdürebilme Testi (UST)	Gündüz aşırı uykululuğun objektif olaraksaptanmasıdır
Diğer	Kan tetkikleri Elektrokardiyografi (EKG) Solunum fonksiyon testleri (SFT) Kan gazları

Sefalografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Floroskopi

OUAS hastasının üst solunum yolu anatomisinin değerlendirilmesine olanak sağlar, ancak sonuçlar tek başına kesin tanı için yetersizdir (Schwab ve Goldberg, 1998).

Akustik farengometre

Akustik refleksiyon tekniği ile üst solunum yoluna gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan, radyasyon içermeyen, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikle OUAS'lılarda farenks ve glottisin kesitsel alanlarında belirgin küçülme saptanırken, OUAS derecesi ile farenksin enine kesitsel alanı arasında korelasyon gösterilmiştir.

Nazofarengolaringoskopi

Burundan glottise kadar üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve OUAS'lı olgulardaki hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir.

Polisomnografi

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve diğer uyku bozukluklarını tespit etmede kullanılan altın standart yöntemdir. Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel paremetrelerin belli periyotlarla, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir.

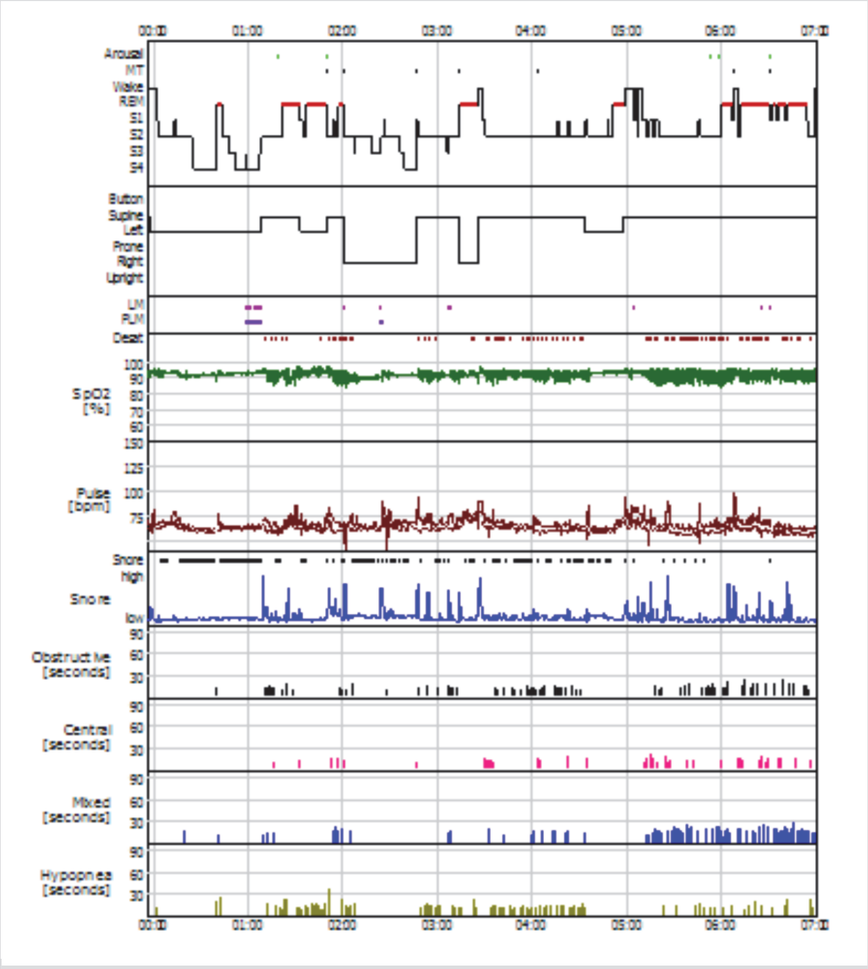
OUAS'da Karakteristik PSG Bulguları

Yüzeysel uykuda artma, derin uyku ve REM uykusunda azalma izlenir. Özellikle apne-hipopne sonrası gelişen sık uyanıklık reaksiyonları periyotlarındaki artış göze çarpar. Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve uyanıklık reaksiyonları saptanır. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizotları izlenir. Kan oksijen satürasyonu ölçümüyle apne sonrası ve apne ile ilişkili olmayan desatürasyon varlığı tespit edilir. REM uykusu sırasında, apnelerin sıklığının, süresinin, oksijen desatürasyonunun derecesinin ve süresinin arttığı izlenir. Tipik paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenir. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve apne sonrası dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir. Solunum sesi kaydı yapılmakta ise, sık tekrarlayan apne epizotları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (Ardıç ve Fırat, 2012) (Şekil 2 ve 3).

Bir gecelik polisomnografi tetkiki sonunda tespit edilen AHİ'ye göre OUAS derecelendirilmesi yapılır. (Tablo 3).

Tablo 3. AHİ'ye göre OUAS sınıflaması.

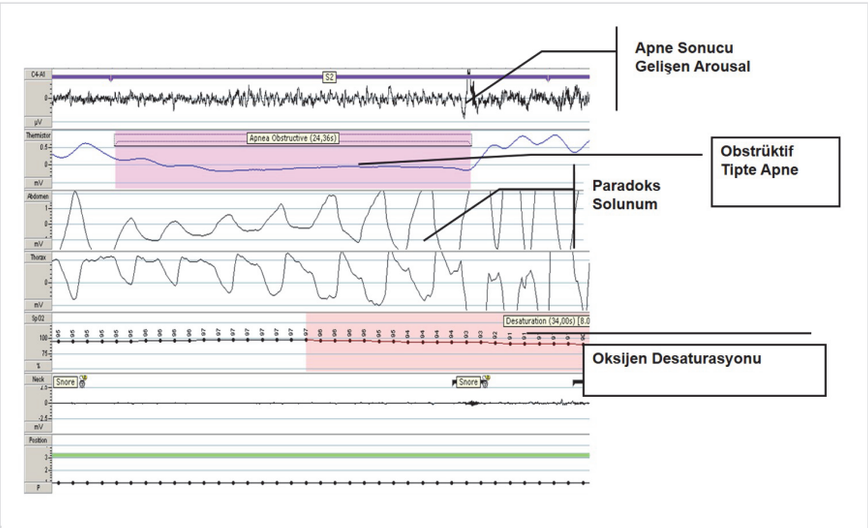
AHİ	OUAS derecesi
<5	Normal
5 – <15	Hafif
15 – <30	Orta
≥30	Ağır



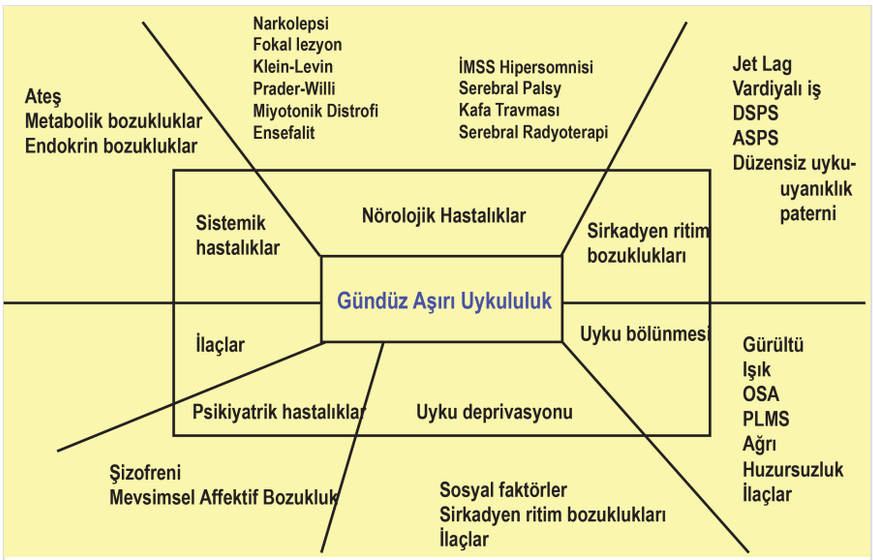
Şekil 2. OUAS'da beklenen polisomnografik histogram görünümü.

Çoklu Uyku Latans Testi

Bu test öznel bir yakınma olan gündüz hipersomnolansını nesnel olarak tespit edip, derecesini belirlemeye yarar. Ayrıca bu test sayesinde OUAS ile aynı semptomları veren hastalıkların (ör., narkolepsi) ayırıcı tanısı yapılabilir (Carskadon ve ark., 1986). Gündüz hipersomnolansı yapan pek çok durum vardır (Şekil 4).



Şekil 3. OUAS'da polisomnografide izlenen obstrüktif apne görüntüsü.



Şekil 4. Gündüz hipersomnolansı yapan nedenler.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) OUAS'lı olgularda normal veya restriktif patern gösterebilir. Bu olgularda OUAS'la ilişkili olarak iki SFT bulgusu tanımlanmıştır. Bunlar zorlu ekspirasyon ortası akım hızının (forced expiratory flow-50, FEF50), zorlu inspirasyon ortası akım hızının (forced inspiratory flow-50, FİF50) oranının (FEF50/FİF50) >1 olması ve akım-hacim eğrisinde testere dişi paternidir.

TEDAVİ

Tedavi önerilerinden önce hastanın yeme içme gibi yaşam alışkanlıkları, uyku hijyeni gibi genel öneriler oldukça önemlidir.

Hasta eğitiminde genel öneriler şunları içermelidir:

- Güçlü bir kas yapısına sahip olabilmek için egzersiz programı uygulamalı, düzenli bir hayat tarzı olmalı ve ideal kiloya gelene kadar kilo vermeye çalışılmalıdır.

- Uyku öncesi, hipnotik, sedatif ve antihistaminik içeren ilaçlardan kaçınmalı.

- Alkol ihtiva eden içeceklerden uzak durmalı (yatış saatinden en az dört saat önceden).

- Ağır yemeklerden kaçınmalı (uyumadan üç saat önce yemek yemeyi bırakmalı).

- Sırtüstü yatmaktansa, yan yatış pozisyonu denenmeli.

- Yatağın baş kısmı ayak kısmından 15-20 santimetre kadar yukarıda olmalı.

- Aynı odada yatan ve horlamayan kişinin ilk olarak uyumasına izin verilmelidir.

Bundan sonra tedavi seçenekleri hastaya anlatılır:

- İlaç tedavisi; tedavide ya çok sınırlı hastada denenmiş ancak başarılı olunmamıştır.

- İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi (non-invasive mechanical ventilation, NİMV); hafif vakalara daha nadir olmakla birlikte, sıklıkla orta ve ağır derece OUAS'lı olgularda öncelikli seçenektir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP), iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bi-level positive airway pressure, BPAP), otomatik pozitif hava yolu basıncı (automatic positive airway pressure, APAP), BPAP spontane zamanlı modülü (spontaneous timed, ST), adaptif servo ventilasyon (ASV), hacim garantili basınç desteği (average/intelligent volume-assured pressure support, AVAPS/İVAPS) gibi cihaz modu seçenekleri vardır (Fırat, 2018).

- Ağız içi cihazlar; hafif OUAS olgularında veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisini tolere edemeyen veya istemeyen hastalara seçenek olarak sunulur (Fırat, 2012).

- Cerrahi tedavi; üst solunum yolunu açık tutma prensibine göre uygulama yapılır. NİMV tedavisine göre başarı şansı düşüktür. Anatomik olarak uygun, hafif ve orta olgulara önerilir.

- Trakeostomi; ağır OUAS olguları için NİMV tedavisine alternatif olabilecek bir cerrahi yöntemdir. Oldukça invaziv bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmez.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Ardıç S, Fırat H. Uykuda Solunum Bozuklukları. İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2012;214-230.*
- *Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:608-613.*
- *Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. 1986;9:519-524.*
- *Davies RJO, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Thorax. 1992;47:101-105.*
- *Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. Physiol Rev. 2010;90:47-112.*
- *Dickens C, Seymour R, Buss RW, Browne HK, Dickens C, Fletcher A. The posthumous papers of the Pickwick Club [Internet]. London: Chapman and Hall; 1837 [cited 2015 Mar 8]. Available from: http://archive.org/details/posthumouspapers021837dick.*
- *Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002;82:47-95.*
- *Fırat H. Koroner Arter Hastalığı ve Uykuda Solunum Bozuklukları Turkiye Klinikleri J Kardiyoloji özel sayısı. 2018;11(1):41-46.*

- *Fırat H. Obstrüktif Uyku Apne İçin Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Teknolojisinde Yenilikler. Turkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi Uyku ve Uyku Bozukluklarında Güncel Gelişmeler I Özel Sayısı. 2018;11(2):180-186.*
- *Fırat H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Belirtiler. In: Uyku, Fizyolojisi ve Hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011;207-212.*
- *Fırat H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri ve Sonuçların Değerlendirilmesi. In: Uyku, Fizyolojisi ve Hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011;213-220.*
- *Fırat H. Obstruktif uyku apne tedavisinde ağız içi araçlar. In: Uyku Tıbbının Esasları. Ardıç S, Keleşoğlu A (çev. eds). Atlas Kitapçılık, Ankara, 2012;111-114.*
- *Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. Clin Chest Med. 1992; 13:427-435.*
- *Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. Science. 1973;181:856-858.*
- *Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: Consistency of daytime sleepiness. Sleep. 1992;15(Suppl 6):13-16.*
- *Holland JV, Dement WC, Raynal DM. Polysomnography: A response to a need for improved communication. Presented at the 14th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Jackson Hole, WY: Association for the Psychophysiological Study of Sleep, 1974;121.*
- *Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest. 2004;125:127-134.*
- *Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994;642-656.*
- *Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008;12:161-168.*
- *Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. J Sleep Res. 2000;9:5-11.*
- *Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1108-1113.*
- *Kuna S, Remmers J. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement W (eds). Philadelphia: WB Saunders; 2000;840-858.*
- *Petersen M, Kristensen E, Berg S, Midgren B. Sexual function in male patients with obstructive sleep apnoea. Clin Respir J. 2010;4:186-191.*
- *Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea Proc Am Thorac Soc. 2008;5:136-143.*
- *Qreshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for SVO and coronary disease: A 10 year follow-up from NHANES I. Neurology. 1997;48:904-910.*
- *Rosenberg RS. Essentials of Sleep Technology. American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, 2010.*
- *Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment. radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am. 1998;31:931-968.*
- *Schwab RJ, Goldberg AN, PackAI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP (ed). New York. McGraw-Hill Book Company; 1998;1617-1637.*
- *Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep disordered Breathing and Cardiovascular Disease. Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:19-25.*
- *Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-1078.*
- *Young T. Epidemiology of sleep apnea. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing what explains the gender differences in sleep disordered breathing. Sleep. 1993;16:S1-S2.*

BÖLÜM 19
Uyku Bozuklukları

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0019

Santral Uyku Apne Sendromları

Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

SANTRAL APNE TANIMI

Santral apne, uyku sırasında üst hava yolunda tıkanıklık olmadan tekrarlayan apne tablosu olarak tanımlanmıştır. Daha sık görülen ve daha iyi tanımlanmış olan obstrüktif apnelerden farklı olarak santral apne sırasında hava akımı ile birlikte solunum çabası da durmuştur. Obstrüktif apnede ise hava akımı kesilmişken solunum çabası sürmektedir (Şekil 1 ve 2).

Solunum olaylarının polisomnografik (PSG) tanımı Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) kılavuzuna göre yapılmıştır (Berry ve ark., 2012). Santral apne, uyku sırasında solunum kaslarına gelen uyarıların kısmen veya tamamen azalması sonucu en az 10 saniye süresince hava akımının kısmen veya tamamen kesilmesi ile karakterizedir. Hipopne esnasında aşağıdakilerden hiç birisi yoksa santral hipopne olarak sınıflandırılmaktadır:

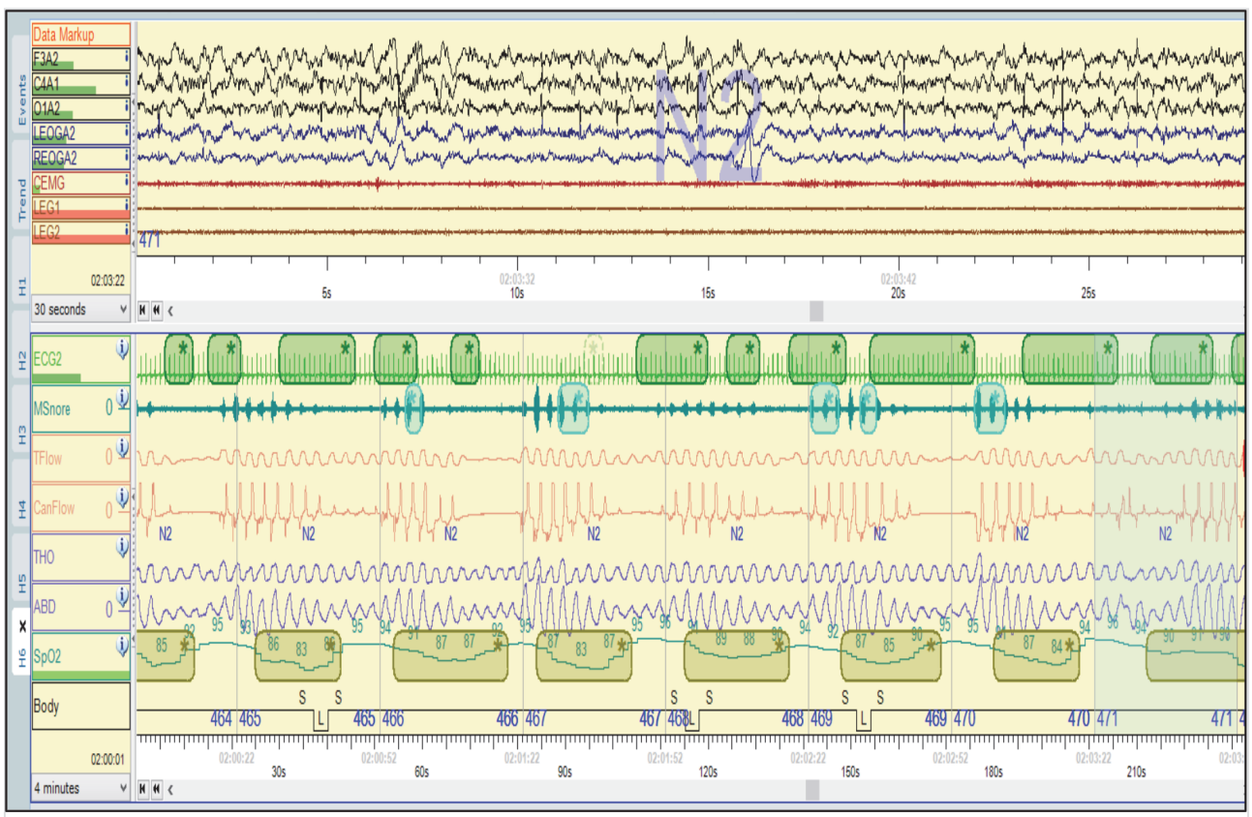
a. Solunum olayı sırasında horlama

b. Bazal solunuma göre inspiratuar sinyalde (nazal kanül veya pozitif hava yolu basınç eğrisinde) düzleşme

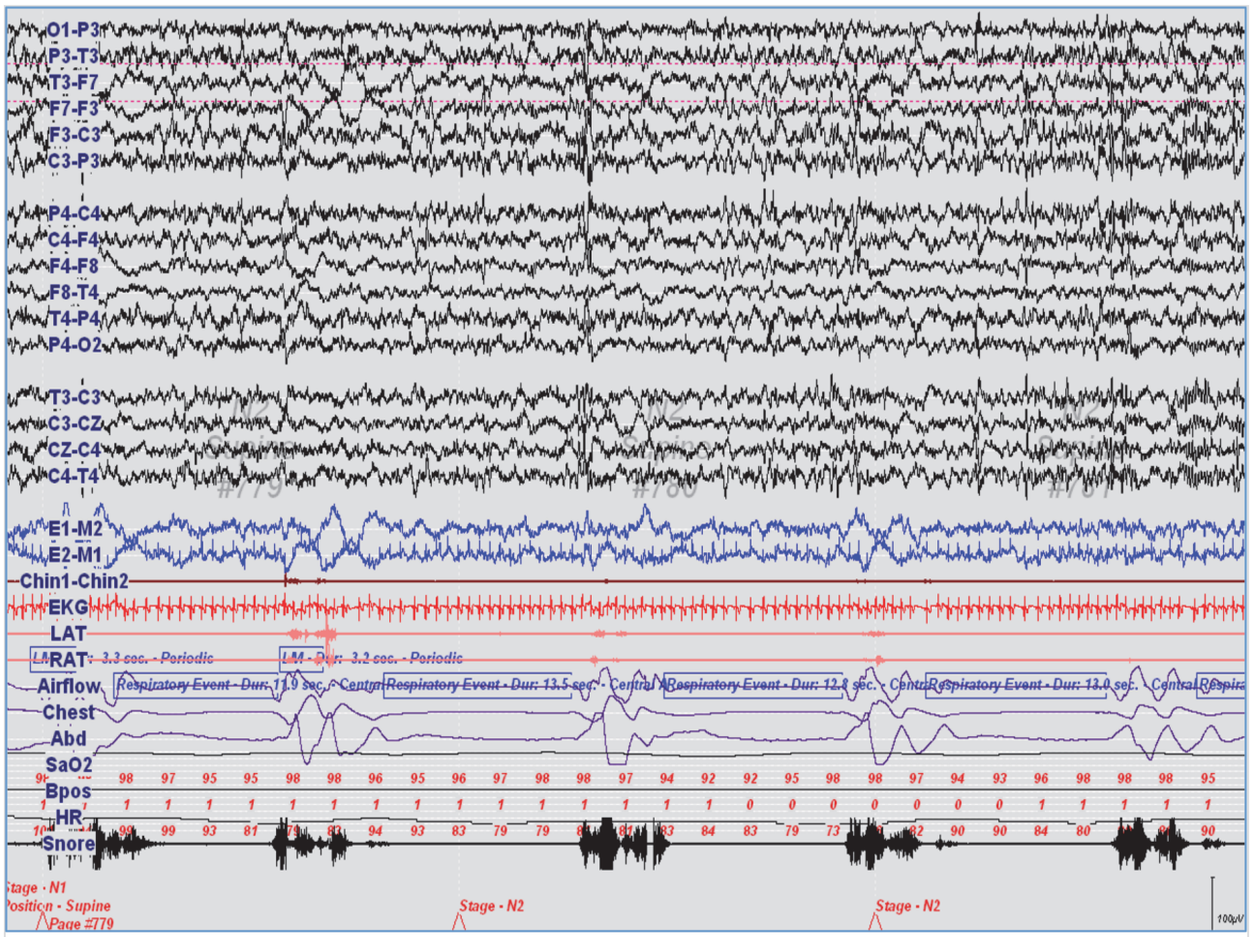
c. Solunum olayı sırasında, olay öncesi solunumda olmayan, torakoabdominal paradoks hareketin varlığı.

Santral apne (SA) ile obstrüktif apne (OA) farkına daha yakından bakılacak olursa, üst hava yolu daralması veya kapanması ile diyafram kasılması arasındaki ilişkiyi incelemek gerekir. Bu ilişkideki değişikliklere göre üç türlü apne gelişilebilir (Dempsey, 2019):

1. Diyaframın kasılmasında gecikme, üst hava yolunun kapanması (santral apne ile başlayıp sonra diyaframın kasılması ile obstrüktif apne; mikst apne),
2. Diyaframın kasılmaması, üst hava yolunun açık kalması (santral apne),
3. Diyaframın kasılmaması, üst hava yolunun kapanması (obstrüktif apne).



Şekil 1. Polisomnografi örneğinde, dört dakikalık kayıtta tekrarlayan obstrüktif apneler ve esnasında solunum çabası devam etmektedir.
(Tflow: termistörle hava akımı ölçümü; canflow: kanülle hava akımı ölçümü; tho: göğüs hareketi; abd: batın hareketi; SpO_2: oksijen satürasyonu [%]).



Şekil 2. Polisomnografi örneğinde, iki dakikalık kayıtta santral apne, hava akımında durma ile birlikte solunum çabasının (göğüs hareketi ve batın hareketi) kesilmesi.

Solunum çabasının durması, uyku sırasında solunum çabası kaydını yapan kemer elektrotlardaki kaymalar ve özellikle hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusu döneminde solunum çabasının azalması sebebiyle yanlış pozitif olarak skorlanabilir. Daha kesin bir tanı için intraplevral basınç değişikliklerini ölçen özofagus balonu gibi kayıt sistemleri kullanılabilir, ancak bu araştırma dışında pek pratik değildir. Solunum çabasını daha geçerli olarak ölçen özofagus balonu ve diyafram elektromiyografisi (EMG) invaziv olmaları nedeniyle rutin olarak değil, araştırma için kullanılırlar (Luo ve ark., 2009). Özofagus balonu ile intraplevral basınç değişikliği ölçülür, buna göre SA – OA ayrımı yapılır (Tablo 1).

Tablo 1. Özofagus balonu ile SA – OA ayrımı.

Apne türü	Özofagus balonu: intraplevral basınç değişikliği
Santral apne	Yok
Obstrüktif apne	Sürüyor

SANTRAL APNE PATOFİZYOLOJİSİ

Santral apne gelişiminde ventilasyonun azalması (hipoventilasyon) ile solunum uyarısının kesilmesi şeklinde iki temel mekanizma vardır. Hipoventilasyon ile santral uyku apne sendromu (SUAS) birlikteliği olan durumlarda santral apne patolojide önemli bir yer oluşturmaz. Beyin, beyin sapındaki bozukluklar, ilaç etkileri bu grup içinde sayılabilir (Malhotra ve Owens, 2010). Solunum uyarısının uykudaki değişimlerini anlamak, ikinci mekanizmayı kavramak açısından gereklidir (Tablo 2).

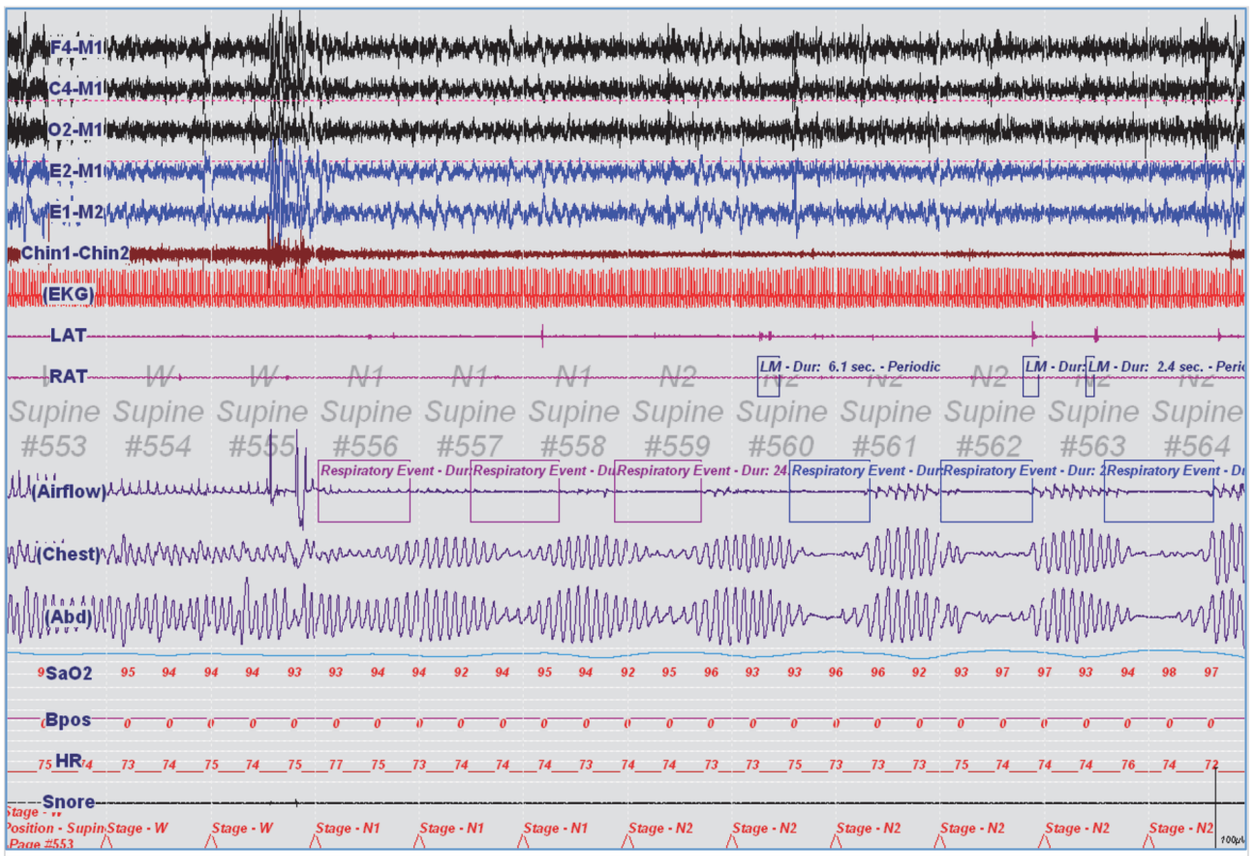
Tablo 2. Hipokapnik santral apnede mekanizmalar (Eckert ve ark., 2007).

Mekanizma	Açıklama
Solunum merkezinin karbondioksit (CO_2) duyarlılığındaki değişim	Uyku sırasında azalır. Birincil santral uyku apne sendromunda duyarlılık artmış olabilir.
Karbondioksit parsiyel basıncı ($PaCO_2$)	Arteriyel kan gazındaki CO_2 düzeyi. Uyku sırasında ökapnik düzey artmıştır. Solunum ve uyanıklık reaksiyonları uyarısı güçlüdür.
Apne eşiği	$PaCO_2$ düzeyinin solunum uyarısını engellediği düzey. REM olmayan (non-REM, NREM) uykuda artar, alkalozla artar.
Döngü kazancı (loop gain)	Periyodik solunum eğilimi, solunum kararsızlığı (instabilite).
Dolaşım zamanı	Kalp yetmezliğinde dolaşım zamanının uzaması sebebiyle gecikmiş solunum uyarısı ve artmış solunum merkezi yanıtı. Solunumun kararsızlığına katkıda bulunur.

Uykuya dalarken solunum uyarısı için gerekli $PaCO_2$ eşik düzeyi artmakta, tidal hacimde dalgalanmalarla (periyodik solunum) azalmakta, solunum hızı pek değişmemekte, hipoventilasyon (NREM evre 1 ve 2'de %13, evre 3'de ise ek olarak %15 azalma) gelişmektedir. Uykuda solunumun kontrolünde metabolik uyarılar baştadır. Uyku sırasında apne eşiği artmaktadır; apne eşiği $PaCO_2$ düzeyinin solunum uyarısını azaltması ile solunumun durduğu düzeyi ifade etmektedir. Uyanıklık döneminde ise solunumun istemli kontrolü apne gelişimini engellemektedir. Apne eşiğinin uykuda, uyanıklıktaki ökapnik karbondioksit düzeyinde (40 mmHg), uykudaki ökapnik düzeyin (45 mmHg) 2-6 mmHg altında olduğu bulunmuştur (Eckert ve ark., 2007; Thomson ve ark., 2005). Apne eşiği uyku sırasında geçerlidir. Kortikal ve davranışsal uyarılar, uyanıklık sırasında apne eşiğine ulaşılsa bile apneyi engeller.

Özetle uyku sırasında; solunum merkezinin CO_2'ye olan duyarlılığı azalır, CO_2'ye olan solunum yanıtı azalır, apne eşiği artar, uykudaki normokapnik düzeye yakın hale gelir. Uyku-uyanıklık geçişinde CO_2 düşmesi ve solunum merkezinin duyarlılık artışı ile hiperventilasyon ve hipokapni gelişir, $PaCO_2$ düzeyi apne eşik düzeyini aşarsa (altına düşerse) santral apne gelişir.

Döngü kazancı (loop gain), periyodik solunuma yatkınlığı ve solunum dengesinin bozulmasını açıklamak için kullanılan bir mekanizmadır. Solunum düzenindeki dengesizliğe işaret eden periyodik solunum, arada santral apne görülmemesi ile Cheyne-Stokes solunumundan (CSS) ayrılır (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3. Polisomnografi örneğinde, beş dakikalık kayıtta tekrarlayan santral tipte hipopne/apneler ve apnelerin arasında artan azalan solunum çabası ile Cheyne-Stokes solunumu.

Periyodik solunum elit atletlerde (özel eğitimli, profesyonel sporcularda), yüksek rakımda yaşayanlarda ve sağlıklı prematür bebeklerde görülür. Kalp yetmezliğinde Cheyne-Stokes solunumuna eşlik eder ve bunun dışında opioid kullanımı, inme ve bazen pozitif hava yolu basıncı tedavisine geçildiği sırada solunum dengesinin bozulduğu durumda obstrüktif uyku apne sendromunda görülür (Naughton, 2020). Buradaki ana konu $PaCO_2$ düzeyinin sabit sınırlar altında tutulmasını gerektiren fizyolojik mekanizmalardır. Açıklayıcı bir benzer mekanizma oda sıcaklığını sabit aralıkta tutmaya çalışan bir sistemdir. Sıcaklık ölçer çok duyarlı ise veya ısıtıcın ısı değişikliğine uyarısı çok hızlı ve artmış ise sıcaklık dengesinde düzensizlikler olacaktır (soğutma, ısıtma, soğutma, ısıtma, gibi). Solunumla ilgili döngü kazancının bileşenleri denetim kazancı, işletim kazancı ve karıştırma kazancıdır.

- Denetim kazancı; solunumsal yanıtın kemoreseptör seviyesindeki CO_2'ye oranı, solunum merkezinin CO_2 düzeyine olan yanıtıdır.

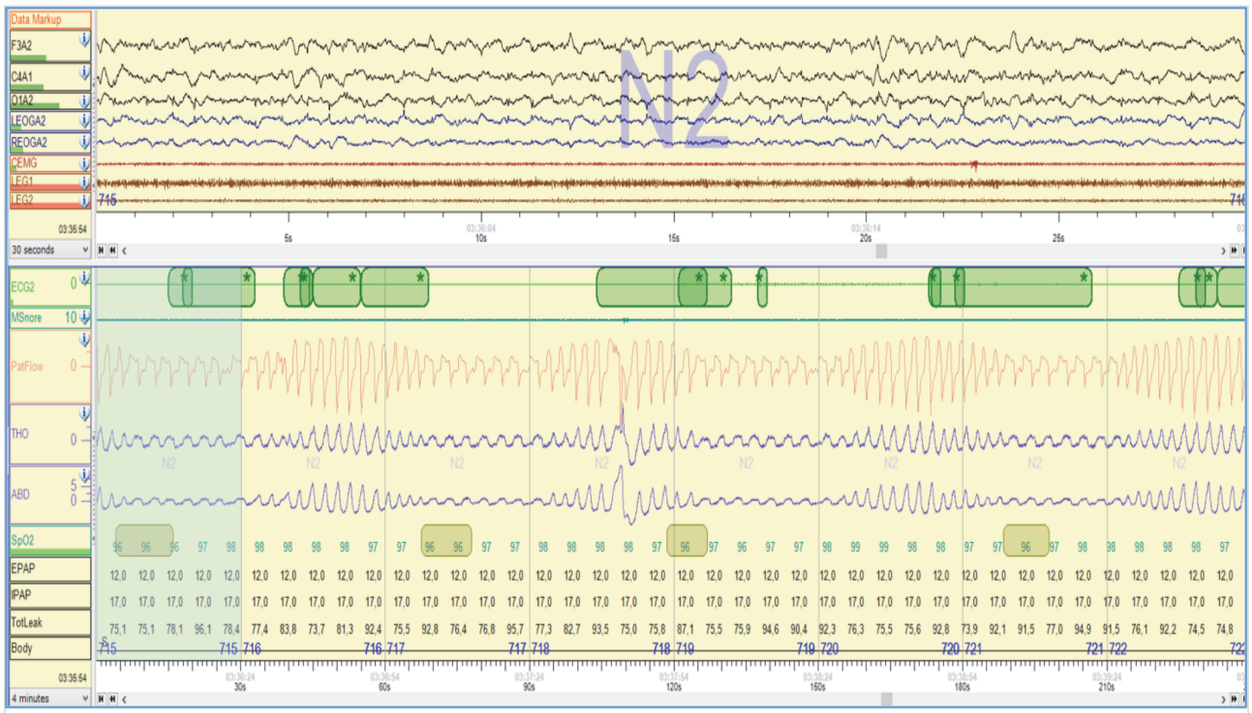
- İşletim kazancı; ventilasyon yanıtı ile akciğerler ve dokulardaki CO_2 düzeyi, CO_2'nin atılma verimliliğidir.

- Karıştırma kazancı; hemoglobine bağlanma ve alveollerle kemoreseptörler arası dolaşım süresindeki gecikmedir. Dolaşım süresi, kan gazındaki değişiklikler ile dolaşımın beyin sapındaki CO_2 sensörüne ulaşması arasında geçen süreye karşılık

gelmektedir. Bu süre temel olarak kalp debisi ile belirlenmektedir. Dolaşımdaki gecikmenin artması CO_2 değişimine olan yanıtın artmasına yol açmaktadır.

Bu üç sürecin herhangi birindeki artış döngü kazancını ve periyodik solunum eğilimini arttırmakta, solunumu kararsız hale getirmektedir.

Üst hava yolundaki daralmanın da hava akımını azaltarak solunumsal motor işlevi azalttığı ve santral apneye yol açabileceği bilinmektedir. Uyku sırasında sırt üstü pozisyonda üst hava yolundaki daralma artar; pulmoner konjesyon intrapulmoner C lifleri J reseptörleri ile solunumu baskılar. Apne ve sonrasında hiperventilasyon dönemiyle, kalp yetmezliğinde ödemin üst hava yolunda daralmaya yol açması ve azalmış fonksiyonel rezidüel kapasitenin işletim kazancını arttırması ile solunum kararsızlığı (işletim kazancı) artar. Tüm bunların Cheyne-Stokes solunumunu kolaylaştırabileceği belirtilmiştir (Malhotra ve Owens, 2010; Badr ve ark., 2019).



Şekil 4. Polisomnografi örneğinde, dört dakikalık santral apne veya obstrüktif apne olmaksızın artan azalan solunum çabası ile periyodik solunum.
Tflow: termistörle hava akımı ölçümü; canflow: kanülle hava akımı ölçümü; tho: göğüs hareketi; abd: batın hareketi; SpO_2: oksijen satürasyonu [%].

SANTRAL APNE TÜRLERİ

SA türleri ve ilgili mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir. Birçok durumda farklı mekanizmaların ve farklı uykuda solunum bozukluğu türlerinin bir arada olabileceği akılda tutulmalıdır.

Uyku Başlangıcı Santral Apnesi

Uyku sırasında solunumun temel uyarısı $PaCO_2$'dir. Uyku başlangıcında $PaCO_2$ belirli bir düzeyin altına (apne eşiği) inerse, bu değer solunum uyarısına yetmez. Solunum ritmi bozulur. Uyku başlangıcındaki $PaCO_2$ değeri apne eşiğinin altına indiğinde apne gelişir, $PaCO_2$ yükselince solunum tekrar başlar. Uyku başlangıcı santral apnesi patolojik değildir.

Hiperkapnik Santral Apne

Karbondioksit duyarlılığı azalmış veya kaybolmuş hastalarda uyanıklık döneminde hiperkapni izlenir. Uyku sırasında metabolik uyarıların eksikliği solunum kontrolünü bozar. Çevrim kazancı azalmıştır, bu nedenle tekrarlayan santral apne döngüsü görülmez. Bu hastalar uyku sırasında özellikle REM döneminde hipoventilasyon yaşarlar. Santral apne az sayıda görülür.

İdiopatik (Birincil) Santral Apne

Artmış karbondioksit duyarlılığı sorumludur. Bu hastalarda gündüz karbondioksit düzeyi düşüktür. Uyku sırasında karbondioksit düzeyindeki küçük artışlar solunum düzeninin bozulmasına yetebilir. Artmış ventilasyon, karbondioksit düzeyini düşürmekte, solunum uyarısı azalmakta, apne gelişmektedir.

Cheyne-Stokes Solunumu

Periyodik solunumun artıp azalan tidal hacmini santral apnenin izlediği solunum düzenine CSS denmektedir. CSS, hiperpnenin uzamış dolaşım zamanı ile birlikte uzadığı, düşük kalp debisi ve bradiaritmilerle karakterize kalp yetmezliğinde görülen santral apne için tipiktir.

Kalp Yetmezliği – Santral Apne

Pulmoner venöz konjesyon, interstisyel ödem (solunum uyarısı, J reseptörleri aracılığıyla), akciğer hacimlerinde azalma ve $PaCO_2$'de dalgalanma söz konusudur. Yaşla birlikte oksijen alımı ve karbondioksit üretiminde azalma (hipokapni, apne eşiğine yaklaşır), oksijen ve karbondioksit rezervinde azalma ($PaCO_2$ düzeyine karşı solunum yanıtını arttırarak) solunum düzeninde bozulmaya katkıda bulunur. Ayrıca uyku evreleri arasında geçişler (solunum güdüsünde değişiklikler nedeniyle) santral apneye sebep olabilir. Uzamış dolaşım zamanı solunum merkezinin kan

gazı değişikliklerine yanıtını geciktirmesi nedeniyle sistem kazancını ve döngü kazancını arttırarak santral apnelerin öbek halinde peş peşe gelmesine yol açar. Üst hava yolu mekaniğinde ve reflekslerinde bozulma da apne gelişimini etkileyebilir.

Opioid Kullanımı ve CSS

Son zamanlarda kronik ağrı kontrolü için giderek artan opioid kullanımı ile birlikte, uzun süreli uygulamaların %50'ye varan oranda SUAS'a yatkınlığa yol açabileceği bildirilmiştir.

Nörolojik Bozukluklar ve Santral Apne

Uyanıklık sırasında metabolik kontrolü bozan durumlarda uyku sırasında diğer solunum uyarıları ortadan kalktığı için santral apne gelişebilir. İnmenin lokalizasyonundan bağımsız olarak santral apne sıklığı artmıştır. Otonom fonksiyon bozukluğu (Shy-Drager sendromu, familyal disotonomi, diyabetes mellitus, vb) ile santral apne, bazen obstrüktif apne de görülür.

Beyin sapı solunum kontrolündeki temel yere sahiptir. İntrapulmoner aferentler ve kemoreseptörlerden alınan uyarının işlenmesi ve solunumun düzenlenmesi beyin sapındaki solunum merkezleri ile olmaktadır. Beyin sapını, özellikle medullayı etkileyen tümör, enfarkt, hemoraji, ensefalit ve benzeri durumlar santral apneye yol açabilir. Poliomiyelit medullayı tuttuğunda, medulladaki nöronlardan solunum işini yapan kaslara uyarı götüren motor nöronlarda hasar nedeniyle (servikal kordotomi), kronik nöromusküler hastalıklarda da santral apne gelişebilir. Arnold-Chiari malformasyonu (ACM) tip I, medulla ve serebellar tonsillerin herniasyonu, tip II ise ilave olarak vermisin aşağı doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanmıştır. Her iki ACM tipinde de SA sıklığı artmıştır (Eckert ve ark., 2007; Badr ve ark., 2019). Multipl sistem atrofisi hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve vokal kord obstrüksiyonu tedavisine karşın santral apne ve/veya otonom yetmezlik sonucu hemodinamik kararsızlık sonucu uykuda ani ölüm sıklığı artmıştır (Ralls ve Cutchen, 2020).

SANTRAL UYKU APNE SENDROMLARI TANILARI

SUAS tanısı için polisomnografi gereklidir. Evde kayıt sistemleri ile yeterli tanı konamamaktadır. Ayırıcı tanıda yer alan başta OUAS olmak üzere, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, daha nadir görülen, aşırı uykululuk yakınmaları ve sonuçları ile ilgili olan narkolepsi tanıları için de polisomnografi gereklidir. Santral apne ve hipopnesinin polisomnografik tanıları AASM kılavuzunda (Berry ve ark., 2012), SUAS tanı kriterleri ise Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının 3. versiyonunda yer almaktadır (AASM, 2014).

Cheyne-Stokes Solunumu ile Birlikte Santral Uyku Apne Sendromu

(A veya B) + C + D kriterleri karşılanmalıdır:

A. Aşağıdakilerden en az biri:

1. Uykululuk
2. Uykuyu başlatma veya sürdürme zorluğu, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
3. Nefes darlığıyla uyanma
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. Atriyal fibrilasyon/flutter, konjesitf kalp yetmezliği veya nörolojik bozukluk

C. PSG'de hepsi:

1. ≥5/sa santral apne ve/veya santral hipopne
2. Santral solunum olayları toplam solunum olaylarının %50'sinden fazla
3. Cheyne-Stokes solunumunun olması

D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamaması.

Notlar:

1. İkinci kriter bulunmazsa, CSS PSG bulgusu olarak raporlanır.
2. CSS ile birlikte santral uyku apne sendromu olması, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısını dışlamaz.

Cheyne-Stokes Solunumu Olmaksızın Tıbbi Bozukluğa Bağlı Santral Uyku Apne Sendromu

A–C kriterleri karşılanmalıdır:

A. Aşağıdakilerden en az biri:

1. Uykululuk
2. Uykuyu başlatma veya sürdürme zorluğu, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
3. Nefes darlığıyla uyanma
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. PSG'de hepsi:

1. ≥5/sa santral apne ve/veya santral hipopne
2. Santral olaylar toplam olayların %50'sinden fazla
3. Solunum düzeninin Cheyne-Stokes solunumuna uymaması

C. Hastalığın başka bir tıbbi veya nörolojik bozukluk sonucu olması ama ilaç veya madde kullanımına bağlı olmaması.

Notlar:

1. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulunması şart değildir ama olabilir. Eğer hasta her iki hastalığın kriterini karşılarsa her iki tanı da konur.
2. Bazı hastalarda ataksik solunum gibi diğer solunum bozuklukları da görülebilir.
3. CSS olmaksızın tıbbi bozukluğa bağlı santral uyku apne sendromu tanısı OUAS tanısını dışlamaz.

Yüksek İrtifada Periyodik Solunuma Bağlı Santral Uyku Apne Sendromu

A–D kriterleri karşılanmalıdır:

1. Yüksek irtifaya yakın zamanda çıkmış olma

B. Aşağıdakilerin bir veya daha fazlası:

1. Uykululuk
2. Uykuyu başlatma veya sürdürme zorluğu, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
3. Solunum sıkıntısı veya sabah başağrısı ile uyanma
4. Tanıklı apne

C. Semptomlar klinik olarak yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlanıyor veya yapılırsa PSG'de özellikle NREM uykuda ≥5/saat sıklığında tekrarlayan santral apne veya hipopneler

D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde (ör., narkotikler) kullanım bozuklukları ile daha iyi açıklanamaması.

Notlar:

1. Tipik olarak irtifa en az 2500 metredir, ancak bazıları 1500 metrede bile bu bozukluğu gösterebilir.
2. Yüksek irtifada periyodik solunum sık bir yanıttır. İlişkili semptomlar tanı için gereklidir. Yüksek irtifaya normal ve anormal yanıtı ayırt edecek santral AHİ düzeyi yoktur.
3. Yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı santral uyku apne sendromu, OUAS tanısını dışlamaz.

İlaç veya Maddeye Bağlı Santral Uyku Apne Sendromu

A–E kriterleri karşılanmalıdır:

A. Hastanın opioid veya bir solunum depresanı kullanması

B. Aşağıdakilerden en az biri:

1. Uykululuk
2. Uykuyu başlatma veya sürdürme zorluğu, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
3. Nefes darlığıyla uyanma
4. Horlama
5. Tanıklı apne

C. PSG'de hepsi:

1. ≥5/sa santral apne ve/veya santral hipopne
2. Santral olaylar toplam olayların %50'sinden fazla
3. Cheyne-Stokes solunumunun olmaması

D. Bozukluk opioid veya bir solunum depresanı sonucudur

E. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu ile daha iyi açıklanamaması.

Notlar:

1. Bazı hastalarda ataksik solunum gibi diğer solunum bozuklukları da görülebilir.
2. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulunması şart değildir ama olabilir. Eğer hasta her iki hastalığın kriterini de karşılarsa her iki tanı da konur.
3. İlaç veya maddeye bağlı santral uyku apne sendromu tanısı OUAS tanısını dışlamaz.

Birincil Santral Uyku Apne Sendromu

A–D kriterleri karşılanmalıdır:

A. Aşağıdakilerden en az biri:

1. Uykululuk
2. Uykuyu başlatma veya sürdürme zorluğu, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
3. Nefes darlığıyla uyanma
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. PSG'de hepsi:

1. ≥5/sa santral apne ve/veya santral hipopne
2. Santral olaylar toplam olayların %50'sinden fazla
3. Cheyne-Stokes solunumunun olmaması

C. Gündüz veya noktürnal hipoventilasyon bulgusu olmaması

D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanım bozuklukları ile daha iyi açıklanamaması.

Notlar:

1. Çocuklarda gündüz semptomları belirgin olmayabilir. Diğer bir ismi idiopatik santral uyku apne sendromudur.

Süt Çocukluğunun Birincil Santral Uyku Apne Sendromu

A–D kriterleri karşılanmalıdır:

A. Apne veya siyanozun bir gözlemci tarafından fark edilmesi veya uyku ile ilişkili bir santral apne olayının veya desatürasyonun monitörizasyon kaydı

B. Süt çocuğunun en az 37 gebelik haftasını tamamlamış olması

C. PSG veya alternatif bir hastane veya ev kaydında aşağıdakilerden biri:

1. Tekrarlayıcı, uzamış (>20 saniye) santral apneler
2. Uyku süresinin ≥%5'ini kapsayan periyodik solunum

D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk veya ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamaması.

Süt çocukluğunun birincil santral uyku apne sendromu her iki cinsiyette ve farklı ırklarda benzer düzeyde görülmektedir. Zamanında doğmuş sağlıklı süt çocuklarının ilk altı ayda en az bir kez 30 saniye veya daha uzun santral apne veya 20 saniye veya daha uzun apne ile birlikte <60/dakika kalp atım hızı yaşayacakları bildirilmiştir. Zamanında doğmuş süt çocuklarının <%0,5'inin semptom veren santral apne gösterecekleri bildirilmiştir.

Prematürlüğün Birincil Santral Uyku Apne Sendromu

A–D kriterleri karşılanmalıdır:

A. Doğum sonrası dönemde apne veya siyanozun bir gözlemci tarafından fark edilmesi veya uyku ile ilişkili bir santral apne, desatürasyon veya bradikardi olayının monitörizasyon kaydı

B. Süt çocuğunun semptomların başladığı dönemde 37 gebelik haftasından küçük olması

C. PSG veya alternatif bir hastane veya ev kaydında aşağıdakilerden biri:

1. Tekrarlayıcı, uzamış (>20 saniye) santral apneler
2. Uyku süresinin ≥%5'ini kapsayan periyodik solunum

D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk veya ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamaması.

Notlar:

1. Obstrüktif veya mikst apne de olabilir ancak santral apne baskındır.

Tedavi ile Ortaya Çıkan Santral Uyku Apne Sendromu

A–C kriterleri karşılanmalıdır:

A. Tanısal polisomnografide uykuda saat başına ≥5 baskın olarak obstrüktif solunum olaylarının (obstrüktif veya mikst apne, hipopne veya artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları [respiratory effort-related arousals, RERA]) varlığı

B. Zaman kontrolü olmayan pozitif hava yolu basınç tedavisi uygulanan, polisomnografide obstrüktif olayların anlamlı şekilde çözülmesi ile birlikte yeni ortaya çıkan veya düzelmeyen santral apne veya santral hipopne ile birlikte hepsi:

1. Santral apne-santral hipopne indeksi ≥5/saat
2. Santral apne veya santral hipopne sayısının toplam apne hipopne sayısının %50'si veya daha fazlası olması

C. Santral uyku apne sendromunun başka bir SUAS ile daha iyi açıklanamaması (örneğin CSS ile birlikte SUAS ya da ilaç veya maddeye bağlı SUAS).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Dinlendirici olmayan uyku (insomni), hafif, arada sırada horlama, boğulurcasına uyanma ana bulgular olarak sayılabilir. Obstrüktif uyku apne sendromunun tersine genelde vücut yapısı normaldir (obezite sık değildir). İdiopatik santral uyku apne sendromunda gündüz aşırı uykululuk pek sık değildir.

SUAS RİSK FAKTÖRLERİ

Kalp yetmezlikli 450 hastada yapılan bir çalışmada CSS ile birlikte SUAS tanısı (AHİ >10) ile bağımsız ilişkisi olan faktörler ileri yaş (>60 yıl), erkek cinsiyet, uyanıklık hipokapnisi (PaCO2<38 mmHg), atriyal fibrilasyon, yüksek pulmoner kapiller kama basıncı, artmış sol ventrikül diyastol sonu hacmi, artmış periferik ve santral karbondioksit duyarlılığı olarak bildirilmiştir (Sin ve ark., 1999; Oldenburg ve ark., 2007). Tedavi sürecinde kalp yetmezliği ile birlikte SUAS görülen olgularda kalp yetmezliğinin tedavisi, dolayısıyla kardiyolog ile uyku uzmanının işbirliği önemlidir.

SUAS PREVALANSI

Konjestif kalp yetmezliği olan (ejeksiyon fraksiyonu <%40) hastaların çoğunda santral apne ve Cheyne-Stokes solunumu bildirilmiştir. Bir araştırmada konjestif kalp yetmezliğinde bildirilen santral apne (saatte 20'nin üzerinde santral apne) oranı %45 bulunmuştur (Chowdhuri ve Badr, 2010). Sistolik kalp yetmezlikli hastalardaki seriler birleştirilerek analiz edildiğinde, AHİ 15/saat kriterine göre toplam 1250 ardışık hastada %52 orta-ağır OUAS, %31 SUAS ve %21 hafif OUAS bulunmuştur. Altmış iki yaşın üstündeki bireylerin %37,5'inde uykuda apne bildirilmiş, bu apnelerden türü tespit edilebilenlerin çoğunluğunun santral olduğu kaydedilmiştir. SUAS prevalansı diğer çalışmalarda %12-66 arası bildirilmiştir. Semptom veren idiopatik santral uyku apne sendromu üzerine yapılan çalışmalarda santral apne daha sık orta yaş erişkinlerde bildirilmiştir. İdiopatik santral uyku apne sendromu yaşlı erkeklerde daha sık görülmekte, huzursuz uyku, insomni ve/veya uykululuk, insomniye, uyku bölünmesi ve uyanıklık reaksiyonlarına bağlı yorgunluk semptomları ile başvurmaktadır (Javaheri, 2010).

ICSD-3, daha önce kompleks uyku apne sendromu olarak da tanımlanmış olan tedavi ile ortaya çıkan SUAS'ı ekleyerek önemli bir değişiklik yapmış, kompleks uyku apne sendromu tanımındaki belirsizlikleri gidermiştir. Öncesinde SUAS'ın niteliği konusunda CSS ile birlikte SUAS ya da ilaç veya maddeye bağlı SUAS'ı içeren çalışmalar belirsizliğe örnek gösterilebilir. Bu tür durumlarda OUAS ile ek olarak CSS ile birlikte SUAS birlikteliği ya da ilaç veya maddeye bağlı SUAS gibi ikili tanılar konması gerekir. Bazı hastalarda pozitif hava yolu basınç tedavisi ile görülen santral apnelerin tedaviyle zaman içinde çözüldüğü bilinerek tedavi ile ortaya çıkan SUAS tanısı için dikkatli olunmalıdır (Sateia, 2014).

Tedavi ile ortaya çıkan SUAS, OUAS için titrasyon çalışmalarının %8 kadarında görülmekte, farklı yöntemsel özellikteki çalışmalarda %0,56-20,3 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2020). İzlem dışında bazı hastalarda pozitif hava yolu basınç tedavi modalitesini değiştirmek, oksijen tedavisi veya farmakolojik tedavi (Sateia, 2014) denenebilir. Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, düşük beden kitle indeksi (BKİ), konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, opioid kullanımı, polisomnografide daha ağır OUAS, yüksek santral apne indeksi, yüksek uyanıklık reaksiyonları indeksi, yarı gece çalışması, maske kaçağı, kısa uyku süresi, düşük uyku etkinliği sayılmaktadır (Zeineddine ve Badr, 2021).

Çocuklarda SUAS sıklığı ile ilgili farklı çalışmalarda, farklı yaş gruplarında farklı apne tanımları kullanılmıştır. Bir ile 18 yaş arasında 50 çocukta 10-18 saniye arası santral apne sıklığı %30 oranında bulunmuştur (Marcus ve ark., 1992). Santral apneler anlamlı oksijen desatürasyonu veya uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili bulunmamıştır. SUAS prevalansı %4-6 arasında bulunmuştur (McLaren ve ark., 2019).

SUAS TEDAVİSİ NASIL DÜZENLENİR?

Tedavi konusundaki bilgiler ve randomize kontrollü araştırmalar kalp yetmezliği ile SUAS için mevcuttur. Özellikle Cheyne-Stokes solunumundaki solunum paternini düzeltmek için apne ve hipopne sırasında uygun ventilasyonu sağlamak için basınç desteğinin verilmesi önerilmiştir. Basınç desteğinin Cheyne-Stokes solunumundaki düzensizliğe benzer şekilde değişen şekilde verilmesi ile uygulanan adaptif servo ventilasyon (ASV) önerilmiştir.

ASV, apne ve hipopne sırasında uygun ventilasyonu sağlamak için basınç desteği vermek, hiperventilasyon ve normal solunum sırasında basınç desteğini azaltmak amacıyla kullanılır. ASV, inspiratuar pozitif hava yolu basıncının (inspiratory positive airway pressure, IPAP) dinamik olarak her solukta gerektiği sürece değiştiği bir iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bilevel positive airway pressure, BPAP) uygulamasıdır. Ancak ASV ile yapılan randomize klinik çalışmada, ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı kalp yetmezliği ve santral apnesi olan hastalarda, birincil sonlanım noktalarında (ölüm, yaşam kurtarıcı kardiyovasküler bir girişim - kalp transplantasyonu, ventriküler asist cihazı takılması, kalp durması sonrası resüsitasyon veya yaşam kurtarıcı şok- veya kötüleşen kalp yetmezliği için planlanmamış hastane yatışına kadar geçen süre) etki izlenmemiş, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitede artış görülmüştür (Cowie ve ark., 2015). ASV'nin duyarlı kişilerde intratorasik basıncı arttırarak sol ventrikül fonksiyonuna zararlı etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Dempsey, 2019).

Randomize olmayan çalışmalarda ASV'nin olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak randomize klinik araştırma olmadan bu konuda karar vermek zordur. Büyük ölçekli, çok merkezli, farklı ülkelerden düşük ejeksiyon fraksiyonlu (<%45) kalp yetmezliği tanılı katılımcı içeren ADVENT-HF araştırmasının sonuçları ASV etkinliği, yararları, potansiyel zararlarını göstermek için bilgi sağlayacaktır. ADVENT-HF araştırmasına AHİ>15 hastaları alınmakta, hem SUAS hem OUAS tanılarını içermektedir (Haruki ve Floras, 2017). Bu tür araştırmalarda tedavi uyum düzeyinin yakalanmasının tedavi sonuçlarını değerlendirmek açısından önemli olduğu, tedaviye uyumun sağlanamadığı bir çalışmada tedavi etkinliğinin değerlendirilemeyeceği Feinstein tarafından ileri sürülmüştür (Haruki ve Floras, 2017). ADVENT-HF ilk sonuçları tedavi uyumunun iyi düzeyde olduğunu göstermiştir (Perger ve ark., 2019).

Oksijen tedavisi solunum uyarısını azaltarak, $PaCO_2$'yi arttırarak (ventilasyon perfüzyon dengesizliğini arttırarak ve hemoglobine bağlı CO_2'yi serbestleştirerek, Haldane etkisi) etkili olabilir. Artmış ölü saha ventilasyonu ve CO_2'yi tekrar soluma, $PaCO_2$'yi arttırarak etkili olabilir (Zeineddine ve ark., 2021).

Asetazolamid, karbonik anhidraz enzimini engelleyerek pH'yı ve $PaCO_2$'yi arttırır, bu şekilde solunum uyarısındaki dengesizliğini azaltabilir. Ayrıca diüretik etkisi ile sıvı yükü ve ilişkili hava yolu obstrüksiyonunu azaltır. Kısa süreli (1-90 gün, ortanca altı gün) tedavi etkisini inceleyen bir metaanalizde OUAS ve SUAS'da AHİ'yi

düşürme ve oksijen satürasyonunu arttırma açısından etkili bulunmuştur (Schmickl ve ark., 2020). Ancak asetazolamidin etkilerini irdeleyen bir yazıda, OUAS üzerine etkili olmadığı, SUAS'da hafif bir yararı olabileceği, özellikle kalp yetmezliği ile veya yüksek irtifa ile birlikte olan durumlarda etkin olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca parestezi, bulantı, yorgunluk ve başağrısı gibi önemli yan etkilere dikkat edilmesi gerektiği ve daha güvenli alternatiflerin olduğu eklenmiştir (Brown, 2021).

Pozitif hava yolu basınç tedavisi dışındaki tedaviler pozitif hava yolu basınç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda alternatif veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Ancak bu konularda yeterli kanıt yoktur.

Opioid kullanımı ile birlikte olan santral uyku apne sendromu gerek ağrı tedavisinde artan opioid kullanımı gerek bağımlılık sebebiyle artış göstermiştir. Opioidlerin mü reseptörlerine bağlanarak solunum kontrolünü bozdukları, Boetzinger öncesi nöronlarda hiperpolarizasyonla solunum sayısını azalttıkları, üst hava yolunu daralttıkları, inspiryum kas tonusunu azalttıkları, akut uygulamada hipoksik ve hiperkapnik solunumsal yanıtı, kronik kullanımda ise özellikle hiperkapnik solunumsal yanıtı azalttığı belirtilmiştir. Tedavide bağımlılık tedavisi (detoksifikasyon) önemlidir. SUAS ve ataksik solunum riski 100 mg/gün morfin eşdeğeri kullanan hastalarda artmıştır. Birlikte antidepresan, gabapentin ve benzeri ilaçlar, benzodiazepin kullanımı riski arttırmaktadır. Solunum bozukluğu tedavisinde BPAP ve ASV'nin yararlı olduğu bilinmektedir (Cutrufello ve ark., 2020).

TEŞEKKÜR

Şekil 2 ve 3 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uyku ve Bozuklukları Resim Arşivinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders . 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Badr MS, Dingell JD, Javaheri S. Central Sleep Apnea: a Brief Review. Curr Pulmonol Rep. 2019;8(1):14-21.*
- *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.*
- *Brown LK. Acetazolamide for central sleep apnea: teaching an old drug new tricks? J Clin Sleep Med. 2021;17(6):1153-1155.*
- *Chowdhuri S, Badr MS. Central sleep apnoea. Indian J Med Res. 2010;131:150-164.*
- *Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2015;373(12):1095-1105.*
- *Cutrufello NJ, Ianus VD, Rowley JA. Opioids and sleep. Curr Opin Pulm Med. 2020;26(6):634-641.*
- *Dempsey JA. Central sleep apnea: misunderstood and mistreated! F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-981.*
- *Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest. 2007;131(2):595-607.*
- *Haruki N, Floras JS. Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure - A Therapeutic Dilemma. Circ J. 2017;81(7):903-912.*
- *Javaheri S. Central sleep apnea. Clin Chest Med. 2010;31(2):235-248.*
- *Luo YM, Tang J, Jolley C, ete al. Distinguishing obstructive from central sleep apnea events: diaphragm electromyogram and esophageal pressure compared. Chest. 2009;135(5):1133-1141.*
- *Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? Respir Care. 2010;55(9):1168-1178.*
- *Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis. 1992;146(5 Pt 1):1235-1239.*
- *McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. Paediatr Respir Rev. 2019;30:49-57.*
- *Naughton MT. Periodic breathing: Fine tuning the phenotype. Respirology. 2020 Mar;25(3):240-241.*
- *Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Topfer V. Horstkotte, Sleep-disordered breathing in patientswith symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients, Eur J Heart Fail. 2007;9:251-257.*
- *Perger E, Lyons OD, Inami T, et al.; ADVENT-HF Investigators; ADVENT-HF Trial Executive Committee:; ADVENT-HF Steering Committee:; ADVENT-HF Data and Safety Monitoring Committee:; ADVENT-HF Event Adjudication Committee:; ADVENT-HF Investigators:. Predictors of 1-year compliance with adaptive servoventilation in patients with heart failure and sleep disordered breathing: preliminary data from the ADVENT-HF trial. Eur Respir J. 2019;53(2):1801626.*
- *Ralls F, Cutchen L. Respiratory and sleep-related complications of multiple system atrophy. Curr Opin Pulm Med. 2020;26(6):615-622.*
- *Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394.*
- *Schmickl CN, Landry SA, Orr JE, et al. Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2020;158(6):2632-2645.*
- *Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1101-1106.*
- *Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. J Appl Physiol (1985). 2005;99(5):2036-2044.*
- *Zeineddine S, Badr MS. Treatment-Emergent Central Apnea: Physiologic Mechanisms Informing Clinical Practice. Chest. 2021;159(6):2449-2457.*
- *Zeineddine S, Rowley JA, Chowdhuri S. Oxygen Therapy in Sleep-Disordered Breathing. Chest. 2021;160(2):701-717.*
- *Zhang J, Wang L, Guo HJ, Wang Y, Cao J, Chen BY. Treatment-emergent central sleep apnea: a unique sleep-disordered breathing. Chin Med J (Engl). 2020;133(22):2721-2730.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0020

Uyku İle İlişkili Hipoksemi ve Hipoventilasyon Bozuklukları

Prof. Dr. Oya İtil

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOKSEMİ BOZUKLUĞU

Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğuna neden olan önemli faktörler ventilasyon/perfüzyon bozukluğu, azalmış mikst venöz oksijen miktarı ve yüksek rakımdır. Sıklıkla altta yatan diğer hipoksemi yapan hastalıkların (musküler distrofi, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, vb) genetik geçişi bu bozuklukta önemlidir. Klinik olarak; uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu ya asemptomatik ya da uykuda nefes darlığı, uyku kalitesinde bozulma, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk gibi bulgularla kendini gösterebilir. Uykuda oksijen desatürasyonu devamlı ya da aralıklı olabilir. Eşlik eden hastalıkların klinik bulguları da eklenebilir.

Tanı Kriterleri

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının üçüncü versiyonuna göre (AASM, 2014) erişkinler için aşağıdaki A ve B kriterleri karşılanmalıdır:

A) Arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dakika süreyle ≤ %88 olması

B) Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun olmaması.

Polisomnografi (PSG) tetkikinde:

- Normal uyku mimarisi
- Uyku başlangıcı sonrası sık uyanmalar
- Uyanıklık reaksiyonları (arousal) artışı
- Uyku etkinliğinde azalma görülebilir.

Eşlik eden ek hastalıklar hipokseminin daha da belirginleşmesine neden olabilir ancak obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ya da santral uyku apne sendromu (SUAS) eşlik ettiğinde bir dakikadan kısa süre ile oksijen satürasyonundaki dalgalanmalar tipik testere dişi görünümü oluştururlar. Orak hücreli anemide azalmış oksihemoglobin bağlanma kapasitesi hipoksemi oluşmasına katkı sağlamaktadır. Ağrı krizleri dönemlerinin büyük çoğunluğunda hipoksemi eşlik etmektedir. Obstrüktif ya da parankimal akciğer hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, göğüs duvarı patolojileri ve nöromusküler hastalıklara bağlı hipoksemi durumlarında ise birkaç dakika ya da daha uzun süren hipoksemi görülür. Bu hastaların bazılarında uyku dönemindeki hipoksemiye gündüz hipoksemisi de eşlik edebilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dışındaki eşlik eden hastalıkların seyrinde oksijen tedavisinin etkisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur (AASM, 2014).

UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOVENTİLASYON BOZUKLUKLARI

- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç ya da maddeye bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon
- Tıbbi bozukluğa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon

Uyku ile ilişkili hipoventilasyonla seyreden hastalıkların patogenezinde iki mekanizma rol oynar:

1- Solunum dürtüsünde azalma: Uyku başlangıcını takiben hava yolu mekaniklerinden bağımsız olarak inspiratuar kas dürtüsünde azalma söz konusudur. Uykuda solunumun istemli kontrolü ortadan kalkar ve solunumun kontrolü metabolik uyarılarla sağlanır. Aynı zamanda solunum uyarısı için gerekli arteriyel karbondioksit parsiyel basıncının ($PaCO_2$) eşik değerinin artması da hipoventilasyona katkıda bulunur. Uykuda hipoventilasyondan sıklıkla tidal hacmin azalması ve tidal hacimdeki dalgalanmalar sorumludur. Hipoventilasyon nedeniyle $PaCO_2$'de 3-7 mmHg yükselme ile oksijen parsiyel basıncında (PaO_2) 3,5-9,4 mmHg ve oksijen satürasyonunda %2'lik azalma olur. Uykuda uyanıklık ve solunumdan sorumlu alanların inhibisyonu ve retiküler aktive edici sistemin etkisinin azalması karbondioksit (CO_2) duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır. Uykuda hipoksemi ve hiperkapniye solunumsal yanıt hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uyku döneminde daha belirgin olmak üzere azalır. Birçok faktör apne eşiği ile uykuya geçiş dönemindeki $PaCO_2$ arasındaki farkı azaltır. Bu durum solunumsal düzensizliğe neden olur. Apne eşiği ile normal solunum arasında kalan bölgede $PaCO_2$'ye solunumsal yanıtın artması için hipoksemi ve vasküler dolgunluk gibi bazı faktörlerin olması gerekmektedir.

2- Solunum mekaniklerinde bozulma: Uykuda değişen solunum mekanikleri nedeniyle özellikle obstrüktif hava yolu hastalıkları ve nöromusküler hastalıklarda gaz değişimi daha da kötüleşir. REM uykusunda iskelet kaslarında ve diyafram kası dışındaki yardımcı solunum kaslarında hipotoni gelişir. Bu nedenle solunumun devamı için yardımcı solunum kaslarını kullanan kişilerde gaz değişimi daha da kötüleşir. Yine REM döneminde yardımcı solunum kas tonus kaybı ve göğüs duvarı hareketlerindeki değişiklikten kaynaklanan fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) azalma gözlenir. Bu azalmaya sırtüstü yatış pozisyonu da katkıda bulunur. FRK kapanma kapasitesinin altına düştüğünde, solunuma katılmayan akciğer alanları (şant) oluşur. Bu durum küçük hava yollarındaki daralmaya bağlı kapanma kapasitesinin arttığı obstrüktif akciğer hastalıklarında ve FRK'nin azaldığı obezitede uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğunun temel nedenidir (Casey ve ark., 2007; Demir, 2010). Uyku başladıktan sonra inspiratuar kas enerjisi azalır. Bu durum, üst solunum yolu değişikliklerinden bağımsızdır. Hipoksemi ve hiperkapniye solunumsal yanıt azalır. REM uyku evresinde çok belirgin olan bu durum, özellikle kadınlarda REM olmayan (non-REM, NREM) uyku evresinde değişmeyebilir.

Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Nedir?

Arteriyel kan gazı veya eşdeğer olarak deri yoluyla (*'perkütan'*) veya solunum yoluyla (*'end-tidal'*) $PaCO_2$ ölçümlerine göre,

1. $PaCO_2$'nin en az 10 dakika süreyle 55 mmHg'nın üzerinde seyretmesi veya

2. Uykuda, uyanıklıkta sırtüstü pozisyondakine göre $PaCO_2$ değerinde 10 mmHg ve üzerinde artış olması ve bunun en az 10 dakika süreyle 50 mmHg'nın üzerinde kalmasıdır.

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozukluklarında obstrüktif ve/veya santral apneler ve sıklıkla noktürnal hipoksemi olabilir. Ancak temel mekanizma ventilasyon bozukluğudur. Bu gruptaki bozukluklardan sadece obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) tanısı için gündüz hiperkapni ($PaCO_2$ >45 mmHg) bulunması şarttır. Diğer bozukluklarda da gündüz hiperkapnisi olabilir ama tanı için şart değildir. Uyku sırasında $PaCO_2$'nin >55 mmHg olması veya uyanıklıktaki düzeylere göre orantısız bir şekilde artmasıdır. Uyku esnasında, uyanıkken sırtüstü pozisyonda bakılan $PaCO_2$ değerine göre ≥10 mmHg artış görülür. Kalıcı oksijen desatürasyonu, hipoventilasyon demek için yeterli değildir. Uyandıktan hemen sonra saptanan $PaCO_2$yüksekliği uykuda hipoventilasyonu düşündürür.

Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Nasıl Ölçülür?

1- *'Perkütan'* CO_2 ölçümü: Damar yatağından cilde geçiş gösteren oksijen ve karbondioksit, cilt yüzeyinden sensör (zar) ile ölçülür. Cilt ısıtılarak hiperperfüzyon sağlanır, ısı ile genişleyen kapillerden CO_2 ve O_2'nin sensöre geçişi artar ve elektrokimyasal olarak CO_2 parsiyel basıncı ölçülür.

2- *'End-tidal'* CO_2 ölçümü: CO_2 parsiyel basıncının, solunum sırasında hava yolundan ölçülmesine kapnografi denir. *'End-tidal'* CO_2 ($ETCO_2$), solunan havadaki karbondioksit konsantrasyonunun ekspiryum sonunda en yoğun olduğu anda ölçülen miktarıdır. Rakamsal ölçümlerde CO_2 parsiyel basıncı mmHg olarak değer alır (Karasulu, 2015; Oktay, 2018).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Obezite hipoventilasyon sendromu obez bir kişide diğer nedenlere bağlı olmayan, gündüz alveoler hipoventilasyonla ilişkili bir sendrom olarak tanımlanır (Mokhlesi, 2010; AASM, 2014; Randerath ve ark., 2017). Artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bunun için erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Tanı Kriterleri

Erişkinler için aşağıdaki A-C kriterleri karşılanmalıdır (AASM, 2014):

A) Uyanıklıkta arteriyel, *'perkütan'* veya *'end-tidal'* CO_2 ile ölçülen hipoventilasyon varlığı ($PaCO_2$ >45 mmHg)

B) Obezite (BKİ >30 kg/m^2)

C) Hipoventilasyon birincil olarak diğer tıbbi hastalık, ilaç veya madde kullanımı ya da diğer hipoventilasyon sendromları ile ilişkili değildir.

Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü obezitedir (beden kitle indeksi [BKİ] >30 kg/m^2). Özellikle ileri derecede morbid obezlerde (BKİ >50 kg/m^2) prevalansı %50'lere çıkmaktadır. Ancak tüm obezlerde OHS gelişmez. Obez olgulardaki risk faktörleri iyi tanımlanmamış olmakla birlikte şunlardır:

1. Bel/ kalça oranında anlamlı artış (santral obezite)
2. Obeziteye bağlı akciğer fonksiyonlarında azalma
3. İnspiratuar kas gücünde azalma
4. Ağır OUAS (ör., AHİ >50/saat) varlığı (Basoglu ve Tasbakan, 2014; Piper ve Grunstein, 2011).

OUAS'dan farklı olarak erkek cinsiyet bir risk faktörü değildir (Castro-Añón ve ark., 2015; BaHammam, 2015).

Klinik Bulgular

Genellikle 50-60 yaşlarında görülür. Klinik bulgular özgün olmayıp, obezitenin belirtileri vardır. Hastaların %90'ında OUAS veya OHS ile ilişkili komplikasyonlar (ör., pulmoner hipertansiyon) vardır. Obez ve uykuludurlar. OUAS eşlik ediyorsa gürültülü horlama, gündüz uykululuk, uykuda tıkanmalar, yorgunluk, konsantrasyon ve hafıza bozukluğu, küçük bir orofarenks ve kalın bir boyun vardır (Mokhlesi, 2010; Olson ve Zwillich, 2005). OUAS dışında uykuda hipoventilasyonun eşlik ettiği %10 olguda benzer bulgular görülmekle birlikte uyku sırasındaki tanıklı apneler nadirdir (Mokhlesi, 2010; BaHammam, 2015). OHS'li hastaların çoğu geç dönemde başvururlar ve son dönem hastalık bulguları vardır. Bu bulgular, ciddi hipoksemik/ hiperkapnik solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Birçok hastada kronik stabil semptomlar veya kronik hiperkapnik solunum yetmezliği varken, hastaların 1/3'ünde kronik zeminde akut solunum yetmezliği gelişerek hastaneye yatış gerektirir (Kessler ve ark., 2001; Borel ve ark., 2013; Olson ve Zwillich, 2005; Pérez de Llano ve ark., 2005). Kadınların erkeklere göre daha geç başvurduğu ve bu tablonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Carrillo ve ark., 2012). Bu tür hastalar sıklıkla solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon belirtisi olmamasına rağmen, astım ve KOAH gibi yanlış tanılar alırlar (Marik ve Desai, 2013). Gündüz hipoksemisi ve gece boyu oksimetrede anlamlı ve sürekli azalmalar (ör., periferik oksijen satürasyonun <%80 olması) tek başına OUAS veya obezitede nadir görülen özelliklerdir (Bingol ve ark., 2015). Pulmoner hipertansiyonla ilişkili sağ kalp yetmezliği (efor dipnesi, artmış juguler venöz basınç, hepatomegali ve ayaklarda ödem) ve daha nadiren polisitemiye bağlı pletorik yüz görülür.

Laboratuvar Testler

OHS'de şu bulgular görülebilir:

1- Artmış serum bikarbonat değeri (venöz ve/veya arteriyel) (HCO_3 >27 mmol/L): Hemen tüm hastalarda görülür ve kronik hiperkapninin bir göstergesidir. Ancak özgün olmayan bir bulgudur. Dehidratasyona ve ilaçlara bağlı da yükselebilir. Ayrıca diğer durumlarda da (laktik asidoz, kronik hipoventilasyon gibi) bikarbonat düzeyi azalabileceğinden %100 hassas değildir.

2- Hiperkapni ($PaCO_2$ >45 mmHg): Uyanıklıkta ve oda havasında arter kan gazında hiperkapni vardır. Hastaların çoğunda kronik hiperkapni mevcutken, 1/3'ünde kronik zeminde akut solunum yetmezliği gelişir (Pérez de Llano ve ark., 2005; Priou ve ark., 2010). $PaCO_2$ <45 mmHg olan obez bir kişide metabolik alkaloza neden olabilecek başka bir neden yoksa artmış bikarbonat (>27 mmol/L) veya baz fazlası (>3 mmol/L) OHS'nin erken bir göstergesi olabilir (Hart ve ark., 2014).

3- Hipoksemi (PaO2 <70 mmHg): Hipoksemi genellikle mevcuttur. Hesaplanan alveoler-arteriyel (A-a) oksijen değişimi (gradient) klasik olarak normaldir, bununla birlikte ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu veya parankimal veya vasküler akciğer hastalığının olduğu durumlarda hafif bir artış olabilir (Littleton, 2012). Ciddi noktürnal oksijen desatürasyonu da sıktır (ör., periferik oksijen satürasyonu <%80).

4- Polisitemi: Tekrarlayan hipoventilasyona veya OUAS ile ilişkili hipoksemiye bağlı polisitemi nadirdir, ancak geç bir bulgu olarak ortaya çıkabilir.

5- Solunum fonksiyon testleri (SFT): Ökapnik obez hastalara göre OHS'li obez hastalarda restriktif bozukluk daha sık olmakla birlikte bu bulgu özgün değildir ve normal SFT tanıyı dışlamaz. Genellikle hipoventilasyonun altta yatan nedenini dışlamada ya–

rarlıdır. Özellikle daha yüksek BKİ (ör., BKI >50 kg/m^2) daha fazla hem zorlu vital kapasite (forced vital capacity, FVC) hem de birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (forced expiratory volume-1, FEV1) azalmıştır, buna karşın FEV1/FVC oranı korunmuştur (Piper, 2011) . Daha sık olarak da fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuar rezerv hacimde de azalma vardır. FVC değerleri OUAS'lı hastalara göre daha düşük bulunmuş, ancak eşik değer tanımlanamamıştır (Basoglu ve Tasbakan, 2014).

Görüntüleme ve Kardiyak İncelemeler

OHS'de, akciğer grafisindeki tipik bulgular obez karna bağlı her iki hemidiyaframda yükselme ve sağ ventriküler hipertrofiye bağlı kardiyomegalidir. Elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografide de (EKO) görülebilir (Castro-Añón ve ark., 2012).

Tanısal yaklaşım

Obez bir olguda alveoler hipoventilasyona yol açan diğer nedenlerin olmaması koşulu ile uyanıklık (sıklıkla gündüz) hipoventilasyonunun saptanması ile tanı konur. OHS kuşkulu hastaların değerlendirilmesinde sürekli noktürnal karbondioksit monitörizasyonu ile polisomnografi tanıda altın standarttır.

OHS'ye bağlı olduğu düşünülen kronik zeminde akut solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda klinik durumun stabilizasyonu için hemen pozitif basınç tedavisinin başlanması uygundur (Carrillo ve ark., 2012).

Hasta iyileşip stabil hale gelince tanısal değerlendirmeye geçilebilir. Klinik kuşku çok önemlidir. Tipik olarak, BKİ >30 kg/m^2 olan obez hastalarda OUAS şüphesi varsa ya da bilinen özellikle ağır OUAS'ı varsa (ör., AHİ >60/saat) tanısal incelemelere başvurulur. Yine OUAS'ı olan ya da olmayan obez kişilerde aşağıdaki klinik özellikler varsa tanısal işlemlere başvurulur:

1. Açıklanamayan oda havası uyanıklık periferik oksijen satürasyonunun ≤%94 olması veya gece boyu oksijen satürasyonunun <%80 olması

2. Açıklanamayan efor dispnesi

3. Pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması (ör., juguler venöz basınç artışı, hepatomegali ve ayaklarda ödem)

4. Polisiteminin göstergesi olabilecek pletorik yüz

5. Venöz kan örneğinde bikarbonatın yüksek olması.

Eşlik Eden Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluğunun Tanımlanması

İdeali, OUAS'ı ya da diğer uykuda solunum bozukluklarından birinin tanısı yokken tüm OHS'li hastalarda PSG yapmaktır. Ancak, maliyet, obezite derecesi ve OUAS'ı veya uykuda hipoventilasyon olasılığı hangi uyku testinin seçileceğini belirler. Morbid obezite (BKİ ≥40 kg/m^2), uykuda hipoventilasyon olasılığının yüksek olması, kalp yetmezliği ve belirgin gündüz ya da noktürnal hipoksemi durumlarında PSG önerilir. Evde uyku apne testi (home sleep apnea testing, HSAT) OHS tanısında uygun değildir. Komplike olmayan, yüksek olasılıklı obstrüktif uyku apne sendromu olgularında tercih edilir. HSAT, uyku ile ilişkili hipoventilasyonu saptayamaz, bu olgularda sürekli noktürnal CO_2 monitörizasyonu ile birlikte PSG gerekir. OHS tanısı için PSG ya da HSAT gerekmese de, bu testler eşlik eden OUAS'ı olan %90 hastayı, tek başına uyku ile ilişkili hipoventilasyonu olan %10 hastadan ayırt eder (Kessler ve ark., 2001; Olson ve Zwillich, 2005). OHS hastalarında ökapnik OUAS'lı hastalara göre AHİ daha yüksek olsa da gruplar arası ayrım yapamaz. Bununla beraber, OHS'li hastalarda ağır OUAS (ör., AHİ >50/saat) daha fazladır. Genellikle yalnız OUAS olanlara göre uykuda daha derin oksijen desatürasyonları vardır, uykunun büyük kısmında oksijen satürasyonu %90'ın altındadır (Macavei ve ark., 2013).

Ayırıcı Tanı

OHS semptomları en sık OUAS ile karışır. Solunumsal hiperkapni ve alveoler hipoventilasyonun sık görülen nedenleri öykü, muayene, solunum fonksiyon testleri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile tipik olarak ayırt edilebilir. Sigara öyküsü, obstrüktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu, amfizeme ait görüntüleme bulguları olanlarda KOAH tanısı konabilir. Radyolojik olarak parankimal anormalliği ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu olanlarda interstisyel akciğer hastalıkları düşünülebilir. Nöromusküler bozukluklar öykü (ör., zayıf öksürük), muayenede güçsüzlük ve solunum fonksiyon testinde restriktif bozukluk ve kas güçsüzlüğü ile kendisini gösterir. Akciğer grafisinde yükselmiş hemidiyafram, diyafram paralizisini işaret edebilir. Göğüs duvarı bozuklukları (kifoskolyoz gibi) klinik muayenede ya da radyolojik olarak fark edilirler. Hipotiroidi tipik olarak laboratuvar testinde ortaya çıkar. Kronik sedatif kullanımı öyküden anlaşılabilir ya da toksikolojik testlerde bulunur.

Komplikasyonlar

Obezite hipoventilasyon sendromu olan tüm hastalarda sık görülen komplikasyonlar araştırılmalıdır. Bunların çoğu tek başına obezitede de görülebilir (Jennum ve ark., 2013). Sık görülen komplikasyonlar şu şekildedir:

1. Hafif-orta pulmoner hipertansiyon (PH) – OHS'li hastaların 2/3'ünde PH gelişir. Tanı esnasında EKG ve ekokardiyografi çekilmesi PH'nin değerlendirilmesinde önem taşır.

2. Kardiyovasküler ve metabolik eşlik eden hastalıklar – Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve insülin direnci gibi durumlar ökapnik obeziteye göre OHS'li olgularda daha sık görülür ve OHS tanısından üç yıl ve daha önce mevcut olabilir (Basoglu ve Tasbakan, 2014). Tanı esnasında açlık plazma glikozu, trigliserit, kolesterol düzeyleri de bakılır.

Tedavi

İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) uygulanması ile birlikte kilo verme ilk seçilecek tedavilerdir.

Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu

Konjenital, ağır bir santral hipoventilasyon sendromudur, *PHOX2B* (*paired mesoderm homeobox protein 2B*) gen mutasyonları ile ilişkilidir. Solunumun otomatik kontrolü bozulur. Kesin prevalansı bilinmemekle beraber dünyada 160-180 çocuk olduğu bildirilmiştir. Monozigot ikizlerde daha sıktır. Pek çok uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun aksine, bu hastalıkta NREM-3 uyku evresinde REM uyku evresine göre derin hipoventilasyon görülür. Bu evrede solunum kontrolü otomatik veya homeostatik kontrol altındadır. Ventilasyon REM uyku evresinde daha az etkilenmiştir. Bu evrede solunum için kısmi bir kortikal uyarılma mevcuttur. Hipoventilasyon solunum sayısından ziyade tidal hacim düşüklüğü ile ilişkilidir. Bu hastalar hipoksi ve hiperkapniye normal solunumsal yanıt veremezler. Hiperkapniye uyanıklık reaksiyonları yanıtı verebilirler. Doğumdan birkaç saat sonra entübasyon gerekir, mekanik ventilasyon (MV) uygulanır ve MV'den ayrılması imkânsız hale gelir. Arka-ön (posterior-anterior, PA) akciğer grafisi normaldir. Bazı olgularda ise araştırılmadıkça hipoksemi ve hiperkapni fark edilemez. Özellikle uykuda spontane solunumun kaybı ya da zayıflığı, anormal pupiller (%70), ışığa anormal yanıt, strabismus, göz kuruluğu olabilir. Asit reflüye veya azalmış barsak hareketliliğine bağlı beslenme güçlüğü, %20'sinde Hirschsprung hastalığı

gelişebilir. Uykuda solunumun kalıcı kötüleşmesi görülür. Yaşamın ilk yılında başlayan semptomlar tipiktir. Tanıda önemli olan çocuğun ilk saatlerdeki yakın gözlemidir. Şiddetli olguları siyanozu ile tanımak olanaklı iken daha hafif olguları saptamak zordur. Kan gazlarında artan $PaCO_2$ tanı koydurucudur. Fizyolojik bozukluklar zaman içinde düzelmez.

Tanı Kriterleri

A ve B kriterleri karşılanmalıdır (AASM, 2014):

A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon vardır

B) *PHOX2B* gen mutasyonu vardır.

Hastada perinatal başlangıçlı uykuda yüzeysel solunum, siyanoz ve apne görülebilir. Şiddetli etkilenen hastalarda hipoksi sonucu pulmoner hipertansiyon ve *'kor pulmonale'* bulunabilir. Hipoventilasyon uykuda uyanıklığa göre daha da belirgindir. Hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıt azalmış veya kaybolmuştur. Uykuda PSG izlemi ağırlıklı olarak apne olmadan şiddetli hiperkapni ($PaCO_2$ >60 mmHg) ve hipoksi gösterir. Bu durum, başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamıyor olmalıdır.

Tedavi edilmezse, *'kor pulmonale'* ya da hipoventilasyon ve apnelere bağlı olarak ölümle sonuçlanır. PSG'de uykuda düşük oksijen satürasyonu, artan $PaCO_2$ veya *'end-tidal'* CO_2 düzeyleri izlenir.

Hipotalamik Fonksiyon Bozukluğu ile Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon

Literatürde 11 olgu bildirilmiş olup, familyal değildir. İki ile altı yaş arasında görülür. Eşlik eden ganglionöroma, ganglionöroblastoma olabilir. Fötal dönemde nöral krest hücrelerinin anormal gelişimi veya migrasyonu sonucu gelişir. Santral sinir sistemi, histolojik olarak normaldir. Hipotalamik fonksiyon bozukluğu, hiperfaji, hipersomnolans, ısı kontrol bozukluğu, duygu durum bozukluğu, endokrinopatiler görülebilir.

Tanı Kriterleri

A-E kriterleri karşılanmalıdır:

A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon vardır

B) Yaşamın ilk yıllarında semptom yoktur

C) Hastada aşağıdakilerden en az ikisi bulunur:

1. Obezite
2. Hipotalamik kökenli endokrin anormallikler
3. Ciddi duygu durum veya davranış bozuklukları
4. Nöral kökenli tümör

D) *PHOX2B* gen mutasyonu yoktur

E) Başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamıyor olmalıdır.

İdiopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon

Nörolojik bir hastalık, solunum kas güçsüzlüğü veya mekanik solunum kaçağı olmadan kronik hiperkapni ve hipoksemi ile karakterize nedeni bilinmeyen bir bozukluktur. Birincil alveoler hipoventilasyonun, metabolik solunum kontrol sistemini oluşturan medüller nöronal ağların veya kemoreseptörlerin yetersizliği sonucu geliştiği düşünülmektedir. Solunum kontrolü ile ilgili bir hastalıktır. Yirmi ile 50 yaş arası erkeklerde sıktır. Nadiren familyal olgular bildirilmiştir. Olguların çoğunda semptomların başlangıcı sinsidir. Tipik olarak hastalarda solunumsal semptomlar yoktur. Dispne nadirdir. Letarji, yorgunluk, gündüz uykululuk, parçalanmış uyku, sabah başağrısı, siyanoz, ikincil polisitemi, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği, juguler venöz basınç artışı, hepatomegali ve periferik ödem gelişebilir. Sık santral hipopne veya apne epizotları takiben uyanıklık reaksiyonları veya uyanıklıkla birlikte solunumda bozulma görülür. Uyanıklıkta ritmik solunum yaparlar, ancak solunumsal nöronlardaki beyin sapı retiküler aktivasyonun uyarıcı etkisi nedeniyle solunum düzeyi normalden düşüktür. Uykuda solunum kritik olarak metabolik solunum kontrol sistemine bağlıdır. Yani, bu hastalar uykuda ritmik solunumu bırakmaya eğilimlidir. Uyanıklıkta PaO_2 normal olabilir. Sıklıkla, konvansiyonel dozlarda anestezi veya sedasyon sonrası hastada ciddi solunum depresyonu geliştiğinde tanıdan kuşkulanılır. Solunum kas güçsüzlüğü veya mekanik solunum kaçağı yokluğunda hiperkapni, hipoksemi ve kronik solunumsal asidoz görülür. $PaCO_2$ düzeylerinin 50-70 mmHg, PaO_2düzeylerinin ise 40-50 mmHg olmasına karşın semptomlar nispeten hafiftir. Hastalar tipik olarak istemli olarak hiperventilasyon yaparlar ve $PaCO_2$'yi normal, hatta hipokapnik düzeylere indirirler. Akciğer hacimleri ve hava akım hızları, en yüksek istemli solunum ve en yüksek inspiratuar ve ekspiratuar hava yolu basınçları normaldir.

Tanı Kriterleri

A ve B kriterleri karşılanmalıdır (AASM, 2014):

A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon vardır

B) Hipoventilasyon birincil olarak diğer tıbbi hastalık, ilaç veya madde kullanımı ya da diğer hipoventilasyon sendromları ile ilişkili değildir.

On saniyeden uzun süren yüzeysel solunum ile ilişkili arteriyel oksijen desatürasyonu ve uyku bölünmesi veya bradi-taşikardi nedeniyle sık sık uyanıklık reaksiyonları epizotlarının PSG ile monitörize edilmesi gereklidir. Bu tanı için semptomlar şart olmamasına rağmen, hastalar sıklıkla gündüz aşırı uyuklama, sık uyanıklık reaksiyonları ve uykudan uyanma veya uykusuzluktan şikâyet ederler. Solunumu etkileyen birincil akciğer hastalığı, iskelet malformasyonu veya periferik nöromusküler bozukluk olmamalıdır. Başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamıyor olmalıdır.

İlaç ya da Maddeye Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon

Tanı Kriterleri

A-C kriterleri karşılanmalıdır (AASM, 2014):

A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon vardır

B) Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun birincil nedeni solunumu ve/veya solunumsal dürtüyü inhibe eden ilaç veya maddedir

C) Hipoventilasyon birincil olarak akciğer parankim veya hava yolu hastalığına, pulmoner vasküler patolojiye, göğüs duvarı bozukluğuna, nörolojik bozukluğa, kas güçsüzlüğüne, OHS'ye veya bilinen konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromuna bağlı değildir.

Solunumu baskılayan ya da solunum kas mekaniğini bozan ilaçlar, uzun etkili narkotikler, anestezikler, sedatifler ve kas gevşeticilerdir.

Tıbbi Bozukluğa Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon

Tanı Kriterleri

A-C kriterleri karşılanmalıdır (AASM, 2014):

A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon vardır

B) Hipoventilasyonun birincil nedeni akciğer parankim veya hava yolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı bozukluğu, nörolojik bozukluk veya kas güçsüzlüğüdür.

C) Hipoventilasyon birincil olarak OHS, ilaç veya bilinen konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromuna bağlı değildir.

Kistik fibrozis, interstisyel pnömoniler, hipersensitivite pnömonitisi, pulmoner hipertansiyon, hemoglobinopatiler (noktürnal hipoksemiye bağlı ağrılı krizler) bu tıbbi durumların başlıcalarıdır.

PSG'de uyku etkinliğinde azalma, sık uyanmalar, daha düşük ortalama oksijen satürasyonu (SaO_2) görülür. Uyku kalitesi bozulur.

KOAH gibi alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi durumlarında tanı kriterleri şu şekildedir:

1. FEV1/FVC <%70 (birincil hipoksemi nedeni) olmalıdır

2. PSG ya da uykuda arter kan gazı analizi aşağıdakilerden en az birini göstermelidir:

   1. Uykuda $\geq$5 dk SaO_2 <%90 ve en düşük %85 olmalıdır
   2. Total uyku süresinin >%30'unda SaO_2 <%90 olmalıdır
   3. Uyanıklığa göre uykuda $PaCO_2$ anormal ya da uyumsuz olarak artmış olmalıdır

3. Bu durum, diğer uyku ile ilişkili, tıbbi ya da nörolojik hastalıklar ile açıklanamıyor olmalıdır.

Nöromusküler hastalık ve göğüs deformitesi olan olgular için:

1. Gündüz başağrısı olan, uykululuk tanımlayan, gece tanıklı apne, siyanoz tanımlanan olgularda
2. $PaCO_2$ >45 mmHg
3. FVC <%50
4. En yüksek inspiratuar ağız basıncı (maximal inspiratory mouth pressure, PImax) normalin %25'inden az ve
5. *'Kor pulmonale'* olanlarda PSG yapılmalıdır.

Tanı

Polisomnografide uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulguları mevcuttur. Uykuda apne ve hipopne ile açıklanamayan devamlı oksijen desatürasyonu görülmesi yaygındır, fakat uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanısı için yetersizdir. Hipoksemi ile ilişki aralıklı uyanıklık reaksiyonları gözlenebilir. Uyku başlangıç latansında uzama, uyku etkinliğinde azalma, NREM-3 ve REM uykusunda azalma gözlenir. Obstrüktif ve santral apneler olduğunda uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu ve uyku bozukluğu daha da belirginleşir. Gündüz arteriyel kan gazında hiperkapni ve hipoksemi görülebileceği gibi normal de saptanabilir. Kronik hipoksiye ikincil polisitemi gelişebilir. EKG, radyoloji ve EKO'da pulmoner hipertansiyon bulguları gözlenebilir. Nöromusküler zayıflık ve göğüs duvarı hastalıklarında restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu gözlenir.

Tedavi

Nöromusküler hastalıkların hafif klinik tablolarında sadece oksijen desteği yeterli olurken bazı vakalarda da uyku ile ilişkili bozuklukları düzeltmek nedeniyle gece invaziv olmayan mekanik ventilasyon (non-invasive mechanical ventilation, NİMV) desteği gerekebilir. Klinik duruma göre gün boyu gelişen kas yorgunluğunu iyileştirmek amaçlıda gündüz de NİMV desteği gerekebilir. Bu hastalarda NİMV tedavisine oksijen ilavesi sadece oksijen tedavisine nazaran yaşam süresini uzatır. KOAH'lı hastalarda uykuda oksijen tedavisi dikkatli titre edilerek verildiğinde hiperkarbi yan etkisi tolere edilebilir. NİMV tedavisi seçilmiş vakalarda özellikle solunum yetmezliği ile seyreden akut atak döneminde ve eşlik eden OUAS varsa oldukça etkilidir (Katz ve ark., 2000).

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *BaHammam AS. Prevalence, clinical characteristics, and predictors of obesity hypoventilation syndrome in a large sample of Saudi patients with obstructive sleep apnea. Saudi Med J. 2015;36:181.*
- *Basoglu OK, Tasbakan MS. Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. Clin Respir J. 2014;8:167.*
- *Bingol Z, Pıhtılı A, Cagatay P, et al. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. Respir Care. 2015;60:666.*
- *Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation. PLoS One. 2013;8:e52006.*
- *Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:1279.*
- *Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-Related Hypoventilation/Hypoxemic Syndromes. Chest. 2007;131:1936-1948.*
- *Castro-Añón O, Golpe R, Pérez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Respirology. 2012;17:1269.*
- *Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. PLoS One. 2015;10:e0117808.*
- *Demir A. Uykuda Solunum Fizyolojisi. In: Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2010;7:45-48.*
- *Hart N, Mandal S, Manuel A, et al. Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? Thorax. 2014;69:83.*
- *Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity prior to a diagnosis of sleep-disordered breathing: a controlled national study. J Clin Sleep Med. 2013;9:103.*
- *Karasulu L. Uykuyla ilişkili hipoventilasyon sendromları ve hipoksemi bozukluğu. In: Uykuda Solunum Bozuklukları. İtil O, Köktürk O, Ardıç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H (eds). Türk Toraks Derneği Kitapları, Ekim, 2015;436-452.*
- *Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome Pediatr Pulmonol. 2000;29:62-68.*
- *Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. Chest. 2001;120:369.*
- *Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. Respirology. 2012;17:43.*
- *Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. J Clin Sleep Med. 2013;9:879.*
- *Marik PE, Desai H. Characteristics of patients with the "malignant obesity hypoventilation syndrome" admitted to an ICU. J Intensive Care Med. 2013;28:124.*
- *Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. Respir Care. 2010;55:1347.*
- *Oktay BA. Uyku tıbbı merkezinde CO_2 monitorizasyonu ve kullanım alanları. J Turk Sleep Med. 2018;5:69.*
- *Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med. 2005;118:948.*

- *Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Chest. 2005;128:587.*
- *Piper AJ. Obesity hypoventilation syndrome--the big and the breathless. Sleep Med Rev. 2011;15:79.*
- *Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:292.*
- *Priou P, Hamel JF, Person C, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. Chest. 2010;138:84.*
- *Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J. 2017;49.*

BÖLÜM 21
Uyku Bozuklukları

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0021

Uyku İle İlişkili Solunum Bozukluklarında İzole Semptom ve Normal Varyantlar

Uzm. Dr. Figen Hanağası

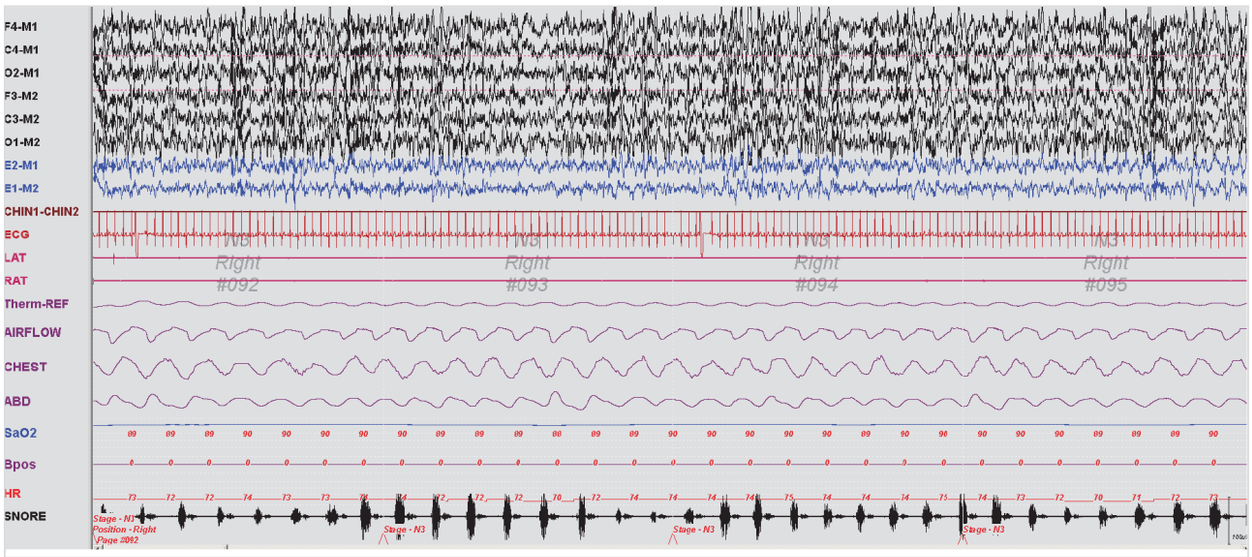
Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku sırasında gelişen anormal solunum olayları ile karakterize hastalıklardır. Bu grupta sayılan hastalıkların bir kısmına, hastalar uyanıkken de solunum bozukluğu ile ilgili bulgular eşlik etmektedir. "Obstrüktif uyku apne sendromu", "Santral uyku apne sendromu", "Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları" ve "Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu" olarak dört ana grupta sınıflandırılır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) yaptığı Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının ikinci versiyonunda (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2) horlama henüz sınıflandırılmamıştı ve katatreni de parasomni grubunda kabul edilmekteydi. Ancak AASM, 2014 yılında üçüncü versiyonu ICSD-3 olarak güncellediği yeni sınıflamaya göre uyku ile ilişkili solunum bozukluğu grubuna geçen katatreni ve horlama, hastalık olarak kabul edilememekte, "İzole semptomlar ve normal varyantlar" başlığı altında toplanmaktadır. Bu bölümde horlama ve katatreni hakkında detaylı bilgi verilecektir.

HORLAMA

Horlama, genellikle inspirasyon sırasında üst hava yollarındaki yumuşak dokularda daralama sonucu, havanın dirençle geçerken oluşturduğu titreşime ait sestir (Şekil 1). Erişkin toplumda 60 yaş üstü bireylerin yaklaşık yarısının horladığı tahmin edilmektedir (Yaremchuk, 2020). Anormal solunum olayı eşlik etmeden ortaya çıkarsa; birincil (primer) horlama, davranışsal (habitüel) horlama ya da basit horlama olarak adlandırılır (AASM, 2014).



Şekil 1. Birincil horlama.

Üst hava yollarında anatomik obstrüksiyon ya da konjesyonun olması horlamanın şiddetini arttırır. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) NREM-3 (derin NREM) ve REM uyku dönemlerinde horlama daha şiddetlidir. Yapılan bir çalışmada dijital ses ölçümü ile horlama; hafif (40-50 dB), orta (50-60 dB) ve şiddetli (>60 dB) olarak sınıflandırılmış ve horlama yoğunluğu ile obstrüktif uyku apne sendromunun şiddeti arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (Maimon ve ark., 2010). Horlamanın şiddeti apneik hastalarda, birincil horlamaya göre daha yüksek bulunmuş ve erkeklerin kadınlara göre belirgin olarak daha gürültülü horladıkları saptanmıştır (Yaremchuk, 2020).

Genellikle erkeklerde obezite ile bağlantılı olarak horlamanın görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Ayrıca alkol, sigara veya narkotik ilaçların kullanımı ile üst hava yolu kas tonusunda azalma sonucu da horlama ortaya çıkar ya da artar. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülse de gebelik döneminde horlama, yukarıda belirtilen sebeplerden ötürü kadınlarda artış gösterebilir. Horlamanın sadece sesten ibaret olmadığı, dokularda yarattığı titreşim sonucu yumuşak damakta gelişen morfolojik değişiklikler ile nöropatik bulgulara yol açarak obstrüktif uyku apne sendromu gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır (Sunnergren ve ark., 2011). Bu nedenle uvula uzaması ya da yumuşak damak gevşemesinin, obstrüktif uyku apne sendromunun sebebinden ziyade, horlamanın sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Çocuklardaki horlama nedenleri arasında, bademcik büyümesi ve adenoid vejetasyon sayılmaktadır. Ancak çocuklarda birincil horlama görüldükten bir süre sonra obstrüktif uyku apne sendromunun gelişebileceği akılda tutulmalıdır (Perez ve ark., 2008). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada birincil horlaması

olan çocuklarda istatistiksel olarak uyku iğciklerinde belirgin azalma saptanmış ve bunun uyku kalitesinde bozulma işareti olabileceği ya da ileride bu çocukları hastalıklara doğru sürükleyebileceği bildirilmiştir (Brockmann ve ark., 2019). Çocuklarda dört gece ve üstünde horlamanın selim olmadığı düşünülmektedir. Eğer eşlik eden hastalık yoksa ve çocuk 30 aylıktan büyükse ek uyku tetkiki yapmaya gerek olmadan adenotonsillektomi yapılmasını öneren çalışmalar vardır (Chawla ve Waters, 2015).

Yapılan bir çalışmada horlamayı; hafif (gecenin <%25'i), orta (gecenin %25-50'si) ve ağır (gecenin >%50'si) olarak sınıflandırmışlar ve ağır horlaması olanlarda noktürnal hipoksiden ve obstrüktif uyku apne sendromundan bağımsız olarak karotis ateroskleroz riskinde artış yaptığını bildirmişlerdir (Lee ve ark., 2008). Ancak diğer bir çalışmada ise horlamanın ateroskleroza etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (Mason ve ark., 2012). Takip eden yıllarda bu konu üzerine araştırmalar başlamış ve sadece gecenin %25'inden fazla horlaması olan kadınlarda intimal kalınlaşmada istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmıştır (Kim ve ark., 2017). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise karotis arter stenozu riskinin horlayanlarda horlamayanlara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Deeb ve ark., 2019).

Diğer bir çalışmada ise aşırı kilolu ya da obez genç erişkinlerde şiddetli horlayan grupta hafif horlayanlara göre karotis intima kalınlığında ve interadventisiyal çapta artış olduğu ve bunların, yaş, cins, ırk, kan basıncı, insülin direnci, kolesterol seviyesi, vücut kitle indeksi özelliklerine göre düzenleme yapıldığında da devam ettiği gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak da şiddetli horlamanın, aşırı kilolu ya da obez kişilerde obstrüktif uyku apne sendromu olmaksızın damarsal yeniden modelleme ile kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceği belirtilmiş ancak daha büyük prospektif kohort çalışmalarının gerekliliği önerilmiştir (Taylor ve ark., 2021).

Tedavi

Horlama ne zaman ve nasıl tedavi edilmelidir sorusunun tek bir cevabı yoktur. Yatak partnerinin rahatsızlık derecesi kişiye göre değişmektedir. Ancak dikkat edilmesi gereken durum, horlaması olan kişilerde eşlik edebilecek anormal solunum olaylarının varlığıdır. Horlama obstrüktif uyku apne sendromunun ana belirtilerinden sayılır. Horlayan hastalarda ayrıca kilo alımı ve yaşlanma ile obstrüktif uyku apne sendromu gelişimi riski de artmaktadır. Gece yatak partnerinin bu durumu ayırt etmesi mümkün olmadığından, kardiyovasküler riski olan ve horlayan hastalarda, eşlik eden başka klinik bulgu (gündüz uykululuk hali ya da uykusuzluk) olmasa da polisomnografi tetkikinin mutlaka yapılması önerilmektedir.

Birincil horlamada konservatif tedavi yaklaşımı olarak yaşam tarzı değişikliği oldukça etkilidir. Kilo verme, alkol alımı varsa tercihen kesilmesi ya da asgari düzeye indirilmesi ilk aşamada denenmesi gereken yöntemlerdir. Horlayanlarda sırtüstü yatışta nazal konjesyon gelişimi ile burundan geçen havanın direnci daha fazla olur. Buna ek olarak sigara içimi de konjesyonu arttıracağı için horlamayı şiddetlendirmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde kullanılan sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi, horlamanın diğer yöntemlerle düzeltilemediği durumlarda invaziv olmayan tedavi olarak düşünülebilir. Ancak birincil horlamada sosyal sağlık güvencesi ile bu cihazlar temin edilememekte, bu da hastaya mali yük getirmektedir.

Pozisyon tedavisi ile yan yatışta horlamanın azaldığı görülmektedir (Nakano ve ark., 2003). Bir derlemede birincil horlaması olan kişilerde pozisyon tedavisi faydalı olsa da obstrüktif uyku apne sendromu olan kişilerde pozisyon tedavisi ile horlamanın önüne geçilemediği görülmüştür (Ravesloot ve ark., 2013).

Kişiye özel olarak yapılmış ağız içi apareylerin de orofarengeal yolu genişleterek direnci azaltmada fayda sağladığı ve horlamada etkili olacağı düşünülmektedir (Yaremchuk, 2020).

Birincil horlamada çalışmalar eksik kalsa da mandibuler ilerletme apareyi tedavisinden faydalanılabilir ancak tükürük artışı, temporomandibuler eklem ağrısı gibi istenmeyen yan etkilerin gelişmesi söz konusu olabilir (De Meyer ve ark., 2021).

Snorplasti enjeksiyonu; Brietzke ve Mair tarafından tanımlanmış ve palatal titreşimi azaltmak için sklerozan ajanlar kullanılarak yumuşak damak sertleştirilmiş ve horlamada belirgin azalma sağlanmıştır (Brietzke ve Mair, 2001).

Lazer ile uvulopalatoplasti; 1980'li yıllarda uvulopalatofaringoplasti ameliyatlarına alternatif olarak çıkmıştır. Ancak ağrılı bir işlem olduğu için ve sonrasında fibroz ve nazofarengeal stenoz gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır (Kamami, 1990).

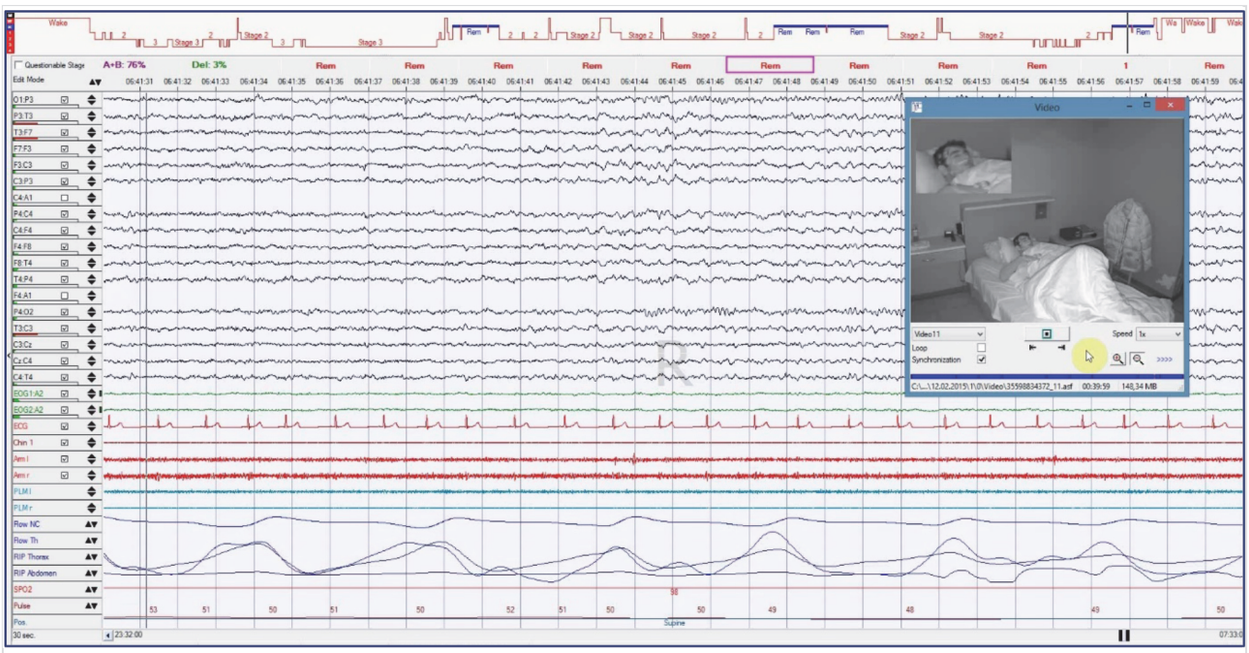
Koter ile palatal sertleştirme operasyonu ise; Mair ve Day tarafından tanımlanmıştır. Damağın orta hattında yara izi (skar) yapılarak gevşeyen ve hareketli olan damağın sertleşmesi sağlanarak horlamanın önüne geçilmesi planlanmıştır. Bu çalışmaya 206 hasta alınmış ve takiplerde başlangıçta başarı oranı %92 iken, 1 yıl sonrasında %77 olarak devam etmiştir (Mair ve Day, 2000).

Palatal radyofrekans ablasyon tedavisi; Powell ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, Back ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede yan etkilerin az olduğu ve kısa vadede horlamada azalma görüldüğü bildirilmiştir (Back ve ark., 2009).

Cerrahi yaklaşım özetlenecek olursa; burundan nefes alma zorlaşmışsa ve hava yolunu daraltan anatomik bozukluk varsa operasyon önerilmektedir. Yumuşak damak ile ilgili olarak kesin anatomik bozukluk saptansa bile kanıt düzeyi düşük olduğu için minimal invaziv yaklaşım yapılması önerilmektedir (Stuck ve Hofauer, 2019).

KATATRENİ

Uyku ile ilişkili inleme olarak da bilinen katatreni, ekspirasyon sırasında ortaya çıkan sestir (Şekil 2). Polisomnografi bulgusu olarak derin inspirasyon sonrasında genellikle 2-49 saniye süren uzamış ekspirasyon ile ortaya çıkan monoton bir inleme sesini takiben kısa ekspirasyonun ardından derin inspirasyon ile sonlanır (Steining ve ark., 2008). Uykuda konuşma ve horlamadan farklı bir durumdur. Bireyler için hastalık sayılmasa da yatak partneri ya da sağlık hizmeti sunucularında rahatsızlığa yol açabilir ve sosyal bir sorun olarak ortaya çıkabilir (Alonso ve ark., 2017).



Şekil 2. REM uyku evresinde ekspirasyonda uzama ile birlikte inleme, katatreni.

Katatreni ekspirasyonda gelişen horlama olarak düşünülmemelidir. Yapılan ses analizlerinde katatrenide harmonik ve monoton bir ses duyulurken horlamada kaotik bir ses ve düzensizlik vardır. Sesin kaynaklandığı anatomik lokalizasyon da bu iki durumu birbirinden ayırmaktadır. Katatreni, ekspirasyon sırasında larenskteki vokal kordlarda oluşan adduksiyon sonucu ortaya çıkarken, horlama üst hava yollarında ve gırtlaktaki dokulardaki daralma sonucu havanın geçerken oluşturduğu vibrasyonun sonucudur (Alonso ve ark., 2017).

Okura ve Muraki'nin yaptığı bir çalışmada katatreninin polisomnografik görüntüsünün santral apneyi andırabileceğini belirtmişler ve böylelikle santral tipte apne olarak yanlış skorlama yapmamak için mutlaka video ve ses kaydının da göz önünde bulundurulmasını önermişlerdir (Okura ve Muraki, 2013) Katatreni genellikle REM uykusu sırasında olmakla birlikte nadiren NREM uykusunda da tanımlanmıştır (Vetrugno ve ark., 2001). Drakatos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada katatreninin %81 oranında REM uykusu sırasında ortaya çıktığı, %85 oranında ise katatreni öncesi veya eş zamanlı olarak uyanma reaksiyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (Drakatos ve ark., 2017).

Görülme sıklığı konusunda kesin bilgi olmasa da Japonya'da Jaar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %0,17 bulunmuş (Jaar ve ark., 1990), Norveç'de ise Overland ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %0,4 olarak saptanmıştır (Overland ve ark., 2012). Gece içinde birden çok kez ve kümeler halinde olabilir. Yapılan araştırmalarda kişinin psikiyatrik durumuyla arada bir bağlantı saptanmamıştır (AASM, 2014).

Tedavi

Katatreni tedavi edilmezse hasta için herhangi bir sağlık riski oluşturmaz. Ancak yatak partneri ve sosyal nedenlerden dolayı katatreninin tedavi gerekliliği doğarsa, CPAP uygulamasının fayda sağladığı görülmüştür. Sürekli pozitif hava yolu basıncı verilmesinin ekspirasyon sırasında vokal kordlarda kapanmanın önüne geçilerek oluşacak inleme sesini engellediği düşünülmektedir (Ott ve ark., 2011).

TEŞEKKÜR

Şekil 2 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uyku ve Bozuklukları Resim Arşivinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Alonso J, Camacho M, Chhetri DK, Guilleminault C, Zaghi S. Catathrenia: (Nocturnal Groaning): A Social Media Survey and State-of-the-Art Review. J Clin Sleep Med. 2017;13(4):613-622.*
- *Back LJ, Hytonen ML, Roine RP, et al. Radiofrequency ablation treatment of soft palate for patients with snoring: a systematic review of effectiveness and adverse effects. Laryngoscope. 2009; 119:1241-1250.*
- *Brietzke SE, Mair EA. Injection snoreplasty: how to treat snoring without all the pain and expense. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124:503-510.*
- *Brockmann PE, Bruni O, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Reduced sleep spindle activity in children with primary snoring. Sleep Med. 2020;65:142-146.*
- *Chawla J, Waters KA. Snoring in children. J Paediatr Child Health. 2015;51(9):847-850.*
- *Deeb R, Smeds MR, Bath J, et al. Snoring and carotid artery disease: A new risk factor emerges. Laryngoscope. 2019;129:265-268.*
- *Drakatos P, Higgins S, Duncan I, et al. Catathrenia, a REM predominant disorder of arousal? Sleep Med. 2017;32:222-226.*
- *De Meyer MMD, Vanderveken OM, Weerdt SD, et al. Use of mandibular advancement devices for the treatment of primary snoring with or without obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. Sleep Med Rev. 2021;56:101407.*
- *Jaar O, Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. What is nocturnal groaning (catathrenia)? - analysis of PSG data. Sleep. 2009;32(Abstract Suppl):A290-A291.*
- *Kamami YV. Laser CO2 for snoring. Preliminary results. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1990;44(4):451-456.*
- *Kim J, Pack AI, Riegel BJ, et al. Objective snoring time and carotid intima-media thickness in non-apneic female snorers. J Sleep Res. 2017;26(2):147-150.*

- *Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. Sleep. 2008;31(9):1207-1213.*
- *Mair EA, Day RH. Cautery-assisted palatal stiffening operation. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(4):547-556.*
- *Mason RH, Mehta Z, Fonseca AC, Stradling JR, Rothwell PM. Snoring and severity of symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: a population-based study, Sleep. 2012;35(8):1147-1151.*
- *Maimon N, J Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? J Clin Sleep Med. 2010;6(5):475-478.*
- *Nakano H, Ikeda T, Hayasi M, Ohshima E, Onizuka A. Effects of body position on snoring in apneic and nonapneic snorers. Sleep. 2003;26(2):169-172.*
- *Okura M, Muraki H. WS1-3. Attended video-audio polysomnographic study about patients with catathrenia (sleep related groaning). Clin Neurophysiol. 2013;124(8):e29.*
- *Ott SR, Hamacher J, Seifert E. Bringing light to the sirens of night: laryngoscopy in catathrenia during sleep. Eur Resp J. 2011;375:1288-1289.*
- *Overland B, Akre H, Berdal H, Skatvedt O. Sleep-related groaning: prevalence and characteristics in a cohort of patients with suspected obstructive sleep apnea. Acta Otolaryngol. 2012;132(1):90-95.*
- *Perez IA, Davidson Ward SL. The snoring child. Pediatr Ann. 2008;37(7):465-470.*
- *Ravesloot MJL, van Maanen JP, Dun L, de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea-a review of the literature. Sleep Breath. 2013;17(1):39-49.*
- *Steinig J, Lanz M, Krugel R, Happe S. Breath holding - A rapid eye movement (REM) sleep parasomnia (catathrenia or expiratory groaning). Sleep Med. 2008;94:455-456.*
- *Stuck BA, Benedikt Hofauer B. Diagnosis and Treatment of Snoring in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(48):817-824.*
- *Sunnergren O, Broström A, Svanborg E. Soft palate sensory neuropathy in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. Laryngoscope. 2011;121(2):451-456.*
- *Taylor C, Kline CE, Rice TB, Duan C, Newman AB, Barinas-Mitchell E. Snoring severity is associated with carotid vascular remodeling in young adults with overweight and obesity. Sleep Health. 2021;7(2):161-167.*
- *Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Vignatelli L, Lugaresi E, Montagna P. Catathrenia (nocturnal groaning): a new type of parasomnia. Neurology. 2001;56:681-683.*
- *Yaremchuk K. Why and When to Treat Snoring. Otolaryngol Clin North Am. 2020;53(3):351-365.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0022

Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavileri

Prof. Dr. Zeynep Zeren Uçar Hoşgör, Uzm. Dr. Özlem Yalnız

İzmir S.B.Ü. Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi (positive airway pressure, PAP) orta ve ağır derecede obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) en önemli tedavi seçeneğidir, aynı zamanda santral uyku apne sendromu (SUAS) ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi bozuklukları olan bireylerde de bu yöntem etkilidir. Bununla birlikte gündüz aşırı uykululuk, bilişsel etkilenim, duygu durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi teşhis edilmiş kalp damar hastalıkları olması durumunda hafif derecede OUAS olan hastalarda da PAP tedavisi endikasyonu vardır (Sullivan ve ark.,1981; Gay ve ark., 2006; Kakkar ve ark., 2007; Patil ve ark., 2019). Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan bütün PAP tekniklerinin hedefi, üst solunum yolunun uykuda açılması ile solunumu ve uyku kalitesini düzenlemektir (Strohl ve ark., 1986).

Geçmişte OUAS tedavisi için trakeotomi tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmekte iken, ilk kez Sullivan ve arkadaşları, 1981 yılında OUAS tedavisinde PAP tedavisini kullanmışlardır. PAP tedavisi ile apne ve hipopnelerin ortadan kaldırılması, solunumun normalleşmesi, gece boyunca yeterli oksihemoglobin satürasyonunun sağlanması, kalp hızı ve kan basıncındaki değişikliklerin azalması, horlama ve gündüz uykululuğunun azalması, hastaların daha dinlenmiş olarak kalkması amaçlanmaktadır. Uyku evrelerinin dağılımı ve süreleri düzelerek uyku mimarisi normalleşir (Lamphere ve ark., 1989; Montserrat ve ark., 2001). PAP tedavisinin kardiyovasküler riski azalttığına (Marin ve ark., 2005), kan şeker düzeyinin kontrolünü kolaylaştırdığına (Naresh ve ark., 2004), trafik kazasını azalttığına (Sassani ve ark., 2004) ve mortaliteyi önlediğine dair birçok yayın bulunmaktadır (Francisco ve ark., 2005).

TEMEL PAP MODLARI

Tablo 1, OUAS tedavisi için kullanımda olan PAP cihazlarının temel modlarını, çalışma prensiplerini ve endikasyonlarını özetlemektedir. Ayrıca, basınç-zaman eğrileri de Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Pozitif hava yolu basınç tedavisi modları.

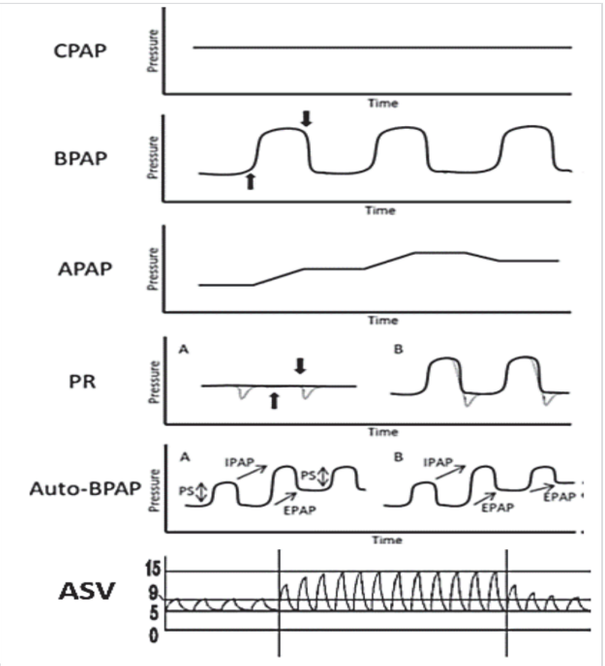
PAP Modu	Çalışma Prensibi	Endikasyonu
CPAP	İnhalasyon ve ekshalasyonda devamlı sabit basınç	OUAS SUAS (bazı hastalar)
APAP (oto-CPAP)	Apne, hipopne, hava yolu vibrasyonunu önleyecek maksimum ve minimum basınçlar arasında çalışır	Basıncı tolere edememe Değişken basınç ihtiyacı (pozisyonel, REM uykusu ile ilişkili OUAS) Oto-titrasyon (optimal CPAP basıncı için)
BPAP(S)	İPAP = inspiratuar PAP EPAP = ekspiratuar PAP PS = İPAP–EPAP	Basıncı tolere edememe Kaçak (CPAP ile) Beraberinde hipoventilasyon veya obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı (OHS, KOAH)
Oto-BPAP	Algoritmaya (cihazdan cihaza değişen) göre $EPAP_{min}$ ve $İPAP_{maks}$arasında İPAP ve EPAP uygular	Basıncı tolere edememe Değişken basınç ihtiyacı
Esnek PAP (C-flex, PR, EPR, APRV)	Erken ekshalasyonda basınç düşer ekshalasyon sonunda ayarlanan basınca döner	Basıncı tolere edememe

CPAP (continuous positive airway pressure): sürekli pozitif hava yolu basıncı; APAP (automatic CPAP): otomatik CPAP, oto-CPAP; REM (rapid eye movements): hızlı göz hareketleri; BPAP (bilevel positive airway pressure) iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı; S: spontane mod; İPAP: inspiratuar pozitif hava yolu basıncı; EPAP: ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı; PS (pressure support): basınç desteği; OHS: obezite hipoventilasyon sendromu; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; C-flex: esnek CPAP; PR (pressure relief): basınç düşüşü; EPR (expiratory pressure relief): ekspiratuar basınç düşüşü; APRV (airway pressure release ventilation): hava yolu basınç düşüşü solunumu.

Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP), komplike olmamış saf OUAS hastalarında ilk seçilecek tedavi yöntemidir. CPAP, inspirasyon-ekspirasyon için ayarlanabilir sabit basınç üretmektedir. Cihaz hastanın ekspiryum ve inspiryumunu algılamaz. Temel olarak CPAP tedavisi üst hava yolunu açar (Sullivan ve ark., 1981), akciğer hacimlerini (fonksiyonel rezidüel kapasiteyi) arttırır, üst hava yolları kaslarının refleks dilatasyonunu ve trakeal gerilmeyi sağlar, ayrıca üst solunum yollarındaki ödemi giderir (Hoffstein ve ark., 1984; Van de Graaff ve ark., 1988). CPAP cihazı 4-20 cmH_2O basınç aralığında ve aynı zamanda ayarlanabilir şekilde üretilmiştir. Basınç titrasyonunda 4 cmH_2O ile başladıktan sonra genellikle maksimum 15 cmH_2O'ya çıkılmaktadır (Kushida ve ark., 2008). Hasta uyumunu arttırmak amacıyla hastanın doğal solunum siklusuna uyum sağlamak amacıyla CPAP cihazlarına bazı özellikler eklenebilmektedir. Bu özellikler hastanın inspiryum-ekspiryum arasında geçiş yapmasını ve ekspiryum yüklenmesinin azalmasını hedefler (Sanders ve ark., 2008). Flex (esnek) ve EPR (expiratory pressure relief, ekspiratuar basınç

düşüşü) özellikleri bunlardan bazılarıdır. Geçmişte yapılan çalışmalar bu özelliklerin genel OUAS gruplarında klasik CPAP karşılaştırması için etkinlik bakımından bir fark rapor etmemiştir, ancak seçilmiş hasta gruplarında uyumu arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (Alohi ve ark., 2005; Bakker ve ark., 2010; Nilius ve ark., 2006).



Şekil 1. Çeşitli pozitif hava yolu basınç cihazlarının basınç zaman eğrisi. CPAP (continuous positive airway pressure): sürekli pozitif hava yolu basıncı; BPAP (bi-level positive airway pressure) iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı; APAP (automatic CPAP): otomatik CPAP, oto-CPAP; PR (pressure relief): basınç düşüşü; ASV: Adaptif servoventilasyon.

Otomatik CPAP

Otomatik CPAP (automatic CPAP, APAP) cihazı sürekli hava yolu açıklığını sağlamak amaçlı pozitif hava yolu basıncını otomatik ayarlayan bir cihaz tasarımına sahiptir. Bu tür bir sistem en az iki sürece sahiptir; hava yolu direnci/kısıtlaması durumunda bunu tespit etmek ve hava yolu kararlılığına sahip olmak için basıncı değiştirmek. Otomatik titrasyonun başarısı bu süreçlerin ne kadar iyi çalıştığı ile ilgilidir. İdeal olan uyku bağlantılı solunum olaylarının obstrüksiyon oluşmadan önce saptanmasıdır, aksi taktirde hava yolu adezyonu ve benzeri faktörler durumu daha da karmaşıklaştırabilir. Üstelik, hızlı/fazla basınç değişiklikleri hastayı uyanıklık reaksiyonlarına yol açarak uyandırabilir. APAP cihazlarında, hava akımı (apne ve hipopne), hava yolu vibrasyonu (horlama), hava akımı sınırlaması ve empedans gibi solunum değişkenlerine dayalı algoritmalarla basınç düzeyi ayarlanabilmektedir (Berry ve ark., 2002; Littner ve ark., 2002). Hiçbir solunum olayı kalmayınca, cihaz basıncı kademeli olarak yeni olaylara kadar azaltmaktadır. Bu sayede geceleri etkili olan en düşük basıncı bulmaya çalışmaktadır. Sırt üstü hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uyku periyodu en yüksek basınç dönemidir. Eğer Oto-CPAP basınçlarıyla sabit CPAP basıncı tespit edilecekse gecenin %90 veya %95'inde uygulanan basınç (basınç sadece gecenin %5 / %10'unda bunun üzerindedir) tedavi basıncı olarak belirlenebilir (Masa ve ark., 2004).

APAP cihazları pozisyonel veya REM uykusu ile ilişkili OUAS hastalarında kullanılmaktadır. Ayrıca alkol alımı gibi gece boyunca değişen üst solunum yolu kapanma yatkınlığı ve zaman içinde değişen vücut kitle indeksi sebebiyle APAP kullanımı bazı hasta gruplarında avantajlı olabilir (Sanders ve ark., 2008). Son yıllarda gerçekleştirilen 30 çalışma ve 1136 katılımcıya sahip bir metaanalizde istatistiksel olarak APAP kullanımında ortalama etkin basıncın daha düşük olduğu ve tedavide uyumluluk ve öznel uykululuk halinin devamında sabit basınçlı CPAP cihazlarıyla karşılaştırıldığında bir fark tespit edilemediği bildirilmiştir (Ayas ve ark., 2004).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında, uyku ile ilişkili hipoksemi veya hipoventilasyon bozuklukları olanlarda ve santral uyku apne sendromu olanlarda APAP cihazlarının hem titrasyonda hem de tedavide kullanımı sakıncalıdır (Littner ve ark., 2002). Sadece horlama (vibrasyon) tetik prensibi kullanan APAP cihazları, uvula cerrahisi olan veya horlamayan hastalarda kullanılmak için uygun değildir (Masa ve ark., 2004).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) 2007 yılında yayınladığı APAP Cihazları Kullanım Kılavuzundaki önerilere göre, APAP cihazlarının OUAS tanısında kullanılmaması, polisomnografi (PSG) ve APAP cihazları ile yapılan titrasyon ile hastaya verilen sabit basınçlı CPAP veya APAP cihazlarının birkaç hafta içinde yakın takipte tutulması gereklidir. APAP cihazlarının yarı gece (split-night) titrasyonda kullanımı önerilmemektedir (Masa ve ark., 2004).

Diğer bir bulgu ortalama APAP basıncının etkili sabit CPAP basıncına göre ortalama 2-3 cmH_2O daha az olduğu yönündedir. Bu fark 6 cmH_2O'ya kadar çıkabilmektedir (Gentina ve ark., 2011). Ayrıca, değişik markalar ve farklı cihazlar hava akımına değişik yanıtlar verebilir. Aşırı hava kaçağı APAP titrasyonunda hataları da beraberinde getirebilir. APAP cihazları santral apneleri gerçek doğrulukla saptayamazlar, çünkü hava akımını, basıncı ve solunum eforunu değerlendiremezler.

İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bilevel positive airway pressure, BPAP) Sanders ve Kern tarafından 1990 yılında CPAP'a alternatif olarak geliştirilmiş ve OUAS hastalarındaki etkinliği gözlemlenmiştir (Sanders ve ark., 1990). BPAP'da solunum siklusunda inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava vererek hastanın pozitif basınca karşı toleransının ve cihaz kullanma uyumunun arttırılması amaçlanmıştır (Gay ve ark., 2006; Strollo ve ark., 1998).

Bazen sabit basınca karşı solumakta güçlük çeken veya yüksek hava basıncında kaçağı olan OUAS'lı vakalarda farklı inspirasyon-ekspirasyon ayarı olan pozitif hava yolu basınç cihazları denenebilir. BPAP soluk alma sırasında yüksek inspiratuar basınç (İPAP) ve soluk verme sırasında daha düşük ekspiratuar basınç (EPAP) ayarlarının yapılmasını sağlar. Hastanın eforu İPAP ve EPAP geçişini belirler (spontane mod). Bu yüzden, solunum sayısını hasta oluşturur.

Genel olarak BPAP, CPAP ile sürekli yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, hava kaçağı olan veya pozitif basınçta nefes verme güçlüğü olan OUAS hastalarında ve/veya ayrıca OUAS ile birlikte diğer hastalıklara sahip vakalarda hastalarda kullanılmaktadır (morbid obezite, hiperkapni ile seyreden restriktif akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve noktürnal hipoventilasyon gibi gece eşlik eden solunum problemi) (Strollo ve ark., 1988; Claman ve ark, 1996; Resta ve ark., 1998; Schafer ve ark., 1998; Ballard ve ark., 2007; Schwartz ve ark., 2013). Fakat buna benzer durumlar haricinde, BPAP tedavisine uyumun, CPAP uyumuna üstünlüğü henüz ortaya konulamamıştır (seçilmemiş hasta grupları için). Altı çalışma ile 285 katılımcıyı içeren Cochrane çalışması verilerinin analizinde de kullanıma yönelik BPAP ile CPAP arasında istatistiksel bir fark rapor edilmemiştir (Smith ve ark., 2009).

BPAP; OUAS ve hipoventilasyonu olan hastalarda ventilasyonu arttıran basınç desteği sağlamaktadır (PS [pressure support] = İPAP–EPAP). Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) ve *'overlap'* sendromu (OUAS +KOAH) hipoventilasyon ile birlikte OUAS olan gruba örnektirler fakat OUAS ön planda olup KOAH ve OHS gibi ikincil hastalık hafif düzeyde ve kontrol altında ise CPAP ile yeterli tedavi sağlanabileceği akılda tutulmalıdır (Berger ve ark., 2001; Piper ve ark., 2008). Bu gruplar haricinde, ciddi hipoventilasyon söz konusu ise BPAP kullanılması endikedir.

AASM'nin 2019 yılında OUAS'ın PAP tedavisiyle ilgili klinik uygulama rehberine göre, rutin tedavide CPAP ve APAP, BPAP'a tercih edilmelidir (Patil ve ark., 2019).

Oto-BPAP

APAP ve BPAP cihazlarının karışımıdır ve apne, hipopne, akım kısıtlaması ve horlama gibi solunumsal olayları algılar ve basınç değişiklikleri yapar. Ayrıca, inspiryum ve ekspiryum dönemlerini algılar ve yazılımı ile belirlenen algoritmasına bağlı olarak farklı basınç değerlerini uygular.

Oto-BPAP cihazları hava yolu açıklığı elde etmek amacıyla uygulanması gereken İPAP ve EPAP'ı belirler ve bu aralıktaki ($EPAP_{min}$, $İPAP_{maks}$) basınçları gösterir. Ayrıca PS_{min} ve PS_{maks} da ayarlanabilir. Bu cihazlar en çok geceleri yüksek basınç gerektiren ve bu yüksek basıncı devamlı olarak (bu kadar yüksek basınç gerektirmeyen diğer dönemlerde) tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (Ballard ve ark., 2007; Gentina ve ark., 2011; Powell ve ark., 2012). CPAP'a yanıtın başlangıçta zayıf olduğu bir grup hastada uyumu arttırmak amacıyla alınacak tedbirlerin (maske değiştirme, ısı-nemlendirme ünitesi ekleme gibi) oto-BPAP'a geçmek kadar başarılı olduğu bildirilmiştir (Ballard ve ark., 2007). Bu sebeple, basınca karşı toleransı olmayan hastalarda öncelikle uyumu arttırma amacıyla olası nedenler araştırılarak önlemler alınmalı, ardından mod değişimi gündeme gelmelidir.

Esnek Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

Esnek PAP hastaların konforu ve cihazlara uyumunu arttırmak amacıyla geliştirilmiştir. Genel hasta gruplarında cihaza hasta uyumunu arttırdığını gösteren kanıtlar henüz bulunmamıştır (Kushida ve ark., 2011; Bakker ve ark., 2010; Dolan ve ark., 2009; Marshall ve ark., 2008; Pépin ve ark., 2009; Nilius ve ark., 2006; Mulgrew ve ark., 2007). Bu modlar CPAP basıncına karşı toleransı olmayan hastalar için faydalı olabilmektedir. CPAP, APAP, BPAP ve oto-BPAP'a bu özellik eklenebilir. Bu özellik CPAP cihazlarına eklendiğinde erken ekspirasyonda (ekspirasyon başında) ayarlanan oranda basınç düşmekte ve ekspiryum bitiminde tekrar ayarlanan sabit basınca dönmektedir. Genellikle ekspirasyondaki basınç düşüşü ekspirasyondaki hava akımı ile orantılı olarak artmaktadır.

İLERİ PAP MODLARI

Tablo 2, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tedavisinde kullanılan PAP cihazlarının ileri modlarını, çalışma prensiplerini ve endikasyonlarını özetlemektedir.

Tablo 2. İleri pozitif hava yolu basınç tedavisi modları.

PAP Modu	Çalışma Prensibi	Endikasyonu
BPAP ST	BPAP modları ST, T PS = İPAP–EPAP	Hipoventilasyon bozuklukları SUAS
Hacim güvenceli PS (AVAPS, İVAPS)	Ventilasyon veya tidal hacim hedefine ulaşmak için PS ayarlar	Hipoventilasyon bozuklukları SUAS
ASV	PS solunum stabilize etmek için değişir EPAP ayarlanabilir veya obstrüksiyonu ortadan kaldırmak için değişebilir	Hipokapnik SUAS Kompleks SUAS Cheyne-Stokes solunumu ile SUAS Birincil SUAS

BPAP (bilevel positive airway pressure) iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı; ST (spontaneous timed): spontane zamanlı; T (time): zaman; PS (pressure support): basınç desteği; İPAP: inspiratuar pozitif hava yolu basıncı; EPAP: ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı; SUAS: santral uyku apne sendromu; AVAPS (average volume-assured pressure support): ortalama hacim güvenceli basınç desteği; İVAPS (intelligent volume-assured pressure support): akıllı hacim güvenceli basınç desteği; ASV: adaptif servoventilasyon.

Spontane zamanlı iki seviyeli PAP

İnspiryum ve ekspiryum dönemlerini algılar, inspiryum ve ekspiryumda belirlenen basınçları oluşturur. Spontane solunum yeteri kadar oluşamadığı hipoventilasyon ve santral apne durumlarında belirlenen bir solunum hızını oluşturacak şekilde (spontane zamanlı modu ile) inspiryum basıncı ve ekspiryum basıncı uygular. BPAP ile solunumu düzenlenemeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken vakalarda ve santral apnelerin varlığında spontane zamanlı (ST, spontaneous timed) BPAP (BPAP ST) cihazı denenmelidir (Kushida ve ark., 2008). Ayarlanan desteklenecek (backup) solunum sayısına göre eğer hasta bu süre içerisinde soluk alamaz ise makine solunumu devreye girmektedir. Örneğin desteklenecek solunum sayısı dakikada 12 olarak ayarlanmış ise, hasta beş saniye içinde hasta nefes almaz ise cihaz tarafından ayarlanan İPAP basıncı ayarlanan inspirasyon süresince (t_{insp}) verilir. BPAP ST ökapnik ve hiperkapnik santral uyku apne sendromunda daha etkin olabilir (Berry ve ark., 2010). BPAP spontane zamanlı (ST) ve zaman (T) modu özellikle kronik hipoventilasyonu olan vakalarda kullanılmaktadır (Berry ve ark., 2010). Kronik hipoventilasyon bozuklukları içerisinde obezite hipoventilasyon sendromu (çoğu zaman spontane mod yeterlidir), nöromusküler hastalıklar, göğüs duvarı hastalıkları ve solunumun santral kontrol bozuklukları yer almaktadır.

Hacim güvenceli basınç desteği

Gelişmiş bir BPAP ST cihazıdır. Yeterli tidal hacmi sağlayacak basınç desteği, kas gücü fonksiyonundaki (REM uykusu sırasındaki değişiklikler gibi) ve solunum sistemi uyuncundaki (sırt üstü pozisyondaki değişiklikler gibi) değişiklikler nedeniyle aynı gece içinde veya geceden geceye (nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi) değişebilir. Hacim güvenceli basınç desteği cihazları yeterli tidal hacmi sağlayacak basınç desteğini otomatik olarak ayarlanan basınç aralığında ($İPAP_{min}$ ve $İPAP_{maks}$) verebilen cihazlardır.

Az sayıda çalışmada özellikle gerekli tidal hacmi sağlayacak basınç desteğinin gece içinde veya geceden geceye değişken olabileceği OHS, nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıkları gruplarında BPAP ST ve ortalama hacim güvenceli basınç desteği (average volume-assured pressure support, AVAPS) karşılaştırılmıştır. AVAPS ile karbondioksit parsiyel basıncının ($PaCO_2$) hafifçe daha fazla azaltılabildiği gösterilmiş ancak bunun dışında BPAP ST'ye bir üstünlüğü gösterilememiştir (Janssens ve ark., 2009). Sonuç olarak AVAPS'ın BPAP ST'ye açık bir üstünlüğü gösterilememiştir, ancak BPAP ST'nin yeterli ya da başarılı olamadığı değişken ve zaman zaman fazla PS gerektiren seçilmiş hasta grubunda denenebilir. Kronik solunum yetmezliğinde (obstrüktif ve restriktif) özellikle hiperkapni varlığında başarılıdır.

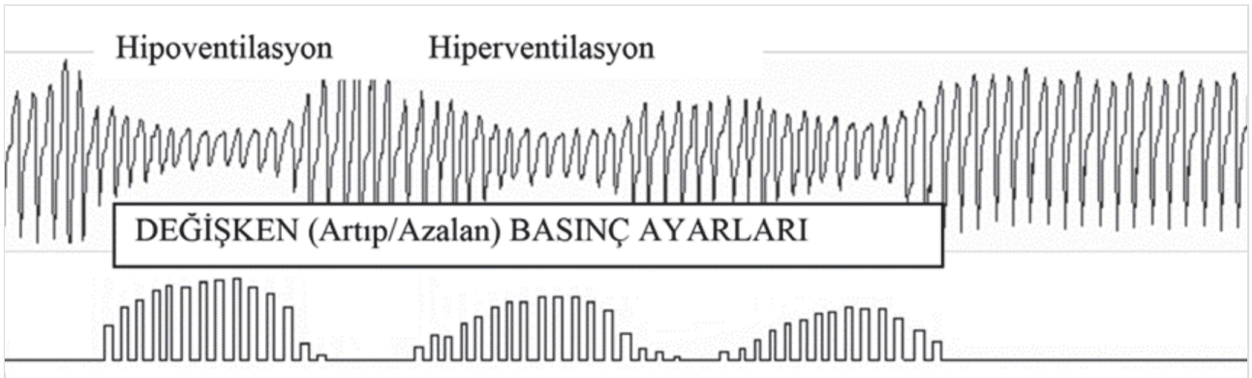
Adaptif servoventilasyon

Adaptif servoventilasyon (ASV) CPAP'ın başarısız olduğu veya CPAP'ın tolere edilemediği hiperventilasyon ile ilişkili hipokapnik ve ökapnik santral uyku apne sendromu (birincil santral uyku apne sendromu ve Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne sendromu, tıbbi bozukluğa bağlı veya yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı santral uyku apne sendromu tiplerinin çoğunu kapsayan hastalık grubunda) tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. BPAP ST denemesi ise bu grup hastada ASV'den sonra üçüncü tercih olarak önerilmektedir. Hipoventilasyon ile ilişkili santral uyku apne sendromu tedavisinde ise birinci tercih BPAP ST cihazıdır (Brown ve ark., 2010).

Santral uyku apne sendromu hastalarında öncelikle bu sendromun ortaya çıkmasına veya artmasına neden olan altta yatan hastalığın tedavisi (kalp yetmezliği vb) yapılmalıdır.

ASV basınç ayarlı ve hacim veya akım döngülü kapalı halka mekanik ventilasyonun bir formudur. Önerilen fabrika (default) ayarlarında veya (üst hava yolu açıklığını sağlayacak) değişken inspiratuar ve ekspiratuar basınçlarda ayarlanabilir. ASV Cheyne-Stokes solunum paternine bağlı santral apneleri daha önce belirlenen hedefe göre dinamik olarak (her solukta değerlendirerek) solunum sayısı ile birlikte inspiratuar basınç desteğini ayarlayarak ortadan kaldırmaktadır. Özellikle ASV, hiperventilasyon ve onunla ilişkili olarak oluşan hipokapniyi dakika ventilasyonunu (minute ventilation, MV) ve/veya tepe akımı ayarlayarak hafifletmektedir (Brown ve ark., 2010).

Değişik marka cihazların algoritmaları farklı olmakla birlikte temel amacı hipo ve hiperventilasyonu engellemek için belli aralıklarla akım ve/veya tidal hacmi ölçerek basınç desteğini, bir diğer deyişle inspiratuar basıncı (İPAP) arttırıp azaltarak hedef ortalama tepe akımı ve/veya dakika ventilasyonunu sağlamaktır. Eğer hedefe ulaşamaz ise solunum sayısını (SS) arttırabilir. Solunum sayısı manuel veya otomatik olarak ayarlanabilir. Ekspiratuar basınç (EPAP) değeri ise üst solunum yolunu açacak şekilde manuel veya otomatik olarak ayarlanabilir. İnspiratuar basıncın miktarı 3-4 dakikalık aralıklarla solunum eforuna bağlı olarak cihaz tarafından değiştirilir. Sağladığı solunum desteği sayesinde hiperventilasyonu kötüleştirmez ve santral apnelerin neden olduğu hiperventilasyonu önler. Basınç desteğini santral apne sırasında arttırırken, hiperventilasyon sırasında keser. Böylece zaman içinde santral apne ve sonrasında hiperventilasyon oluşumunu önleyerek solunum paternini normale çevirir (Brown ve ark., 2010) (Şekil 2).



Şekil 2. ASV çalışma prensibi.

Genel olarak kanıt düzeyi ASV için şu anda orta düzeydedir. Yaşam süresi ve uzun dönem veri ve sonuçları şu anda elimizde olmamakla birlikte, apne hipopne indeksi (AHİ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) üzerine olumlu etkileri konusunda yeterli veri bulunmaktadır. Ayrıca ASV uyumunun CPAP'a göre daha iyi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğu endüstri destekli ve değişik firmaların farklı algoritmaları ile yapılmış çalışmalardır ve genellemek henüz uygun olmaz. Tecrübe yetersizliği nedeniyle ASV'nin optimal ayarları konusundaki belirsizlik de devam etmektedir. Bir diğer konu da aslında yapılan çalışmalar ve öneriler çoğunlukla kalp yetmezliği ile birlikte olan santral uyku apne sendromu için yapılmıştır. Diğer hiperventilasyonla birlikte olan santral uyku apne sendromunun tedavisi için henüz yeterli veri yoktur.

Hem randomize kontrollü hem de kontrolsüz çalışmalar ASV'nin özellikle kalp yetmezliğine bağlı Cheyne-Stokes solunumu ile ilişkili santral apneleri azalttığını bize göstermiştir. ASV ayrıca bozulmuş uykuya bağlı semptomları, LVEF'yi, egzersiz kapasitesini ve aritmileri azaltabilir (Suzuki ve ark., 2014; Yoshihisa ve ark., 2011; Kasai ve ark., 2010; Momomura ve ark., 2015). Ancak yaşam süresi ve yaşam kalitesi gibi sonuçları, uzun süreli izlemler henüz bitmediği için bilinmediği söylenirken; SERVE-HF çalışması erken sonlanım noktasına ulaşmış ve 13 Mayıs 2015'de, LVEF'i düşük semptomatik KKY olan ve ASV ile tedavi alan hastalarda artmış kardiyovasküler ölümler nedeniyle güvenlik uyarısı yayınlanmak zorunda kalınmıştır. Düşük LVEF'i (%≤45) olan kronik semptomatik kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyetinin [New York Heart Association] konjestif kalp yetersizliği sınıflaması NYHA 2-4) olan ASV kullanan olgularda %33,5 artmış kardiyovasküler ölüm riski bildirilmiştir (ASV grubunda yıllık risk %10 iken kontrol grubunda %7,5) (SRVASV, 2015). Ancak çalışmada kullanılan ayarlar, kullanılan cihaz modeli, hasta seçimi, veri toplama, tedavi uyum izlemi açısından kısıtlılıkları ve eksiklikleri mevcuttur. Ayrıca hâlâ "Santral apneler koruyucu muydu?" ve/veya "ASV ile oluşturulan artmış

intratorasik basınç mı buna neden oldu?" gibi sorulara yanıt aranmaktadır.

Sonuç olarak ASV tedavisinin yaşam süresi ve yaşam kalitesi gibi sonuçları ile ilişkili uzun süreli izlemler yeterli değildir, devam eden çalışmaların sonuçları beklenmektedir; ancak düşük LVEF'i olan KKY'de mortaliteyi arttırabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır.

Antisiklik modüle ventilatör

Antisiklik modüle ventilatör (anticyclic modulated ventilation, ACMV), ASV cihazından türetilmiştir. ASV ve APAP kombinasyonunu içerir. ASV cihazında sabit olan EPAP değerine karşılık bu modda EPAP sabit değildir ve hastadaki obstrüktif solunumsal olayların gelişmesi durumunda değişen EPAP moduna sahiptir. Yani ASV modu EPAP açısından CPAP gibi davranıyorken, ACMV'de EPAP, APAP gibi değişkendir. Cheyne-Stokes solunuma obstrüktif apnelerin de eşlik etmesi durumunda endikedir. EPAP basıncı için alt ve üst sınırlar ayarlanmalıdır.

SIK KARŞILAŞILAN SORUNLAR VE YAN ETKİLER

Yapılan çalışmalar olası problemlerin ve yan etkilerin genellikle ilk birkaç hafta içerisinde meydana geldiğini ve CPAP kullanımının sonlandırılmasına sebep olabileceğini göstermiştir (Gay ve ark., 2006). Bu yüzden hastanın ilk haftalarda kontrolü ve eğitimi, CPAP kullanımını önemli ölçüde arttırabilmektedir. PAP tedavisinde yan etkiler ve sorunlar Tablo 3'de rapor edilmiştir; maske kaçağı, cilt yaralanması ve konjonktivit en başlıca sorunlardır. CPAP kullanan hastaların %50'sinden fazlasında cilt abrazyonu ve maske kaçağının varlığını rapor edilmiştir (Pepin ve ark., 1999; Hoffstein ve ark., 1992; Abisheganaden ve ark., 1998; Lojander ve ark., 1999; Sanders ve ark., 1986). Doğru maske seçmek ve değişik maskeleri denemek bu yan etkileri önleyebilir. Nazal maskeler oronazal maskelere tercih edilmelidir (Patil ve ark., 2019). Çene bandı ve oronazal maske, burundan solunum yapamayan hastalarda kullanılabilir (Meyer ve ark., 1997; Sanders ve ark., 2002).

En sık (>%40) şikayetlerden biri hava yolunun kuruluğudur (Ramos Platon ve ark., 1992; Brander ve ark., 1999). Eğer hasta nazal konjesyon, kuruluk, epistaksis veya rinitten yakınıyorsa, ısı-nemlendirme ünitesi ekleme, nazal tuzlu su lavajı, antihistaminik, nazal steroid ya da oronazal maske kullanımı fayda sağlayabilir.

Kimi zaman hasta, basınç ile ilişkili problemlere sahip olabilir; bu durum, 1-2 cmH_2O basınç azaltma/arttırma, rampa basıncı ekleme, BPAP, APAP ve esnek PAP tedavisi başlatma, kilo verme, sırtüstü yatmayı engellemek için tenis topu kullanarak basıncı azaltma yollarıyla düzeltilebilir. Bu sorunlar, yeni maskelerin geliştirilmesi ve ısı-nemlendirme ünitelerin kullanımı ile önemli ölçüde azalmıştır.

CPAP oldukça nadir olarak, bazı hastalarda, pnömotoraks veya pnömoensefalus gibi majör komplikasyonlara sebep olabilir (Grunstein ve ark., 2005).

Klostrofobide sakinleştirici medikal tedavi ve burun içi maskelerin tercihi, hava yutma ve karın şişliğinde BPAP veya esnek PAP'a geçmek ve basıncı düşürmek, istemsiz maske çıkartmada PAP cihazında düşük basınç alarmını ayarlamak ve basıncı arttırmak denenebilir (Freedman, 2010; Kakkar ve ark., 2007; Weaver ve ark., 2008).

TEDAVİYE UYUM

PAP tedavisine başlarken eğitim verilmelidir. Davranışçı ve sorunlarla başetme yöntemleri PAP tedavisi sırasında kullanılabilir (Patil ve ark., 2019). PAP tedavisi -tıpkı diş fırçalama gibi- her gün düzenli kullanıldığı sürece etkilidir. Hasta herşeyden önce bu tedaviyi kabul etmelidir. Bazı hastalar CPAP kullanmaya her gece uyum gösteremeyebilir (Nino-Murcia ve ark., 1989). Yapılan çalışmalarda CPAP kullanmayan hastaların ölüm riskinin, CPAP kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Campos-Rodriguez ve ark., 2005). CPAP tedavisi ile uyanıklık sırasında sempatik sinir sistem aktivitesinde azalma tespit edilmiştir ve bu etkinin ortaya çıkması için her gece en az dört saat kullanılması gerektiği rapor edilmiştir (Zwillich, 1998). Genellikle, yeterli tedavi en az 4,5 saat/gece olarak kabul edilmektedir (Reeves-Hoche ve ark.,1994). Birinci aydaki tedavi uyumunun, üç ay sonundaki tedavi uyumunu belirlediği görülmüştür. Bu nedenle, hastaların ilk bir aylık dönemdeki tedavi uyumsuzluğu ile ilgili problemlerin izlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gereklidir (Strollo ve ark., 1998; Chervin ve ark., 1997). Cihaz aksesuarlarının yılda en az bir kez bakım ve değişimi önerilmektedir (Strollo ve ark., 1998). Devamlı kullanmasını sağlamak için herhangi bir problem, yan etki ve beklenmedik olayın hemen tespit edilip hızla ortadan kaldırılması önemlidir. PAP takibinde teletıp kullanımının da uyumu arttırabileceği dikkate alınmalıdır (Patil ve ark., 2019).

Tablo 3. Yan etkiler ve sık karşılaşılan sorunlar.

MASKEYE BAĞLI	CİHAZA BAĞLI
Maske kaçağı	Rinit, rinore
Cilt abrazyonu / ülserasyonu / ağrısı	Sinüzit
Maske alerjisi	Kulak çınlaması
Konjonktivit	Otit / kulak ağrısı
Dermatit / yüzün tahrişi	Epistaksis
Klostrofobi	Hava yutma, geğirme
GENEL	Basınç intoleransı (boğulma hissi)
Anksiyete	Cihaza karşı nefes verememe
İnsomni	Üst solunum yolunda kuruluk
Göğüste sıkıntı	Pnömoensefalus, pnömotoraks
Güçsüzlük / yorgunluk	Kompleks uyku apne sendromu
Başağrısı	Uzamış oksihemoglobin desatürasyonu
Periyodik ekstremite hareketleri	Ses ve kokunun rahatsız etmesi

Araştırmalar ve ortak tecrübelerle kullanımı arttırmak için bazı pratik öneriler belirlenmiştir (Strollo ve ark., 1998; Hoffstein ve ark., 1992; Nino-Murcia ve ark., 1989; Hui ve ark., 2000; Palmer ve ark., 2004; DeMolles ve ark., 2004; Likar ve ark., 1997; Massie ve ark., 1999). Bunlardan bazıları:

- Yeterli eğitimin ve bilginin verilmesi (OUAS ile ilişkili sağlık problemleri, cihazın etkileri vb),
- Lüzum halinde, nazal konjesyon tedavisi uygulamak,
- Gereğinde ısı-nemlendirme ünitesi eklemek,
- Hasta takip sistemini kullanmak (Tele-Sağlık) (cihaza uyumsuz olan ya da uyumsuz olacağı tahmin edilen hastalarda tedavinin başında yardımcı sağlık görevlileri ile haftalık görüşme ve aylık yakın takip),
- Hasta yakınlarının desteğinin alınması (eşin tüm tedavi basamaklarına katılımı),
- Maske, diğer aksesuar parçalarıyla ve cihaz konfor ayarlarıyla hastanın uyum ve konforunun sağlanması,
- Rahatsızlık veya yan etki varlığında problemin hızlı bir şekilde çözülmesi, bu süre içinde tedaviye ara vermek ola–

rak özetlenebilir.

KAYNAKLAR

- *Abisheganaden J, Chan CC, Chee CB, et al. The obstructive sleep apnoea syndrome--experience of a referral centre. Singapore Med J. 1998;39(8):341-346.*
- *Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, Malhotra A, Millman RP. Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. Chest. 2005;172:2085-2093.*
- *Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Sleep. 2004;27:249-253.*
- *Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. Sleep. 2010;33:523-529.*
- *Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. J Clin Sleep Med. 2007;3:706-712.*
- *Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. Chest. 2001;120:1231-1238.*
- *Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 2002;25:148-173.*
- *Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. J Clin Sleep Med. 2010;6:491-509.*
- *Berry RB. Initiating NPPV treatment with patients with chronic hypoventilation. Sleep Med Clin. 2010;5:485-505.*
- *Brander PE, Soirinsuo M. Lohela P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. Respiration. 1999;66(2):128-135.*
- *Brown LK. Adpative servo-ventilation for sleep apnea: technology, titration protocols, and treatment efficacy. Sleep Med Clin. 2010;5:419-439.*
- *Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, et al., Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. Chest. 2005;128(2):624-633.*
- *Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. Sleep. 1997;20(4):284-289.*
- *Claman DM, Piper A, Sanders MH, Stiller RA, Votteri BA. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilatory assistance. Chest. 1996;110(6):1581-1588.*
- *DeMolles DA, Sparrow D, Gottlieb DJ, Friedman R. A pilot trial of a telecommunications system in sleep apnea management. Med Care. 2004;42(8):764-769.*
- *Dolan DC, Okonkwo R, Gfullner F, et al. Longitudinal comparison study of pressure relief (C-Flex) vs. CPAP in OSA patients. Sleep Breath. 2009;13:73-77.*
- *Francisco CR, Nicolas PG, Nuria RN, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. Chest. 2005;128:624-633.*
- *Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Clin Chest Med. 2010;31:187-201.*
- *Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Sleep. 2006;29:381-401.*
- *Gentina T, Fortin F, Douay B, et al. Auto bi-level with pressure relief during exhalation as a rescue therapy for optimally treated obstructive sleep apnoea patients with poor compliance to continuous positive airways pressure therapy—a pilot study. Sleep Breath. 2011;15(1):21-27.*
- *Grunstein R. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Principles and practice of sleep medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Elsevier Saunders: Philadelphia: WC, 2005:1066-1080.*
- *Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1984:130(2);175-178.*
- *Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. Am Rev Respir Dis. 1992;145(4Pt1):841-845.*
- *Hui DS, Chan JK, Choy DK, et al. Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population. Chest. 2000;117(5):1410-1416.*
- *Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity hypoventilation syndrome. Respir Med. 2009;5(3):407-418.*
- *Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. Chest. 2007;132:1057-1072.*
- *Kushida CA, Berry RB, Blau A. Positive airway pressure initiation: a randomized controlled trial to assess the impact of therapy mode and titration process on efficacy, adherence, and outcomes. Sleep. 2011;34(8):1083-1092.*
- *Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2008;4:157-171.*
- *Lamphere J, Roehrs T, Witting R, Zorick F, Conway WA, Roth T. Recovary of alertness after CPAP in apnea. Chest. 1989;96:1364-1367.*
- *Likar LL, Panciera TM, Erickson AD, Rounds S. Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy. Chest. 1997;111(5):1273-1277.*
- *Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep. 2002;25:143-147.*
- *Lojander J, Brander PE, Ammala K. Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea syndrome. Acta Otolaryngol. 1999;119(4):497-502.*
- *Marin JM. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-1053.*
- *Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ. Randomised trial of compliance with flexible (C-Flex) and standard continuous positive airway pressure for severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2008;12:393-396.*
- *Masa JF, Jimenez A, Duran J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1218-1224.*
- *Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. Chest. 1999;116(2):403-408.*
- *Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:608-613.*
- *Mulgrew AT, Cheema R, Fleetham J, Ryan CF, Ayas NT. Efficacy and patient satisfaction with autoadjusting CPAP with variable expiratory pressure vs standard CPAP: a two-night randomized crossover trial. Sleep Breath. 2007;11:31-37.*
- *Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, et al. Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. Sleep. 1997;20(7):561-569.*
- *Naresh MP, Eyal S, Susan R, Daniel JG, Rachel G, Helaine ER. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2004;160:521-530.*
- *Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. Chest. 2006;130:1018-1024.*

- *Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, Dement WC. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. West J Med. 1989;150(2):165-169.*
- *Palmer S, Selvaraj S, Dunn C, et al. Annual review of patients with sleep apnea/hypopnea syndrome--a pragmatic randomised trial of nurse home visit versus consultant clinic review. Sleep Med. 2004;5(1):61-65.*
- *Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):301-334.*
- *Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(4):1124-1129.*
- *Pépin JL, Muir JF, Gentina T, et al. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. Chest. 2009;136:490-497.*
- *Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomized trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. Thorax. 2008;63:395-401.*
- *Powell ED, Gay PC, Ojile JM, Litinski M, Malhotra A. A pilot study assessing adherence to auto-bilevel following a poor initial encounter with CPAP. J Clin Sleep Med. 2012;8(1):43-47.*
- *Ramos Platon MJ, Sierra JE. Changes in psychopathological symptoms in sleep apnea patients after treatment with nasal continuous positive airway pressure. Int J Neurosci. 1992;62(3-4):173-195.*
- *Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(1):149.*
- *Resta O, Guido P, Picca V, et al. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. Respir Med. 1998;92(6):820-827.*
- *Sanders MH, Gruendl CA, Rogers RM. Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. Chest. 1986;90(3):330-333.*
- *Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. Chest. 1990;98:317-324.*
- *Sanders MH. New development in positive pressure therapy for sleep apnea. In: Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Pack AI (ed). New York; Marcel Dekker, 2002;495-522.*
- *Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:161-172.*
- *Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2004;27:453-458.*
- *Schafer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. Respir Med. 1998;92(2):208-215.*
- *Schwartz SW, Rosas J, Iannacone MR, Foulis PR, Anderson WM. Correlates of a prescription for Bilevel positive airway pressure for treatment of obstructive sleep apnea among veterans. J Clin Sleep Med. 2013;9(4):327-335.*
- *Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2004;4:CD-003531; Cochrane Database Syst Rev. 2009;4:CD003531.*
- *SRVASV; Specific ResMed ventilators with adaptive ServoVentilation (ASV) - increased risk of cardiovascular death in patients who have a specific heart condition. Available at: https://www.gov.uk/drug-device-alerts/specificresmed-ventilators-with-adaptive-servoventilation-asv-increased-risk-ofcardiovascular-death-in-patients-who-have-a-specific-heart-condition. Accessed June 12, 2015. (son erişim tarihi Kasım 2021).*
- *Strohl K, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1986;134:555-558.*
- *Strollo PJ, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. Clin Chest Med. 1998;19(1):55-68.*
- *Sullivan CE, İssa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet. 1981;1:862-865.*
- *Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure.Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(4):614-619.*
- *Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. J Appl Physiol. 1988;65(5):2124-2131.*
- *Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy. The challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:173-178.*
- *Zwillich CW. Sleep apnoea and autonomic function. Thorax. 1998;53(Suppl 3):S20-24.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0023

Uyku İle İlişkili Solunum Bozukluklarında Cerrahi Tedavi

Prof. Dr. Ahmet Emre Süslü, Prof. Dr. Ömer Taşkın Yücel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), neredeyse genel toplumun %10'unu etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. Hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemenin yanı sıra ciddi kardiyovasküler morbiditelere neden olmaktadır. Trafik kazalarının göz ardı edilemeyecek bir kısmında temel neden olması, verimliliği düşürerek iş-güç kayıplarına yol açması da dikkate alındığında hem kişisel hem toplumsal sorunlara yol açan bu hastalığın tedavi edilmesi mutlaka sağlanmalıdır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından OUAS için basılan ve yıllar içinde sık sık güncellenen uygulama kitapçığında, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP, continuous positive airway pressure) tedavisi, OUAS'da hem ilk seçenek hem de altın standart tedavi olarak uzun yıllardır değişmeden önerilmektedir. Şüphesiz ki bu öneri, birçok bilimsel araştırma ile de desteklenmektedir (Rotenberg ve ark., 2016; Gay ve ark., 2006).

Pozitif hava yolu basıncı (PAP, positive airway pressure) tedavilerinin, OUAS'da en etkin tedavi modalitesi olduğu, düzenli kullanıldıklarında uyku kalitesini arttırarak, hastalığın semptomlarını düzelttiği ve OUAS kaynaklı tüm morbiditeleri engelledikleri net şekilde bilinmektedir. Ancak, PAP tedavileri için en büyük sorunun cihaza uyum olduğu da kabul edilmelidir. Son yıllarda konu üzerinde yapılan araştırmalarda cihaza uyum oranlarının, %30-60 arasında değiştiği bildirilmektedir (Weaver ve ark., 2010). Önemli bir başka nokta ise gelişen teknoloji ile daha konforlu ve daha kolay kullanılan cihazların piyasaya sürülmesine rağmen, cihaza bağlılık oranlarının artış göstermemesidir (Rotenberg ve ark., 2016).

Yukarıdaki bilgiler açıkça göstermektedir ki tedavi edilmesi elzem olan OUAS için en etkin tedavi olan PAP uygulamalarını kullanamayan hatırı sayılır bir hasta grubu tedavisiz kalmaktadır. Çeşitli nedenlerle PAP tedavilerini kullanamayan ya da kullanmak istemeyen hastalar, cerrahi tedavi için aday olabilirler. OUAS tedavisinde cerrahi uygulamaların önemli dezavantajları olduğu günümüzde neredeyse tüm Kulak Burun Boğaz (KBB) hekimleri tarafından kabul edilmektedir. Daha önemlisi ise cerrahi tedaviler ile OUAS, PAP tedavilerinde olduğu gibi, tamamen ortadan kaldırılamamakta, hastalık ancak hafifletilebilmektedir. Yine de sonuçları optimal olmayan bir cerrahi uygulamanın, kullanılamayan bir PAP cihazından daha etkili olacağı dikkate alınmalıdır.

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA CERRAHİ TEDAVİLERİN GELİŞİMİ

OUAS hakkında bilgilerimiz sürekli yenilenmektedir. Her geçen gün, hastalığın patofizyolojisi ile ilgili yeni bilgiler literatüre eklenmekte, tanı ve muayene yöntemleri ile ilgili yeni gelişmeler uygulamaya girmektedir. Doğal olarak, OUAS tedavisinde uygulanan cerrahiler de bu değişimlerle birlikte yenilenmekte olup, hem cerrahi teknikler, hem de cerrahların OUAS hastalığına bakışı hızla değişmiştir.

OUAS ilk tanımlandığında, patofizyoloji, temel olarak anatomik faktörlerle açıklanmış, haliyle anatomik düzeltme sağlayan cerrahiler ile tüm OUAS'lı hastaların tedavi edilebileceği birçok KBB hekimi tarafından savunulmuştur. O yıllarda, yüksek beklentilerle yapılan ameliyatlarla, tatminkâr başarı oranlarına asla ulaşılamadığı ise günümüzde net şekilde kabul edilmektedir. Özellikle 2000'li yıllarda, OUAS patofizyolojisi ile ilgili birçok bilgi literatüre eklenmiştir. Günümüzde OUAS patofizyolojisinde; nöromusküler faktörlerin, santral solunum kontrol mekanizmalarındaki bozuklukların, hormonal-metabolik faktörlerin etkili olduğunu bilmekteyiz. Bu durum, biz KBB hekimlerinin, sadece anatomik düzeltme sağladığımız cerrahileri ile kısıtlı etki oluşturabileceğimiz gerçeğini, kabul etmemizi sağlamış ve cerrahi tedavi ile beklentilerimizi daha gerçekçi seviyelerde tutmamıza neden olmuştur.

Güncel olarak, OUAS'lı hastalar değerlendirilirken fiberoptik fleksibl endoskoplar rutin olarak kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların orofarenks ve hipofarenks muayeneleri ayrıntılı şekilde değerlendirilmekte, obstrüktif patolojiler daha net olarak anlaşılmaktadır. Ayrıca son yıllarda popülerlik kazanan, uyku endoskopisi, OUAS hastalarının değerlendirilmelerine önemli katkılar sağlamış, cerrahi seçimlerinin daha doğru yapılması mümkün olmuştur. Muayene yöntemlerindeki gelişmelerle, artık her OUAS hastasının, cerrahiden faydalanamayacağını; ancak obstrüktif patolojileri belirgin olan, seçilmiş bir grubun cerrahi uygulamalar için uygun adaylar olduğunu bilmekteyiz.

Uvulopalatofaringoplasti (uvulopalatopharyngo plasty, UPPP), uzun yıllar OUAS için uygulanan tek cerrahi tedavi olmuştur. Orofarengeal dokuların agresif şekilde eksize edildiği bu cerrahi günümüzde yerini çok az dokunun ve mukozanın eksize edildiği, fonksiyonel rekonstrüksiyonların ön plana çıktığı cerrahilere bırakmıştır. Retrolingual obstrüksiyonlar için uzun yıllar boyunca dil kökünü yeniden konumlandıran müdahaleler denenmiştir. Gelişen teknolojinin sonucu olarak, transoral robotik cerrahi, plazma ablasyon cerrahisi gibi yöntemler ile dil kökünü yeniden konumlandıran cerrahi teknikler, yerlerini dil kökü hacminin küçültüldüğü cerrahilere bırakmışlardır. Bu yöntemler yardımıyla "çok seviyeli cerrahiler" daha kolay yapılır hale gelmiştir.

Yukarıdaki bilgileri altını çizerek özetlemek gerekirse; günümüzde uyku cerrahisi ile ilgilenen KBB hekimleri, OUAS cerrahi tedavisinin sınırlarını net şekilde kavramışlardır ve her OUAS hastasının, cerrahi uygulamalardan eşit şekilde faydalanamayacağı bilinciyle, cerrahiden fayda görebilecek uygun hastaları seçme çabası içindedirler. Bu durum, cerrahi başarı oranlarının giderek artmasını sağlamaktadır.

NAZAL CERRAHİLER

Burun tıkanıklığına yol açan nedenler, anatomik ya da enflamatuar kaynaklı olabilirler. Septum deviasyonu, nazal valf yetmezlikleri, nazal deformiteler, konka hipertrofileri başlıca anatomik nedenlerdir ve bu patolojilerin tedavisi; septoplasti, septorinoplasti, nazal valf cerrahileri, konka redüksiyonları gibi ameliyatlarla, genellikle cerrahi olarak yapılır. Alerjik rinit, nazal polipozis, kronik sinüzit gibi etiyolojiler ise en sık karşılaşılan enflamatuar kaynaklı nedenlerdir. İnflamatuar tıkanıklıklarda, medikal tedavi başarısız olursa, cerrahi tedaviler gündeme gelir. Nazal polipozis ve kronik sinüzit gibi durumlarda endoskopik sinüs cerrahisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Burun tıkanıklığı ve OUAS birbirlerinden bağımsız şekilde değerlendirilmemelidir. Nazal cerrahiler, tek başlarına apne-hi–

popne indeksinde (AHİ) belirgin düzelme sağlayamamalarına rağmen OUAS cerrahilerinin ayrılmaz bir parçasıdırlar. Burun tıkanıklığının, OUAS ile ilişkisini açıklayan birkaç modeli inceleyerek bu durum daha net anlaşılabilir.

1. *'Starling'* rezistör modeli:
   Üst havayolundaki direncin yarıdan fazlası nazal bölgeden kaynaklanmaktadır. '*Starling*' rezistör modelinde, üst havayolu, burundan başlayarak, orofarenks ile devam eden, esnek ve kollabe olabilen bir tüp olarak değerlendirilir. Burun tıkanıklıkları ile nazal direncin artması, alt seviyelerde ki tüpte lümen içi negatif basıncın artmasına ve kollabe olmasına neden olur (Smith ve ark., 1988).
2. Ağız solunumunun etkileri:
   Uyanıklık durumunda ağız solunumu ve burun solunumu ile oluşan üst havayolu direnci birbirlerine eşittir. Uyku sırasında ise burun solunumu yapan bireylerde üst havayolu direnci daha düşüktür. Burun tıkanıklıklarının yol açtığı ağız solunumu, havayolun direncinde 2,5 kat kadar bir artışa neden olur (Fitzpatrick ve ark., 2003). Artmış direnç negatif basınca, negatif basınç ise kollabe olmasına yol açar.
3. Nazal-ventilatuar refleks:
   Nazal hava akımının azalması, nazal reseptörlerdeki aktivitenin azalmasına yol açar. Bu durum solunum sıklığını düşürür ve solunuma yardımcı kaslardaki tonusun azalmasına neden olur (Douglas ve ark., 1983).
4. Nitrik oksit üretimindeki azalma:
   Nitrik oksit oluşumunda önemli rolü olan burun pasajının, tıkanıklıklar ile '*by-pass*' edilmesi, bu kimyasalın üretimini ve alt solunum yollarına ulaşmasını azaltır. Bu durum solunum regülasyon mekanizmalarını etkilediği gibi farenks kasları üzerindeki nöromusküler regülasyonu da etkiler (Haight ve ark., 2003).

Yapılan birçok araştırmada nazal cerrahilerin, hayat kalitesini arttırdığı, OUAS semptomlarını azalttığı, Epworth uykululuk skalası (EUS) skorlarında düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (Ishii ve ark., 2015). Ancak nazal cerrahiler AHİ'de belirgin değişikliğe neden olmamaktadır. OUAS hastaları, burun tıkanıklığı açısından mutlaka değerlendirilmeli, obstrüktif patolojiler tespit edilirse, mutlaka tedavi edilmelidirler. Bu tedavi sadece çok seviyeli OUAS cerrahisinin bir parçası olarak düşünülmemelidir. PAP tedavisi öncesinde gerek medikal gerek cerrahi yöntemlerle burun tıkanıklıklarının tedavi edilmesinin, PAP toleransını arttıracağı unutulmamalıdır.

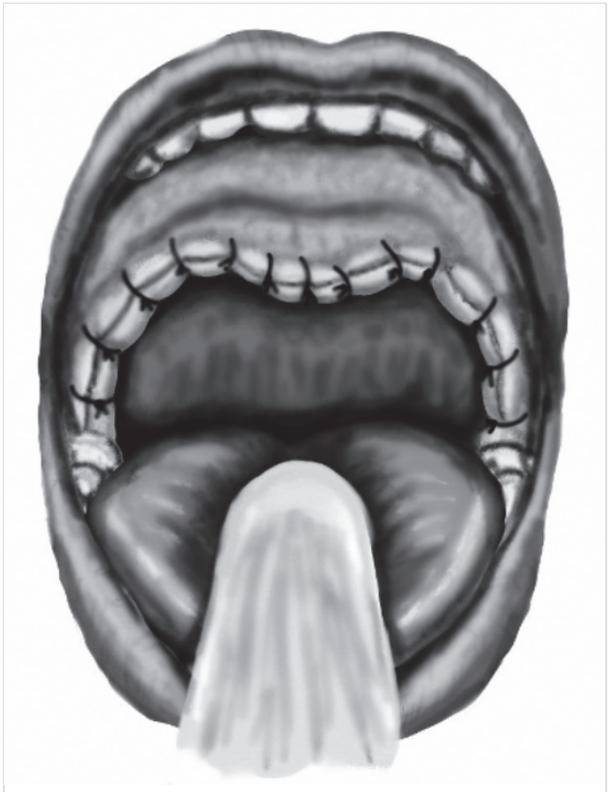
DAMAK ve OROFARENKS CERRAHİLERİ

OUAS hastalığının ilk tanımlandığı dönmeden, günümüze kadar çok sayıda damak-orofarenks cerrahisi denenmiştir. Bu cerrahilerin bir kısmı kabul görüp, uzun yıllar uygulanmış, birçoğu ise kısa sürede terkedilmiştir. Bu bölümde günümüze kadar sık uygulanmış, geniş çevreler tarafından kabul görmüş cerrahilerden bahsedilecektir.

Damak ve orofarenks cerrahilerinden başarılı sonuçlar almak için teknikleri doğru şekilde uygulamanın yanında, bu cerrahilerden fayda görecek uygun adayları doğru seçmenin de önemli olduğu unutulmamalıdır.

Uvulopalatofaringoplasti

Fujita tarafından, 1981 yılında tanımlanan UPPP, uzun yıllar OUAS cerrahisi uygulanabilen tek cerrahi olma özelliğini sürdürmüştür. Bu özelliğinden dolayı, literatürde hakkında en çok kaynağa ulaşılabilen cerrahi UPPP'dir. UPPP ameliyatında tonsiller, uvula, yumuşak damak serbest kenarı eksize edilir, damak arka yüzde kalan mukoza, ön yüzde kalan mukozaya sütüre edilir. Arka tonsil plikasıda üst sınırına yapılan kesi ile serbestleştirilip, ön plikaya sütüre edilir (Şekil 1).



Şekil 1. Arka tonsil plikasının üst sınırına yapılan kesi ile serbestleştirilip ön plikaya sütüre edilmesi.

UPPP hemen hemen tüm hastalarda horlama şikâyetini ortadan kaldırsa da AHİ üzerine etkisi dikkate alındığında, güvenilir bir cerrahi olarak tanımlanması mümkün değildir. OUAS cerrahisinde başarı, genellikle AHİ'de %50 den fazla düşüş ve AHİ'nin 20/saatin altında bir değere gerilemesi, olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım dikkate alındığında, seçilmemiş OUAS hastalarında, UPPP'nin başarısı ancak %20-25 seviyesindedir. Seçilmiş hasta gruplarında ise başarı oranları %50-60 düzeyine çıkmaktadır (Katsantonis, 2009). UPPP'den fayda görebilecek hastaları seçebilme kaygısı birçok araştırmaya konu olmuş, uygun hastaları seçebilmek amacıyla çok sayıda anatomik sınıflandırma sistemi kullanılmıştır. Ancak cerrahi başarı tüm çabalara rağmen sınırlı kalmıştır. Dil kökü seviyesinde obstrüktif patolojisi bulunmayan, yumuşak damak konfigürasyonu normal olan ancak tonsilleri ileri derecede hipertrofik olan olgular, UPPP için uygun adaydırlar.

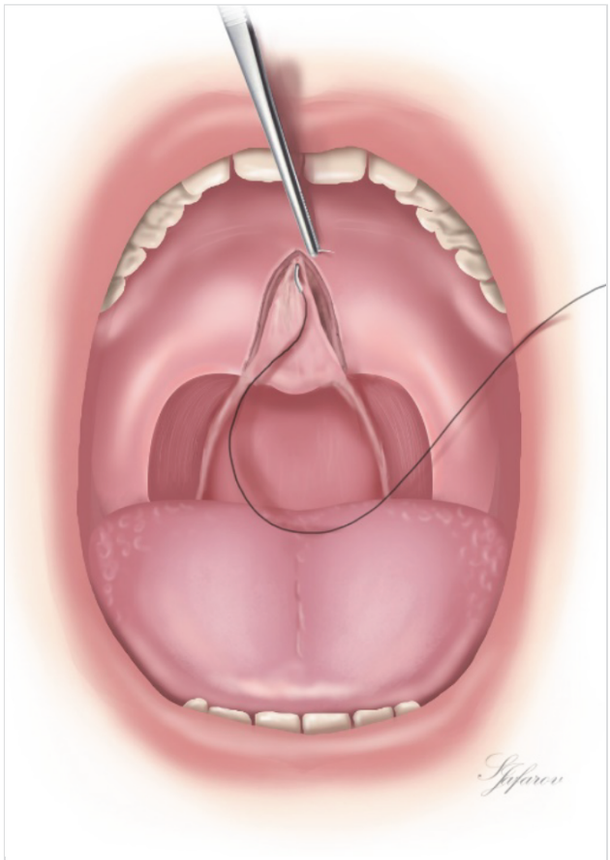
Cerrahi başarının, tatminkar seviyelere ulaşamamasının yanında UPPP oldukça agresif bir cerrahidir. Velofarengeal yetmezlik (VFY) gibi ciddi komplikasyonların yanı sıra boğazda kalıcı takılma hissi, kuruluk hissi gibi hastaya sürekli rahatsızlık veren durumlara da yol açmaktadır. Agresif eksizyon nedeniyle postoperatif kanama ve ağrı oldukça şiddetli yaşanır. Birçok kez modifikasyon geçiren UPPP ameliyatı günümüzde neredeyse tamamen terkedilmiştir.

Uvulopalatal Flep (UPF)

Powell ve arkadaşları tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır. Tonsillektomi ile beraber uygulandığında UPPP ile benzer anatomik sonuçlara ulaşıldığı ancak komplikasyon oranlarının daha az

gözlemlendiği, özellikle de VFY gelişme riskinin bulunmadığı orijinal makalede belirtilmiştir (Powell ve ark., 1996). VFY gelişme riskinin son derece düşük olması; erken postoperatif dönemde VFY görülmesi durumunda ise yumuşak damağa tespit edilen flebin dikişlerinin açılarak, işlemin geri alınabilir nitelikte olması gibi nedenlerle UPF tanımlandıktan sonra hızla kabul görmüş ve birçok otorite tarafından uygulanmıştır.

Yumuşak damak serbest kenarı ve uvulası, gevşek ve hacimli olan hastalar bu ameliyat için uygun adaydırlar. UPF ameliyatında, uvulanın ve uvulanın yumuşak damak üzerindeki iz düşümünün üzerindeki mukozal ve mukoza altındaki dokular eksize edilir. Uvulaya rotasyon yaptırılarak, flep yumuşak damağa tespit edilir (Şekil 2). UPPP'ye göre uygulaması çok daha kolaydır. Komplikasyon oranları çok daha düşüktür.



Şekil 2. Uvulaya rotasyon yaptırılarak, flebin yumuşak damağa tespit edilmesi.

UPF, tonsillektomi ile birlikte uygulandığında, %70-80 gibi yüksek cerrahi başarı oranları bildirilmiş olsa da uzun dönemde cerrahi başarının düştüğü bilinmektedir (Neruntarat, 2011). UPF tek başına yapıldığında, AHİ üzerine belirgin etkisi yoktur, ancak horlama belirgin şekilde azalmaktadır. Mukoza koruyucu daha etkili cerrahilerin tanımlanması, uvulanın fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması ve izole uygulandığında AHİ üzerine etkisi olmaması gibi nedenlerle günümüzde oldukça nadir uygulanmaktadır.

Lateral Faringoplasti

2003 yılında Cahali tarafından tanımlanmış olup, günümüzde halen uygulanan teknikler arasında yer almaktadır. Teknik uygulamadaki zorluklar nedeniyle sık uygulanan bir ameliyat olmasa da özellikle lateral orofarengeal kollapsı olan olgularda, başarılı sonuçlar alınabilir.

Bu teknikte, tonsillektomi sonrasında tonsil arka plikasında bulunan kaslar (palatofarengeus kası ve süperior farengeal kas) tanımlanarak, iki katmanlı olarak tonsil ön plikasına yani palatoglossus kasına sütüre edilir.

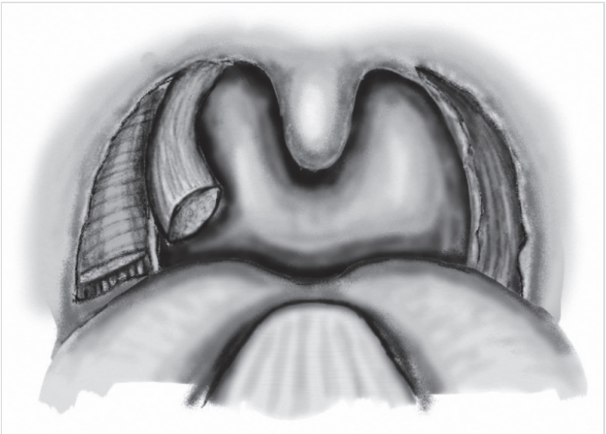
Transpalatal İlerletme

1993 yılında Woodson tarafından tanımlanmıştır. Diğer yumuşak doku cerrahileri ile kombine edilebilen bu teknikte, hedef sert damağı kısaltarak, yumuşak damağı, kısaltılan sert damağa yeniden tespit etmektir. Ön arka düzlemde orofarengeal darlığı olan olgularda cerrahi başarıyı sağlayabilecek tek teknik olduğundan günümüzde seçilmiş hastalara halen uygulanmaktadır. Uygulaması oldukça zor olan, özellikli teknik ekipman ve tecrübe gerektiren oldukça sofistike bir ameliyattır.

Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti (Expansion Sphincter Pharyngoplasty, ESP)

Kenny Pang ve Tucker Woodson tarafından tanımlanan ESP, günümüzde en sık uygulanan faringoplastiği tekniğidir. Diğer faringoplasti tekniklerine göre daha kolay uygulanır olması, aşırı mukoza eksizyonu yapılmaması, doku eksizyonu yerine fonksiyonel rekonstrüksiyon sağlaması gibi nedenlerle KBB hekimleri arasında hızla popüler olmuştur. Lateral kollapsı olan ve nazofarenks-orofarenks geçişinde laterallerde yumuşak doku fazlalığı olan hastalarda oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.

ESP ameliyatına tonsillektomi ile başlanır. Daha sonra tonsil arka plikasını oluşturan, palatofaringeus kası identifiye edilerek, diseke edilir. Diseke edilen palatofaringeus kası alt ucundan kesilerek, tonsil lojunun üst ucundan açılan bir tünelden geçirilerek, sert damağa doğru transfer edilir. Bu sayede orofarenks girişini oluşturan sfinkter bozularak yönü değiştirilir, yumuşak damak daha önde ve yukarıda konumlandırılır (Şekil 3).



Şekil 3. Orofarenks girişini oluşturan sfinkterin yönü değiştirilerek yumuşak damağın daha öne ve yukarıya konumlandırılması.

Uvula korunduğu, fazla mukoza eksize edilmediği için postoperatif dönemde takılma-batma hissi nadiren oluşur, VFY riski yok denecek kadar azdır. Postoperatif ağrı kanama gibi komplikasyonlar diğer faringoplasti tekniklerinde olduğundan daha fazla değildir.

OUAS'da ESP'nin etkisini inceleyen birçok araştırmada preoperatif AHİ'nin postoperatif dönemde anlamlı şekilde düştüğü bildirilmiştir (Pang ve ark., 2016). Cerrahi başarı %60 düzeyindedir. Hasta seçim kriterleri sıkılaştırıldığında ve cerrahi adayları daha titiz seçildiğinde başarının %80'lere yaklaştığını bildiren yayınların sayısı az değildir (Pang ve ark., 2016).

Anterior Palatoplasti (AP)

AP kolay uygulanan, öğretmesi ve öğrenmesi kolay olan bir ameliyattır. Yumuşak damak orta hattından horizontal olarak mukoza ve mukoza altındaki dokuları içeren bir ada çıkarılıp, sütürasyon yapılır. Ameliyatın amacı yumuşak damağı bir miktar kısaltmak ve yumuşak damakta fibrotik bir hat oluşturmaktır.

Tek başına uygulandığında AHİ üzerine etki etmez, ancak horlama sesinin şiddetini azaltır. AP, ESP veya lateral faringoplasti ile kombine edilebilir.

Diğer Palatal Girişimler

Yumuşak damağa radyofrekans uygulamaları, uvulektomi, koter asiste palatal sertleştirme (Cautery-asisted palatal stiffening operation, CAPSO), enjeksiyon snorplasti, palatal implant uygulamaları gibi cerrahi girişimler, genellikle birincil horlama hastalarına uygulanan, günümüzde popülerliğini kaybetmiş yöntemlerdir.

DİL KÖKÜ CERRAHİLERİ

Damak ve orofarenks cerrahilerinde olduğu gibi bu bölümde de günümüze kadar sık uygulanmış ve kabul görmüş cerrahilerden bahsedilecektir. 2000'li yıllara kadar dil kökünün konumunu değiştiren dil kökü askısı, genioglossus ilerletme, hyoid süspansiyonu gibi cerrahiler ön plandayken; 2000'li yıllardan sonra plazma ablasyonu ya da transoral robotik cerrahi ile dil kökü hacminin küçültülmesini sağlayan uygulamalar ön plana çıkmıştır.

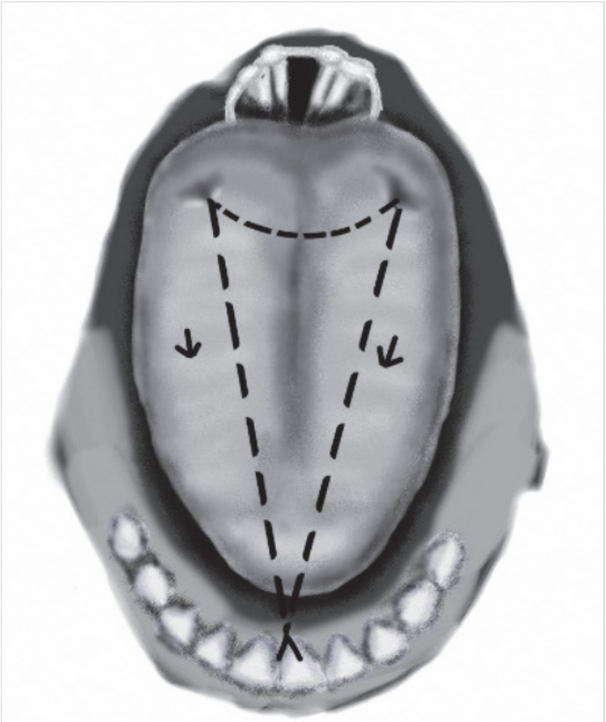
Dil Kökü Askısı

2000'li yılların başında tanımlanan dil kök askısı tekniğinde, dil kökünden geçirilen ve mandibulanın "genial tüberkülüne" bir vida yardımıyla sabitlenen sütürlerin, dil kökünü öne çekmesi amaçlanır. Bu teknik daha sonra Mehmet Ömür tarafından modifiye edilmiş ve daha pratik şekilde uygulanmıştır. Modifiye teknikte, matkap yardımıyla mandibula orta hatta genial tüberkül hizasına delik açılır bu delikten geçirilen uzun bir kılavuz iğne yardımıyla dil kökünden geçirilen sütürler mandibulaya sabitlenir (Şekil 4).

Farenks cerrahisi ile kombine edilerek uygulandığında, kısa vadede %60-%80 arasında başarı oranları bildirilmiştir (Ömür ve ark., 2005; Sezen ve ark., 2011). Sütürlerin zamanla öne doğru yer değiştirmesi ile dil kökünün eski pozisyonuna dönme ihtimali yüzünden uzun dönem sonuçları kestirmek mümkün değildir. Postoperatif şiddetli ağrı ve uzun süren oral alım bozuklukları da bu tekniğin kullanımını sınırlayan faktörler arasındadır. Günümüzde bu teknik, hipertrofik olmayan ama ön-arka düzlemde tıkanıklığa yol açacak kadar posterior yerleşimli dil kökü olan, nadir OUAS hastaları için uygulanmaktadır.

Genioglossus İlerletme (Genioglossus Advancement, GA)

İlk defa 1980'lerin sonunda Riley tarafından tanımlanan GA, mandibulaya yapılan osteotomilerin birkaç modifikasyonu ile günümüzde uygulanan şeklini almıştır. Genioglossus kası en kuvvetli farengeal dilatatör kasların başında gelir, dilin öne doğru hareketini sağlar. Dil köküne uzanan bu kas mandibula iç yüzüne, "genial tüberkül" hizasında yapışır. GA ameliyatında, "genial tüberkülü" yani genioglossus kasının kemiğe yapışma noktasını içine alan, dikdörtgen şeklinde bir kemik blok öne doğru çekilir (Şekil 5). Bu sayede genioglossus kası, haliyle de dil kökü öne doğru çekilmiş olur.



Şekil 4. Modifiye teknik ile matkap yardımıyla mandibula orta hatta genial tüberkül hizasına delik açılarak, bu delikten geçirilen uzun bir kılavuz iğne yardımıyla dil kökünden geçirilen sütürlerin mandibulaya sabitlenmesi.

Özellikle teknik ekipman ve tecrübe gerektiren bu ameliyat; mandibula kırıkları, diş kayıpları, alveoler sinir hasarı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Genellikle çok seviyeli cerrahinin bir parçası olarak uygulanan GA, tek başına uygulandığında da AHİ'yi anlamlı şekilde düşürmektedir. AHİ'deki düzelmeye rağmen başarı oranlarının %50'nin, kür oranlarının ise %10'un altında kaldığı bilinmektedir (Kuşcu ve ark., 2015). Genioglossus kasının zamanla gevşemesi ya da rüptüre olarak dil kökünün eski pozisyonuna gelmesi gibi nedenlerle, uzun vadede cerrahi başarıdan emin olunamamaktadır. Bu teknik günümüzde nadiren uygulanmaktadır.

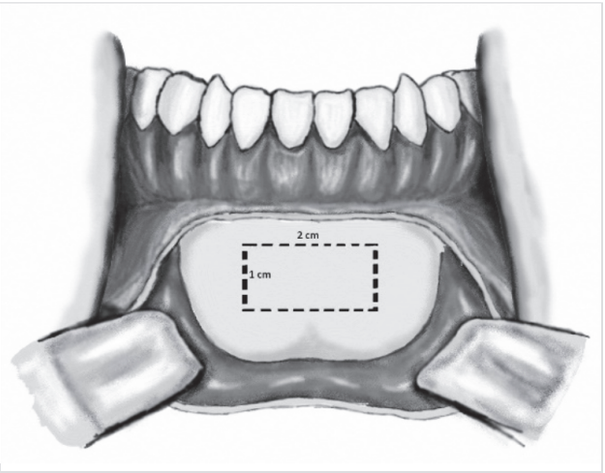
Koblatör yardımıyla Dil Kökü Küçültülmesi (Coblation-assisted Tongue Base Reduction, CATBR)

"Plazma ablasyon" teknolojisinin gelişmesi ve ilgili cihazların dil kökü cerrahisi için kullanılacak eklerinin geliştirilmesi ile koblatör (Coblator II Surgery System®) yardımıyla yapılan dil kökü müdahaleleri son yıllarda oldukça sık kullanılır hale gelmiştir. Kısıtlı eksizyonlar, lingual tonsillektomiler ile başlayan koblatör uygulamaları ile günümüzde çok geniş dil kökü rezeksiyonları yapılabilmektedir. Kendi tanımladığımız teknikte, dil tespit sütürleri ile ağız dışına yani öne doğru traksiyona alınır. 45 derece açılı endoskop ile dil köküne görüş sağlanır ve endoskop eşliğinde, tam görüş altında koblatör ile dil kökü mukozal ve mukoza altındaki dokuları kas tabakasına kadar eksize edilmeye başlanır (Şekil 6). Dil kökünü güvenli şekilde eksize edebilmek amacıyla önce orta hattan şerit şeklinde doku eksize edilir, daha sonra dil kökünün lateralindeki dokular, orta hatta oluşturulan boşluğa doğru çekilerek, bu dokuların da güvenli şekilde eksizyonları tamamlanır (Şekil 7)(Süslü ve ark., 2021). Dil kökündeki damar sinir yapılarının laterallerde ve kas tabakasının hemen altında seyrettiği unutulmamalıdır.

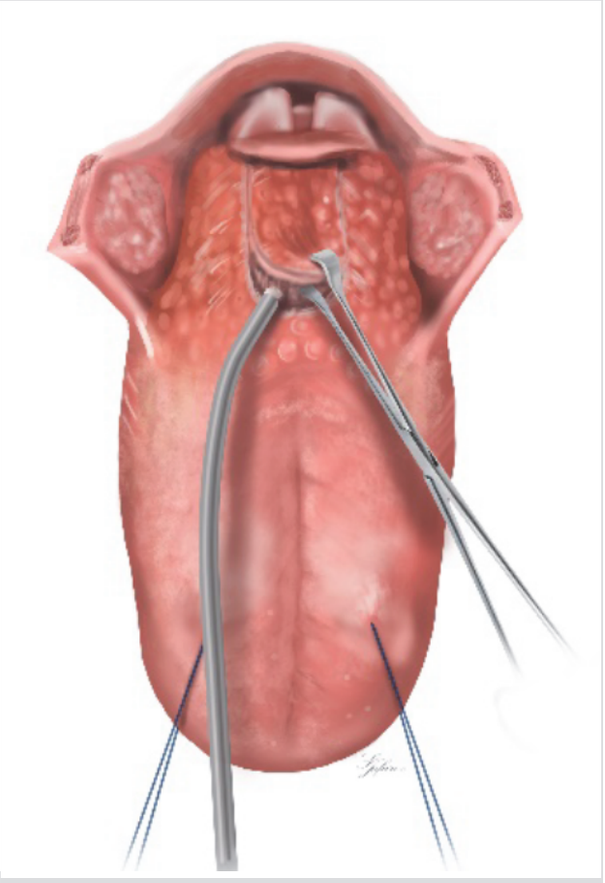
Plazma ablasyonu sağlayan koblatör cihazı, dokuların aşırı ısınmasına neden olmaz. Bu yüzden ödeme bağlı solunum sıkın–

tısı görülme riski oldukça düşüktür. Tat kaybı, kanama, sinir hasarı gibi komplikasyonlar, teknik doğru uygulanırsa görülmez.

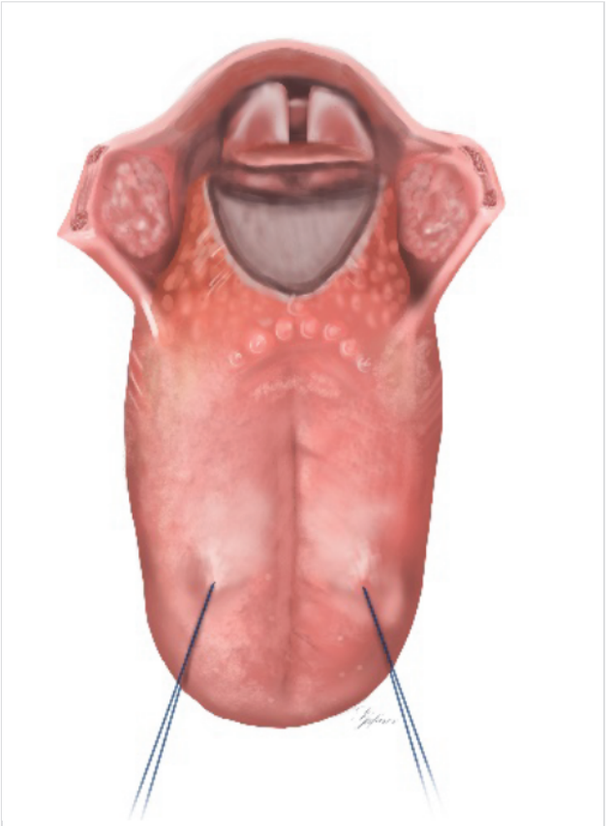
Koblatör ile dil kökü cerrahisi sonrasında AHİ'de anlamlı düşüş olduğu rapor edilmiştir (Süslü ve ark., 2021). Çok seviyeli cerrahilerde faringoplastiler ile güvenle kombine edilebilirler.



Şekil 5. Genial tüberkülün dikdörtgen bir kemik blok halinde öne doğru çekilmesi.



Şekil 6. Dilin tespit sütürleri ile ağız dışına yani öne doğru traksiyona alınmasını takiben 45 derece açılı endoskop ile tam görüş altında koblatör yardımıyla dil kökü mukozal ve mukoza altındaki dokuların kas tabakasına kadar eksize edilmesi.



Şekil 7. Dil kökünde orta hattan şerit şeklinde doku eksize edilmesini takiben, dil kökünün lateralindeki dokuların orta hatta oluşturulan boşluğa doğru çekilerek, bu dokuların da güvenli şekilde eksize edilmesi.

Transoral Robotik Cerrahi (Trans-oral Robotic Surgery, TORS)

CATBR ile birlikte, dil kökü küçültülmesi için kullanılan en yaygın yöntemdir. TORS uygulamasında dil kökü sağ-sol olmak üzere iki parça halinde eksize edilir, bu yöntemle kas dokuları da kolaylıkla eksize edilebildiğinden, dil kökü hacimsel olarak daha fazla küçültülebilir. Robotik kollarda dokunma hissinin olmayışı, elektrokoter kullanılarak, eksizyonun yapılması bu yöntemin dezavantajlarıdır. Elektrokoter kullanımı dil kökünde ve çevre dokularda termal hasara yol açtığından, postoperatif dönemde görülen ödem, solunum sıkıntısına ve hastanın yoğun bakımda tutulmasına neden olabilir. Postoperatif kanama riski CATBR'ye göre daha fazladır (Lee ve ark., 2020).

TORS, orofarenks cerrahileri ile kombine edildiğinde, cerrahi başarının %70'lere ulaştığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2020).

ÇOK SEVİYELİ CERRAHİ

OUAS'da görülen üst havayolu kollapsı, çoğu hastada sadece belirli bir segmentte değil, tüm havayolundadır. Özellikle orta ve ağır derecede OUAS'ı olan hastalarda, tek seviyeli cerrahi sonuçları tatminkâr olmayabilir. Cerrahi başarıyı arttırmak için bu hastalar mutlaka çek seviyeli cerrahi için değerlendirilmelidir. Çok seviyeli cerrahiler, tek seansta uygulanabilir olsa da genelde kabul gören görüş bu cerrahileri iki ayrı seansta yapmak yönündedir. Çok seviyeli cerrahide, istisnalar dışında, ilk seansta nazal cerrahi ve faringoplasti; ikinci seansta ise dil kökü cerrahisi yapılır. Yapılan birçok çalışma ve meta-analizde olduğu gibi kendi kliniğimizin tecrübesinde de çok seviyeli cerrahi ile esas etkinin faringoplasti ile sağlandığı görülmüştür. Dil kökü cerrahisi, AHİ'de anlamlı

düşüş sağlasa da tamamlayıcı nitelikte olduğu endikasyonlar değerlendirilirken, dikkate alınmalıdır.

İSKELET CERRAHİLERİ

Yukarıda bahsedilen cerrahilerin tamamı, yumuşak doku kaynaklı obstrüksiyonları belirgin olan hastalar için uygulanmaktadır. Yumuşak doku kaynaklı obstrüktif patolojisi olmayan, maksillo-mandibuler retrüzyonu bulunan, yüksek AHİ değerlerine sahip, genç hastalar iskelet cerrahileri için en uygun adaydırlar.

İskelet cerrahileri geniş bir aileyi kapsamakla beraber, OUAS cerrahisi için en öne çıkan ameliyat şüphesiz şekilde maksillo-mandibuler ilerletmedir (Maxillomandibular advancement, MMA). MMA'da, maksillaya yapılan '*Le Fort'* 1 osteotomileri ve mandibulaya yapılan sagital osteotomilerle yüz kemikleri serbestleştirilir ve daha önde yeniden sabitlenir. Genişleyen iskelet yapısının yanında farengeal dokularda meydana gelen gerginlikte havayolu kollapsının önlenmesinde etkilidir. MMA, çok fazla teknik ekipman ve tecrübe gerektiren bir cerrahidir. Cerrahi planlama, KBB hekimi, çene cerrahisi uzmanı, ortodonti uzmanı gibi birçok branşı barındıran bir ekip tarafından ortak yapılmalıdır.

MMA ile %80'ler düzeyinde başarı sağlanabilir, cerrahi başarı sağlanan hastaların %40'ında kür elde edilmektedir. %40'lık kür oranının, hiçbir yumuşak doku cerrahisinde yakalanamadığına özellikle dikkat edilmelidir. Son yıllarda, uygun hasta seçimi ile çok seviyeli yumuşak doku cerrahilerinde de yüksek başarı oranlarına ulaşılması, MMA uygulama sıklığını azaltmıştır. Ancak, obstrüktif yumuşak doku patolojilerinin bulunmadığı, iskelet deformitelerinin belirgin olduğu genç hastalarda etkili sonuç alınabilecek tek cerrahinin, MMA olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- *Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Effect of breathing route on ventilation and ventilatory drive. Respir Physiol. 1983;51:209-218.*
- *Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, et al. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. Eur Resp J. 2003;22:827-832.*
- *Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Sleep. 2006;29:381-401.*
- *Haight JS, Djupesland PG. Nitric Oxide and onstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2003;7:53-62.*
- *Ishii L, Roxbury C, Godoy A, Ishman S, Ishii M. Does nasal surgery improve OSA in patients with nasal obstruction and OSA? A meta analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;153:326-333.*
- *Katsantonis GP. Uvulopharyngopalatoplasty. In: Friedman M (editör). Sleep apnea and snoring surgical and non surgical therapy. Saunders Elsevier, 2009;176-183.*
- *Kuşçu O, Süslü AE, Özer S, Günaydın RÖ, Öğretmenoğlu O, Önerci M. Sole effect of genioglossus advancement on apnea hypopnea index of patients with obstructive sleep apnea. Acta Otolaryngol. 2015;135:835-839.*
- *Lee JA, Byun YJ, Nguyen SA, Lentsch EJ, Gillespie MB. Transoral robotic surgery versus plasma ablation for tongue base reduction in obstructive sleep apnea: meta-analysis. Otolaryngol Head Necak Surg. 2020;162:839-852.*
- *Neruntarat C. Uvulopalatal flap for obstructive sleep apne: short term and long term results. Laryngoscope. 2011;121:683-687.*
- *Ömür M, Özturan O, Elez F, Ünver C, Derman S. Tongue base suspensioncombined with UPPP in severe OSA patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133:218-223.*
- *Pang KP, Pang EB, Win MTM, Pang KA, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty fort he treatment of OSA: a systemic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2329-2333.*
- *Powell N, Riley R, Guilleminault C, Troell R. A Reversible uvulopalatal flap for snoring and sleep apnea syndrome. Sleep. 1996;19:593-599.*
- *Rotenberg BW, Murairu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. J Otolaryngol Head and Neck Surg. 2016;45:43.*
- *Sezen OS, Aydın E, Eraslan G, Haytoğlu S, Coşkuner T, Ünver S. Modified tongue base suspensionfor multilevel or single level obstructions in sleep apnea: clinical and radiological results. Auris Nasus Larynx. 2011;38:487-494.*
- *Smith PL, Wise RA, Gold AR, et al. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol. 1988;64:789-795.*
- *Süslü AE, Katar O, Jafarov S, Özer S, Önerci M. Results of coblation midline glossectomy for obstrctive sleep apnea. Auris Nasus Larynx. 2021;48:697-703.*
- *Weaver T, Sawyer AM. Adherence to continous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: implications for future interventions. Indian J Med Res. 2010;131:245-258.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0024

Uyku İle İlişkili Solunum Bozukluklarında Dental Tedaviler

Prof. Dr. Tülin Taner, Doç. Dr. Hande Görücü Coşkuner

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Ankara

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanı ve tedavisi disiplinler arası bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu disiplinler arası uyku tıbbı ekibinin içinde diş hekiminin rolü, rutin dental muayeneler esnasında uyku ile ilişkili solunum bozukluğu bulguları olan hastaları tespit etmek, bu hastalara mevcut durumları hakkında bilgi vererek onları alanlarında uzman hekimlere yönlendirmek ve horlama veya obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı nedeniyle dental tedavi planlanan hastaların tedavilerini yürütmektir.

Özellikle ortodonti alanında uzmanlaşmış diş hekimleri, kraniyofasiyal ve dentofasiyal anomaliler ve yüzün büyüme ve gelişimi konusunda bilgi birikimlerinden dolayı uyku ile ilişkili solunum bozuklukları konusunda hastaları yönlendirebilecek ve gerektiğinde başarılı bir tedavi yürütebilecek deneyime sahiptir. Diş hekimleri, rutin doktor kontrollerine gitmeyen hastaların muayeneleri esnasında OUAS semptomlarını gözlemleyerek hastaları gerekli kontrolleri yaptırması için yönlendirebilir. Bu yönlendirmeler OUAS konusunda farkındalığın artması açısından büyük önem taşımaktadır (Sağlam-Aydınatay ve ark., 2018) ve OUAS hastaları için hayat kurtarıcı olabilir.

Diş hekimleri, kliniklerine gelen hastalarda anamnez, klinik ve radyolojik muayene sırasında uyku ile ilişkili solunum bozukluklarından şüphelenebilir. Örneğin, hem lateral sefalometrik filmlerde hem konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntülerinde arka hava yolu genişliği, adenoidler ve hyoid kemik pozisyonu değerlendirilebilir. Mandibulanın alt sınırından ölçülecek şekilde hyoid kemiğin aşağı pozisyonu, düşük kas tonusuyla ilişkilendirilerek OUAS açısından uyarıcı olabilir (Behrents ve ark., 2019). Hava yolunun boyutlarının incelenmesi için üç boyutlu radyograflar, transvers boyutun da incelenebilmesine izin verdiği için, iki boyutlu radyograflardan daha güvenilirdir. Ancak her iki radyograf da sadece hava yolunun anlık görüntüsünü kaydettiği ve fonksiyonları hakkında bilgi vermediği için OUAS riskini belirlemek için tek başına yeterli değildir. Hastada OUAS riskinin belirlenebilmesi için bu verilerin yanı sıra hastadan alınan anamnez ve mümkünse OUAS tarama anketleri sonuçları incelenmelidir (Saglam-Aydinatay ve ark., 2018).

Hastadan alınan klinik anamnez, radyograflarda hava yolunun görüntüsü ve OUAS tarama anketleri sonuçlarının değerlendirilmesi neticesinde eğer uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olduğu düşünülüyorsa, hastalar kesin teşhisin konulabilmesi için bu konuda uzman bir hekime yönlendirilmelidir. Hastalara OUAS teşhisini koymak ve hastalığın şiddetini belirlemek için altın standart polisomnografi (PSG) testidir. Uyku tıbbı konusunda uzman hekim, hastaya uyku ile ilişkili solunum bozukluğu teşhisi koyduktan sonra uygulanması planlanan dental tedaviler için hastayı tekrar diş hekimine yönlendirir. Bu noktada diş hekimi hastanın yaşına, büyüme ve gelişim durumuna ve kraniyofasiyal özelliklerine göre gerekli dental tedavileri uyku tıbbı hekimi ile iş birliği içinde yürütür.

HORLAMA VE OUAS TANISI ALAN ÇOCUKLARDA DENTAL TEDAVİLER

Çocuklarda OUAS ile ilişkili risk faktörleri obezite, adenoid ve tonsillerin hipertrofisi, nöromusküler bozukluklar ve kraniyofasiyal anomaliler olarak sayılabilir (Carvalho ve ark., 2016). Dudak damak yarıklı çocuklarda pediatrik uyku anketi sonuçları değerlendirildiğinde, yarıksız bireylere göre daha yüksek oranda pozitif OUAS riski bulunduğu görülmektedir (Gorucu-Coskuner ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, belli kraniyofasiyal morfolojilere sahip çocuklarda OUAS riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Örneğin, mandibuler retrognati, uzun ve dar yüz yapısı, dar ve derin damak, ön açık-kapanış ve orta yüz geriliğinin OUAS'a yatkınlığı artırdığı belirtilmiştir (Behrents ve ark., 2019). Çocuklarda OUAS'ın tedavi şekline karar verilirken semptomların süresi ve sıklığının yanı sıra anatomik, yapısal ve fizyolojik bozuklukların yeri ve şiddeti de dikkate alınmalıdır. Çocuklarda OUAS'ın en yaygın risk faktörü büyümüş adenoid ve tonsiller olmakla birlikte en yaygın birinci basamak tedavisi de adenotonsillektomidir (Section on Pediatric Pulmonology, 2002). Adenoid ve tonsil büyümesi olmayan hastalarda ise sürekli pozitif hava yolu basıncı bir tedavi seçeneğidir, ancak genellikle bu tedaviye çocukların uyumu düşüktür.

OUAS teşhisi konan ve buna eşlik eden kraniyofasiyal risk faktörleri olan çocukluk dönemindeki hastaların disiplinler arası uyku tıbbı ekibine dâhil bir ortodontiste yönlendirilmesi gereklidir. Bu hastalarda eğer ortodontik veya ortopedik tedavi ile çözülebilecek bir alanda anatomik bir problem varsa bu tedaviler ile kalıcı çözümler elde edilebilir. Bu, büyüme gelişim döneminde olan hastalar için büyük avantajdır. Bu noktada ortodontik tedavinin uyku ile ilişkili solunum bozukluklarıyla nasıl bir ilişkisi olabileceğini incelemek uygun olabilir. Bilindiği gibi yüz büyümesi pediatrik nüfusta üst hava yolunun boyut ve şeklini etkilemektedir. Üst hava yolunun sert doku sınırlarını önde alt ve üst kesiciler, yukarıda kraniyal kaide, arkada servikal vertebralar ve aşağıda hyoid kemik belirler. Yanlarda ise hava yolunun boyutu damağın, orta kraniyal fossanın genişliği ve ramuslar arasındaki mesafe ile ilişkilidir. Bu yapıların hepsi hava yolunun kemik sınırlarını oluşturmaktadır. Büyümeyle birlikte hava yolunun iskeletsel sınırları genişler ve üst hava yolunun ana lenfatik dokuları olan tonsil ve adenoidler küçülür. Bu sayede bebeklik, çocukluk ve adölesan dönemde üst hava yolu boyutları büyük miktarda artış gösterir (Behrents ve ark., 2019).

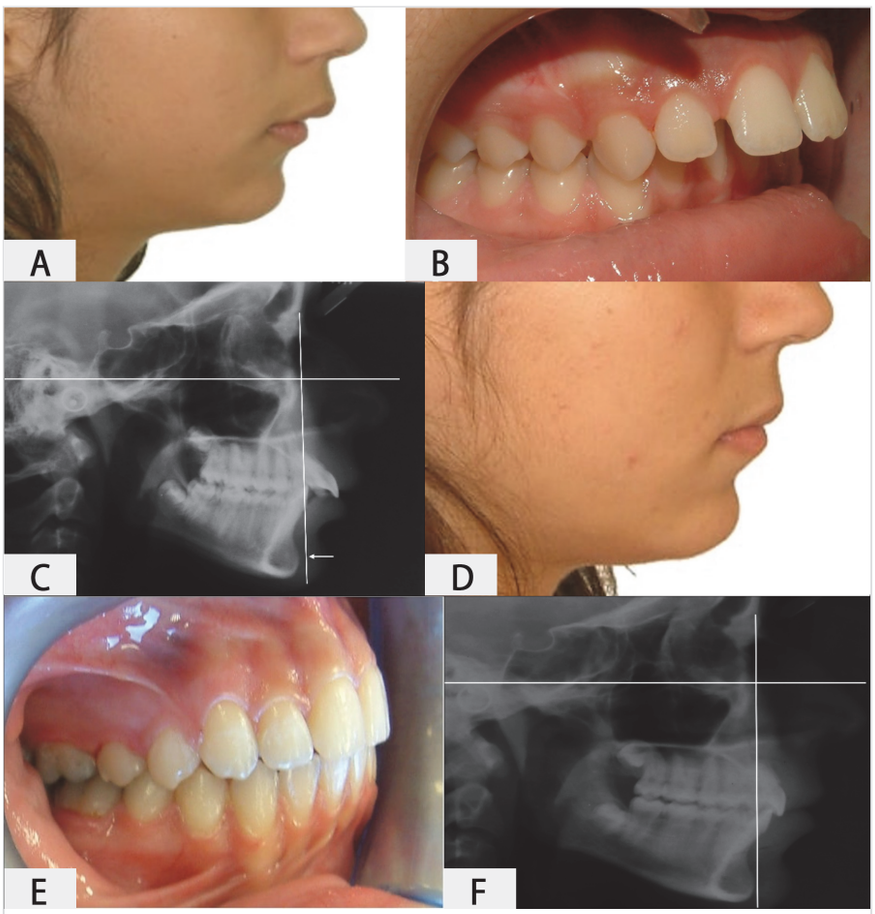
Maksilla veya mandibulada gelişim geriliğinin olması çocukları, horlamadan OUAS'a kadar değişen uyku ile ilişkili solunum bozukluklarına yatkın hale getirebilmektedir (Huynh ve ark., 2016). Üst hava yolu fizyolojisini değiştirebileceği düşünülen ortodontik işlemler hızlı maksiler genişletme, maksiller protraksiyon ve mandibuler ilerletme amacıyla kullanılan fonksiyonel ortopedik apareylerdir (Pirelli ve ark., 2004; Behrents ve ark., 2019; Quo ve ark., 2019). Büyüme çağındaki çocuklarda kraniyofasiyal yapılardaki dengesizliklerin bahsedilen tedaviler ile düzeltilmesinin çocuk ve genç adölesanlarda horlama ve OUAS semptomlarında azalmalar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Huynh ve ark.,

2016). Bu noktada her bir hastanın kendi bireysel özellikleri açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve bahsedilen ortopedik tedavilerin sadece horlama veya OUAS açısından risk faktörü olarak kraniyofasiyal anomalileri olan çocuklarda yardımcı tedavi olarak uygulanması gerektiği unutulmamalıdır (Carvalho ve ark., 2016). Dolayısıyla uygulanan ortodontik tedavilerin birincil amacı her zaman oklüzyonu ve mevcut iskeletsel bozukluğu düzeltmek olmalıdır.

Çocuklarda OUAS ve Fonksiyonel Ortopedik Tedavi

Horlama veya OUAS ile ilişkili bulunan kraniyofasiyal anomalilerden birisi mandibuler retrüzyondur. Çocukluk döneminde olan OUAS hastalarında, mandibuler retrüzyonun fonksiyonel ortopedik apareyler ile tedavisinin OUAS semptomlarının hafiflemesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Huynh ve ark., 2016). Bu durum mandibuler retrüzyonun fonksiyonel apareylerle tedavisinde hava yolu boyutlarında meydana gelen üç boyutlu artışla ilişkili olabilir (Li ve ark., 2014). Fonksiyonel ortopedik aparey ağız içine yerleştirildiğinde mandibulayı önde tutmaktadır (Şekil 1). Yakın zamanda yapılmış bir derlemede, fonksiyonel ortopedik apareylerle tedavi sonrasında apne-hipopne indeksinde (AHİ) düşüş, gündüz uykululuk hali ve uyku kalitesinde iyileşme, horlama ve ağız solunumunda azalma ve farengeal boyutlarda artış olduğu belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında fonksiyonel ortopedik apareyler ile mandibuler ilerletme tedavisinin OUAS teşhisi konmuş çocuklarda potansiyel ek bir tedavi olarak düşünülebileceği; ancak apareylerin günlük kullanım süresi, toplam tedavi zamanı ve farklı apareylerin etkinliğinin karşılaştırılması gibi konularda ileri randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Bariani ve ark., 2021).

Şekil 1. Fonksiyonel ortopedik apareyin ağız içi görünümü.

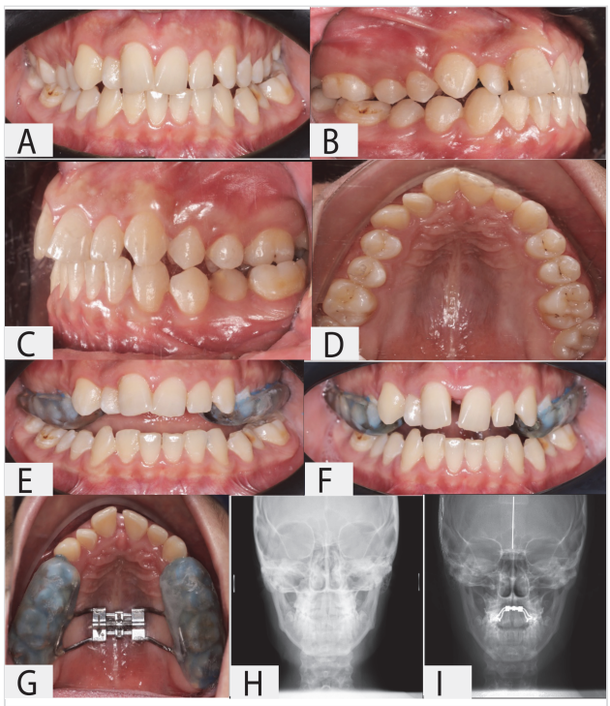


Şekil 2. On iki yaşındaki kız çocukta fonksiyonel ortopedik tedavi ile alt çene geriliğinin düzeltilmesi. Başlangıç profil (2a), ağız içi sağ yan (2b) ve lateral sefalometrik film (2c) görüntüleri. Fonksiyonel ve sabit ortodontik tedavi sonrası profil (2d), ağız içi sağ yan (2e) ve lateral sefalometrik film görüntüleri (2f) (Ortodontik tedavi: Prof. Dr. Tülin Taner).

Bazı durumlarda mandibuler retrüzyonu olmayan ancak sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisini tolere edemeyen çocukluk dönemindeki hastaların, mandibuler ilerletme apareyi yapımı için ortodontiste yönlendirilebileceği de önerilmiştir (Behrents ve ark., 2019). Böyle bir durumda apareyin kullanım amacı geceleri hava yolunun açık tutulmasıdır. Bu durumda dentofasiyal yapılarda istenmeyen yönde büyüme görülmemesi için hastalar yakından takip edilmelidir. Şekil 2'de mandibuler retrüzyonu olan bir olgunun fonksiyonel ortopedik tedavi öncesi ve sonrası görüntüleri yer almaktadır.

Çocuklarda OUAS ve Hızlı Maksiller Genişletme Tedavisi

Horlama ve OUAS ile ilişkili bulunan bir diğer kraniyofasiyal anomali, maksiller darlıktır. Artmış nazal rezistansa veya adenoid ve tonsil hipertrofisine bağlı olarak gelişen ağız solunumu, nazal ve oral kavitede kas dengelerinde bozulmalara neden olarak, çocuklarda kraniyofasiyal büyümeyi etkilemekte ve maloklüzyonların gelişmesine neden olabilmektedir. OUAS teşhisi konulan hastalarda çoğunlukla nazal rezistans fazladır, ağız solunumu izlenmektedir ve genellikle bu duruma dar bir maksiller ark eşlik etmektedir. Maksiller darlığı olan hastalarda dil pozisyonu da değişmiştir ve buna bağlı retroglossal hava yolunda bir daralma mevcuttur.



Şekil 3. OUAS risk anketi (Pediatrik Uyku anketi, uykuda solunum bozukluğu alt ölçeği) skoru +0.57 olup OUAS riski taşıdığı belirlenen 13 yaşındaki kız çocukta başlangıç PSG raporunda AHİ 13,2/saattir. Maksiller transvers darlığı bulunan hastada hızlı maksiller ekspansiyon ile (rapid maxillary expansion, RME) üst çene iskeletsel olarak midpalatal sütürden ayrılma sağlanarak genişletildi. RME sonrası alınan PSG raporunda AHİ 0,8/saat ölçüldü. RME tedavisi ile burun tabanında 1,6 mm, keser dişler hizasında 2,3 mm ayrılma (genişleme) meydana geldi. Hastanın başlangıç ağız içi ön (3a), sağ yan (3b), sol yan (3c) ve oklüzal (3d) görüntüleri, RME apareyi ağızdayken ön (3e), RME sonrası ön (3f) ve oklüzal (3g) görüntüleri. Hastanın RME tedavisi öncesi (3h) ve sonrası (3ı) anteroposterior film görüntüleri (Ortodontik tedavi: Prof. Dr. Tülin Taner, Dt. Mustafa Kızılırmak).

Hızlı maksiller genişletme tedavisinin nazal rezistansı azalttığı bilinmektedir. Bu sayede ağız solunumu burun solunumuna dönebilmekte ve buna bağlı olarak da dil pozisyonu düzelebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, OUAS teşhisi konulmuş hastalarda hızlı maksiller genişletme tedavisinin AHİ'de anlamlı azalmalara neden olduğu belirtilmiştir (Cistulli ve ark., 1998; Huynh ve ark., 2016; Vale ve ark., 2017). Bununla birlikte hızlı maksiller genişletme apareyi ile tedavi sonrasında aparey çıkarıldığında dilin nötral pozisyona yerleşebilmesiyle posterior kollapsın azaldığı ve bu sayede aparey tedavisi ile azalan AHİ'nin, aparey çıkartıldıktan sonra daha da azaldığı bildirilmiştir (Pirelli ve ark., 2004). Maksiller darlığı ve OUAS olan bir çocukta maksiller genişletme sonrası dentofasiyal yapılardaki düzelme ve olumlu AHİ değişimi şekillerde görülmektedir (Şekil 3).

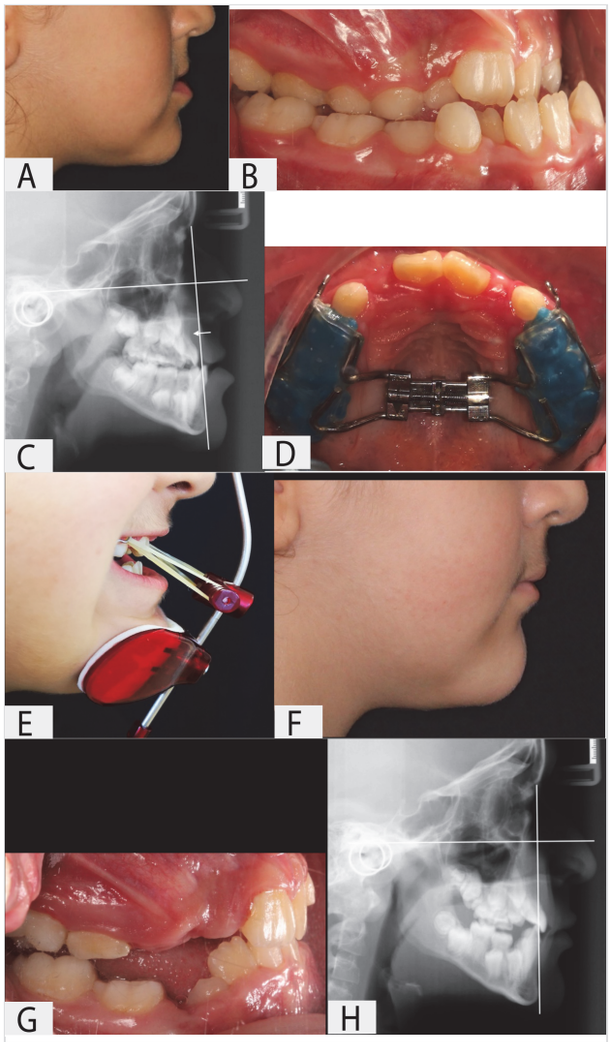
Çocuklarda OUAS ve Maksiller Protraksiyon Tedavisi

Maksiller retrüzyona sahip bireylerde, maksillanın geride konumlanmasıyla oluşabilecek farengeal havayollarında daralma nedeniyle solunum bozuklukları gelişebilmektedir. Bu hastalarda aynı zamanda kraniyal kafa kaidesi oryantasyonunun değişmesi, daralmış nazofarenkse neden olabilir (Quo ve ark., 2019). Bu bilgilerle uyumlu olarak, maksillanın ortopedik olarak ilerletilmesiyle birlikte hava yolu boyutlarında artış olacağı belirtilmiştir (Ming ve ark., 2018). Yakın zamanda yapılan bir pilot çalışmada, iskeletsel ankrajlı maksiller ilerletme tedavisi sonucunda nazofarengeal hava yolunun genişlediği ve OUAS hastalarında iyileşmelerin izlendiği bildirilmiştir (Quo ve ark., 2019). Ancak OUAS semptomlarının iyileşmesinde yardımcı olan diğer ortopedik tedavilerde olduğu gibi, ortodonti kliniğine gelen bir bireyin, ancak maksiller retrüzyonu varsa ortopedik olarak maksiller ilerletme tedavisi uygun bir seçenektir. Maksiller retrüzyonun ve tedavisinin OUAS ile ilişkisinin daha detaylı bir şekilde anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Şekil 4'de maksiller retrüzyon şikâyeti ile kliniğimize başvuran hastanın klinik muayenesi ve OUAS riskinin (+) olarak belirlenmesi sonucu uyku hekimine gönderilmesi ve adenotonsillektomi sonrası maksiller genişletme ile birlikte yüz maskesi kullanılarak elde edilen maksiller protraksiyon sonrası görüntüleri izlenmektedir.

HORLAMA VE OUAS TANISI ALAN ERİŞKİNLERDE DENTAL TEDAVİLER

Ağız İçi Apareyler

Erişkinlerde horlama ve OUAS tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisi ağız içi apareylerdir. Üst hava yolu daralmalarının tedavisinde ağız içi apareylerin kullanımı ilk defa Pierre Robin (Robin, 1934) tarafından 1900'lü yılların başında önerilmiştir. Mandibulayı ilerleterek alt çeneyi önde tutan apareylerin kullanımıyla farengeal hava yolu boyutunun artırılabileceği veya tıkanmasının azaltılabileceği düşünülmüştür. 1980'lerden beri mandibuler ilerletme apareyleri OUAS tedavisinde kullanılmaktadır. Başlangıçta bu tedavi sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktaydı. Günümüzde ise mandibuler ilerletme apareyleri uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisinde birinci basamak tedaviler arasında sayılmaktadır (Marco Pitarch ve ark., 2018). Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği 1995 yılında horlama ve OUAS'ın ağız içi apareylerle tedavisinde yayınlanan güncel bilgileri derleyerek ağız içi apareylerin kullanımının klinik prensipleri ve hangi durumlarda bu apareylerin kullanımının uygun olacağı bilgilerini yayınlamış, 2006 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi, 2015 yılında ise Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ile birlikte Amerikan Diş Hekimliği Uyku Tıbbı Akademisi tarafından değişen verilere göre güncellemeler yapılmıştır (American Sleep Disorders Association, 1995; Kushida ve ark., 2006; Ramar ve ark., 2015).



Şekil 4. OUAS risk anketi (Pediatrik Uyku anketi, uykuda solunum bozukluğu alt ölçeği) skoru +1 olup OUAS riski taşıdığı belirlenen 9 yaşındaki kız çocukta hastanın adenotonsillektomi sonrası alınan PSG raporunda AHİ 4,5/saattir. Maksiller transvers darlık ve maksiller retrüzyonu olan hasta maksiller ekspansiyon ve protraksiyonla tedavi edildi. Başlangıç profil (4a), ağız içi sağ yan (4b) ve lateral sefalometrik film (4c) görüntüleri. Maksiller ekspansiyon (4d) ve protraksiyon (4e) tedavisi sonrası profil (4f), ağız içi sağ yan (4g) ve lateral sefalometrik film (4h) görüntüleri. Ortodontik tedavi sonrası alınan PSG raporunda AHİ 1,6/saattir (Ortodontik tedavi: Prof. Dr. Tülin Taner, Dt İzel Gizem Adıgüzel Aras).

Ağız İçi Apareylerin Etki Mekanizması

OUAS hastalarında uyku sırasında hava yolunda en yaygın daralma alanları retroglossal ve retropalatal alanlardır (Hoffstein, 2007). Bu daralmaların hem anatomik (azalmış orofarengeal boyutlar) hem patofizyolojik (üst hava yolu kaslarının fonksiyonel bozukluğu) faktörlere bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir (Johal ve Battagel, 2001). Horlama ve OUAS için etiyolojik faktörler arasında farenks arka duvarında kalınlaşma, daralma ya da uzama, şişmanlığa bağlı ilgili bölgede yağlanma, makroglossi, mikrognati, retrognati, dikey boyut kaybı, tonsil ve adenoid hipertrofisi, nazal yetmezlik, genioglossus kasının uykuda daha az etkin çalışması, uykuda ilgili tüm kaslarda gevşeme, gevşemiş durumdaki yumuşak damak ve uvulada sarkma ve ağız açık uyuma gibi alışkanlıklar bulunmaktadır (Yeşil Şahin ve ark., 2015). Ağız içi apareylerin amacı mandibulayı veya dili uyku sırasında pozisyon olarak önde konumlandırmak ve bu sayede üst hava yolunu genişleterek ve/veya üst hava yolu kollapsını engelleyerek üst hava yolu açıklığını iyileştirmektir.

Mandibuler ilerletme apareyi mandibulayı önde konumlandırırken vertikal boyutu artırmaktadır. Bu durum apareyin iyileştirici etkisinin mandibuler ilerletmeden mi yoksa vertikal boyut artışından mı kaynaklandığı konusunda sorulara neden olabilir. Ancak mandibuler ilerletme apareyleri ile sadece vertikal açıklık oluşturan ve mandibulayı ileride konumlandırmayan apareylerin etkinliği karşılaştırıldığında elde edilen düzeltici etkinin sadece mandibulayı önde konumlandıran apareylerde gözlendiği bulunmuştur (Petri ve ark., 2008). OUAS hastalarında ağız içi aparey tedavisinin potansiyel etki mekanizması şu şekilde açıklanabilir: Bireyler supin pozisyonundayken dil ve alt çene dâhil bütün dokular yer çekiminin etkisiyle geriye doğru hareket etmektedir. Eğer ağız içi apareyler dilin, alt çenenin veya her ikisinin birden önde tutulmasını sağlayabilirse hava yolunu açık tutarak apne ve hipopne sayısının azaltılmasında yardımcı olabilir (Conley, 2015).

Ağız İçi Apareylerin Tipleri, Kullanım Şekli ve Amaçları

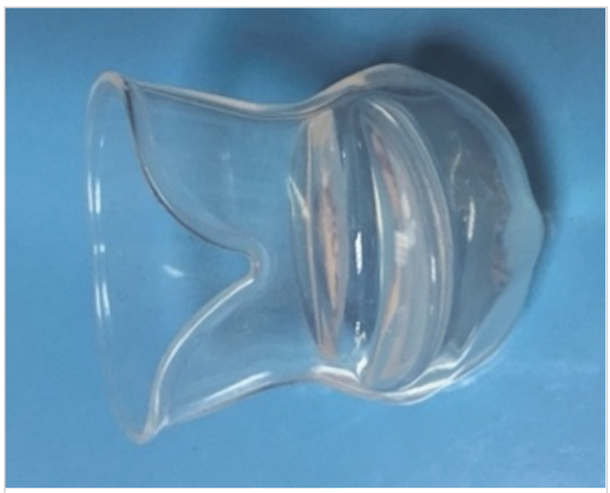
Günümüzde OUAS tedavisi için tasarlanmış çeşitli ağız içi apareyler mevcuttur. Bunlar geceleri uyku esnasında kullanılan hareketli apareylerdir ve esas olarak iki ana başlık altında incelenebilirler.

1. Dil tutucu apareyler
2. Mandibuler ilerletme apareyleri

Her iki aparey tipi de uygun seçilmiş hastalarda OUAS tedavisi için genellikle etkili seçeneklerdir. Ağız içi apareyler, sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisini kabul etmeyen veya tedaviye cevap vermeyen hastalarda birinci basamak tedavidir. Ağız içi apareyler genellikle kolay tolere edilebilir ve hasta kooperasyonu yüksek olan bir tedavi seçeneğidir (Saglam-Aydinatay ve Taner, 2018). Ancak bütün OUAS hastaları ağız içi aparey tedavisine cevap vermeyebilir; ağız içi apareyler OUAS vakalarının %36-70'inde tamamen etkili olabilmektedir (Behrents ve ark., 2019). Uygun ağız içi apareyin seçimi; ücret, kullanım kolaylığı, dayanıklılık, uyumlanabilirlik, hasta rahatı gibi faktörler göz önüne alınarak ve hastanın da fikri alınarak yapılabilir. Hastaya apareyi seçme özgürlüğünün verilmesi hasta kooperasyonunu da artırıcı bir faktördür.

Dil Tutucu Apareyler

Dil tutucu apareyler (Şekil 5) genellikle büyük dili olan veya mandibuler ilerletme apareyi kullanımının kontrendike olduğu hastalarda endikedir (Ferguson ve ark., 2006). Kişiye özel yapılabilen veya prefabrike olan dil tutucu apareyler dili negatif basınçla önde tutan bir hazne içerirler. Bu apareylerde dilin önde tutulması ile dilin arka kısmının hava yolunu tıkamasının önüne geçilmesi ve bu sayede horlama ve diğer semptomların azaltılması hedeflenmektedir. Özellikle mandibuler ilerletme apareyi için yeterli sayıda dişe sahip olmayan ve temporomandibuler eklemi önde konumlanmaya uygun olmayan hastalarda dil tutucu apareyler uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Bu apareylerin genelde 4 boyutu ve dişli ve dişsiz olmak üzere iki seçeneği vardır.



Şekil 5. Dil tutucu aparey.

Dilin çevresi bir diş ipi yardımıyla ölçülerek dil tutucu apareyler için uygun aparey hazne boyutu belirlenir. Daha sonra hazne nemlendirilir, sıkılır ve dil yerleştirilir. Aparey negatif basınç ve tükürüğün yapıştırıcı etkisi ile birlikte dili önde konumlandırır ve orofarengeal hava yolunu açar (Conley, 2015). Dil tutucu apareylerin en yaygın yan etkileri dil uyuşması, dil ağrısı, ağız kuruluğu ve diş veya dişeti ağrısı olarak sıralanmıştır (Banhiran ve ark., 2020). Bu etkilerin dışında, dil tutucu apareylerin uzun süre kullanımına bağlı gelişen yan etkileri inceleyen bir vaka serisinde (Chen ve ark., 2008), en sık izlenen dişsel değişiklikler ön ve/veya tek taraflı arka açık kapanış olarak belirtilmiştir.

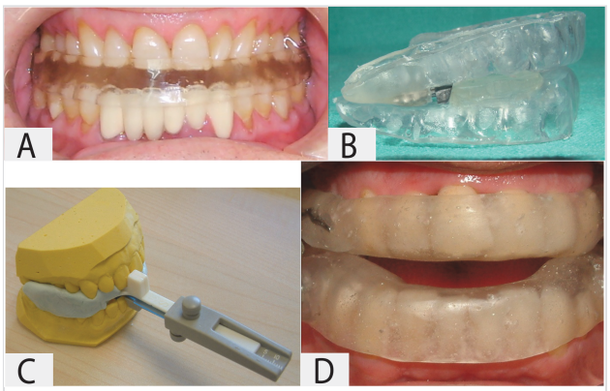
Amerikan Diş Hekimliği Uyku Tıbbı Akademisi'nin OUAS tedavisi için 2015 yılı Ağız İçi Aparey Kullanımı Rehberi'nin güncellemesinde, yetişkin bireylerde OUAS'ın tedavisinde dil tutucu apareylerin etkinliğini değerlendirebilmek için yeterli veri olmadığı belirtilmiştir (Ramar ve ark., 2015). Yakın zamanda yapılan randomize klinik bir çalışmada ise PSG bulgularının iyileşmesinde sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin dil tutucu apareylere göre daha etkin olduğu, ancak kısa dönemde hastanın yaşam kalitesi, gündüz uykululuk hali ve tedavi uyumu açısından iki tedavi seçeneği arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir (Banhiran ve ark., 2020).

Mandibuler İlerletme Apareyleri

Mandibuler ilerletme apareyleri mandibulayı ve ilişkili yumuşak dokuları önde konumlandıran hareketli apareylerdir. Bu apareylerin etkisiyle yumuşak damak, dil ve hyoid kemik de önde pozisyonlanır ve masseter ve submental kaslarda aktivasyon gözlenir (Serra-Torres ve ark., 2016). Böylece üst hava yolu genişler ve hava yolunun kapanması önlenir (Behrents ve ark., 2019).

Bu apareyler bileşenlerine, aktivasyon şekline, titrasyon kapasitesine, vertikal açıklık miktarına, lateral çene hareketlerine izin vermelerine ve prefabrike veya kişiye özel yapılmış olmalarına göre değişiklik göstermektedir. Bu apareyler kişiden ölçü alınıp laboratuvarda yapılabilen şekilde, yani "kişiye özel", veya daha önceden hazır bir apareyin bireye göre yeniden şekillendirilmesiyle yapılabilen "prefabrike" apareyler olmak üzere iki farklı şekilde elde edilebilir. Bunun yanı sıra bu apareylerin bazılarında mandibulanın ilerletme miktarı aparey üzerinden ayarlanabilir, bunlar ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareyleridir. Bir diğer tipinde ise mandibuler ilerletme apareyi mandibulayı sadece tek bir ilerletme pozisyonunda tutar, tedavinin seyrine göre mandibulanın ilerletme miktarı aynı aparey üzerinden ayarlanamaz, sabittir. Mevcut verilerin sistematik derlemesi sonucunda kişiye özel yapılmış ve ayarlanabilir ağız içi apareylerin AHİ, uyanıklık reaksiyonu (arousal) indeksi, oksijen desatürasyon indeksini azaltmada ve oksijen satürasyonunu artırmada prefabrike apareylerden daha etkili olduğu bulunmuştur (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010; Ramar ve ark., 2015; Koretsi ve ark., 2018). Bu etkilerin yanı sıra, kooperasyonun da kişiye özel apareylerde prefabrike apareylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Vanderveken ve ark.,2008). Amerikan Diş Hekimliği Uyku Tıbbı Akademisi, ağız içi aparey kullanım endikasyonu ile diş hekimine başvuran OUAS hastalarında kişiye özel yapılmış, ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareylerinin kullanımını önermektedir (Ramar ve ark.,2015). Mandibuler ilerletme apareyleri tek bir splint (monoblok) şeklinde veya her iki çene için ayrı splintler içerecek şekilde olabilir. Monoblok tarzındaki apareylerde TME rahatsızlıklarını içeren yan etkilerin daha çok görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (Serra-Torres ve ark., 2016).

Mandibuler ilerletme apareyi; mandibulanın maksimum ilerletme pozisyonunun %50-75'i kadar mandibulayı öne almalıdır. Ağızdan rahat nefes alıp vermeyi garantileyecek şekilde kesiciler arasında 3-5 mm vertikal aralık sağlanmalıdır. Maksilla ve mandibula arasındaki vertikal aralığın minimal olacak şekilde planlanması gereklidir. Eğer bu aralığı sağlamak için mandibulaya arka yönde aşırı rotasyon yaptırılması gerekiyorsa bu durum hava yolunda özellikle hipofarenks seviyesinde daralmaya neden olup apareyin etkinliğini ortadan kaldırabilir. Ağız içi apareylerde karşıt dişlerin uzamasını engellemek için dişlerin oklüzal yüzeylerinin tamamen kaplanması gereklidir. Bunun yanı sıra uyku sırasında mandibulanın geriye doğru kaçmasını engellemek için apareyin tutuculuğu iyi olmalıdır. Gereken durumlarda mandibulanın açılmasını engellemek için ağız içi elastikler kullanılabilir (Johal ve Battagel, 2001). Ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareyi kullanan bir olgunun görüntüleri Şekil 6'da görülmektedir. Olgunun başlangıç PSG raporunda AHİ 12,5/saat, apareyli PSG'sinde AHİ 1,5/saattir.



Şekil 6. Kişiye özel monoblok mandibuler ilerletme apareyinin ağız içi görünümü (6a); Kişiye özel ayarlanabilir (titre edilebilir) mandibuler ilerletme apareyi (6b); Klinikte ayarlanan mandibuler ilerletme ve vertikal açıklık miktarının alçı modeller üzerinde görünümü (6c); Kişiye özel ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareyi kullanan olguda titrasyon sonrası ağız içi önden görünüm (6d).

Ağız İçi Apareylerin Endikasyonları

- Horlama şikâyeti olan ve kilo kaybı veya uykuda pozisyon değişikliği gibi davranışsal önlemlere uymayan veya uyduğu halde şikâyeti devam eden hastalarda ağız içi aparey tedavisi endikedir. OUAS olmadan sadece horlama şikâyeti olan hastalarda ağız içi aparey tedavisinin uyku kalitesini artırmada sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinden daha etkin olduğu ve hastalar tarafından daha

tercih edilir bir tedavi olduğu bulunmuştur (Ramar ve ark., 2015).
- Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisini kabul etmeyen, bu tedaviye uygun olmayan veya cevap vermeyen OUAS hastalarında ağız içi aparey kullanımı sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi kadar etkin olmasa da endikedir. Ağız içi apareylerin kullanımı OUAS semptomlarını azaltmada ve uyku parametrelerini iyileştirmede etkin bir tedavi yöntemidir ve başarıyı artırmak için kilo kaybı veya uykuda pozisyon değişikliği gibi ek önlemler alınabilir (Kushida ve ark., 2006; Ramar ve ark., 2015).
- Şiddetli OUAS hastalarında ağız içi apareylerden önce sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi denenmelidir (Kushida ve ark., 2006; Ramar ve ark., 2015).

Ağız İçi Apareylerin Avantajları (Johal ve Battagel, 2001; Conley, 2015; Banhiran ve ark., 2020)

- Hafif-orta şiddetli OUAS tedavisinde etkin bir seçenektir.
- Horlamayı azaltır.
- Ağız içi apareyler küçüktür ve bu sayede kolay taşınabilirler.
- Kolay ulaşılabilir bir tedavidir.
- Cerrahi tedavinin aksine invaziv değildir ve geri dönüşümlü bir tedavidir.
- Elektrik ihtiyacı yoktur.
- Ağız içi apareyler alternatif tedavilere göre daha ucuz bir seçenektir.
- Kısa sürede tedavinin başarısız olduğuna karar verilirse bu sürede geri dönüşümsüz dişsel değişikliklere neden olmaz.
- Denizciler veya askeri personel gibi belli mesleklerde kullanım kolaylığı bir avantajdır.

Ağız İçi Apareylerin Yapımı

Bir diş hekimi hastasında OUAS olduğunu düşünüyorsa, hastasını teşhisin konulabilmesi için uyku tıbbı konusunda uzman bir doktora yönlendirmelidir. Hasta uyku tıbbı hekimi tarafından detaylı olarak değerlendirildikten ve gerekli testlerin de yardımıyla hastaya OUAS teşhisi konduktan sonra hastanın ağız içi apareyler ile tedavisi düşünülebilir. Böyle bir durumda ileri değerlendirmeler için hasta tekrar diş hekimine yönlendirilir. Ağız içi apareyler ile OUAS tedavisi planlanan hastalarda, diş hekiminin kişiye özel yapılan ve ayarlanabilir apareyleri tercih etmesi önerilmektedir (Ramar ve ark., 2015).

Diş hekimi OUAS ile ilişkili herhangi bir tedaviye başlamadan önce, diğer bütün tedavilerde olduğu gibi bir aydınlatılmış onam almalıdır. Bu onamda uygulanacak tedavi planı ayrıntısıyla anlatılmalı ve olası tedavi alternatifleri hakkında da bilgi verilmelidir. Bunun yanı sıra aparey kullanımıyla ilişkili beklenen etkiler, riskler, kısa ve uzun dönem yan etkiler ve olası komplikasyonlardan bahsedilmelidir. Hastanın apareyi düzenli kullanmasının gerekliliği ve uzun dönem takip ihtiyacı üzerinde önemle durulmalıdır. Hastanın apareyi kullanım süresi ve başarı olasılığı hastaya sunulmalıdır.

Hastanın ilk randevusunda ağız içi ve ağız dışı yapılarının sağlığını ve durumunu belirlemek için detaylı bir muayene sonrası hastanın kayıtları alınmalıdır. Muayene esnasında yumuşak dokular, periodontal yapılar, temporomandibuler eklem ve diş sıkma alışkanlıkları değerlendirilmelidir. Dişler ve restorasyonlar kontrol edilmeli, kapanış incelenmelidir. Alınacak kayıtlar fotoğraflar, dental modeller ve gerekli durumlarda uygun görüntüleme tekniğiyle alınmış (lateral sefalometrik, panoramik ve periapikal filmler veya konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri) radyografları içermelidir (Kushida ve ark., 2006; Conley, 2015). Hastaya mandibuler ilerletme apareyi yapılabilmesi için hastanın sağlıklı dişleri ve destekleyen periyodonsiyumu olması, maksilla ve mandibulada apareyin tutuculuğunu sağlayabilecek şekilde en az 8 diş bulunması, mandibulanın maksimum ilerletme pozisyonunun %50-75'inde kapanış alınabilmesi ve hastanın ağızdan rahat nefes alıp verebilmesini garantileyecek şekilde kesiciler arasında 3-5 mm vertikal aralığın sağlanabilmesi gereklidir (Johal ve Battagel, 2001). Bu durumlar karşılanamıyorsa hasta kayıtları incelendikten sonra hastanın mandibuler ilerletme apareyi tedavisine uygun olmadığı sonucuna varılabilir, ancak diğer durumlarda bu kayıtlar hastanın başlangıç tedavi kayıtlarını oluşturacaktır.

Başlangıç kayıtları sonrası apareyin yapımına karar verilirse üst ve alt çene ölçüleri ve tedavi öncesi mandibulanın maksimum açıklık, lateral hareketler ve maksimum ilerletme miktarları kaydedilir. Aparey genelde mandibulayı maksimum ilerletme miktarının %50-75'i kadar önde konumlandıracak ve çeneler arası birkaç mm açıklık olacak şekilde yapılır. Belirtilen kriterlere uygun kapanış alındıktan sonra modeller ve kapanış laboratuvara gönderilir ve aparey yapılır.

Ağız İçi Apareylerin Teslimi

Apareyin teslim aşamasında diş hekimi apareyi ağız içine yerleştirir, hastaya apareyin nasıl kullanılacağını, bakımının, temizliğinin ve ayarlamalarının (eğer ayarlanabilen bir aparey yapıldıysa) nasıl yapılacağını anlatır. Hastaya hangi yan etkiler veya komplikasyonlarla karşılaşabileceği ve bu durumlarda ne yapması gerektiği anlatılmalıdır. Apareyin uyumu ve rahatlığı değerlendirilir, mandibulanın öne alınma miktarı kontrol edilerek aparey teslimi tamamlanır.

Teslim aşamasında mandibula genellikle mandibuler ilerletme apareyleri ile maksimum ilerletme miktarının üçte ikisi ölçüsünde öne alınır; ancak hasta başlangıçta bu kadar öne alınmasını tolere edemiyorsa daha az bir öne alma miktarı ile başlangıç kaydı alınır. Aparey tesliminden sonra diş hekimi aparey kullanımını, yan etkileri, komplikasyonları ve aparey ile sağlanan mandibuler ilerletme miktarını 1-2 haftalık aralıklarla değerlendirmelidir. Bu randevularda hastanın OUAS semptomlarındaki öznel (sübjektif) değişiklikleri sorgulanmalıdır. Apareyin tamire veya uyumlamaya ihtiyacı olabilir. Ayarlanabilen bir aparey yapılmayan durumlarda, eğer mandibula yan etkilere neden olacak kadar öne alındıysa veya horlamanın kesilmesini sağlayamayacak kadar geri pozisyondaysa apareyin yeniden yapılması gerekebilir. Ayarlanabilen apareylerin kullanımı ile, hastanın ihtiyaçlarına cevap verecek şekilde mandibula istenilen pozisyona getirilinceye kadar ilerletme miktarı değiştirilebilir. Hastanın OUAS semptomları ve uyku kalitesi ile ilgili hastadan alınan öznel geri dönüşlere göre, mandibuler ilerletme miktarı semptomlar hafifleyinceye kadar, hastanın tolere edebildiği ölçüde artırılabilir. Eğer optimal ilerletme miktarı belirlenemezse aparey belirgin yan etki gözlenmeyen, mandibulanın en ileri pozisyonunda ayarlanır. İlerletme miktarı belirlendikten sonra ağız içi apareyler takılıyken istenen bir uyku testi ile apareyin etkinliği değerlendirilir ve tedavinin seyrine karar verilir. Yakın zamanda apareyin mandibuler ilerletme miktarının belirlenmesi için evde oksimetre kullanımının da etkin bir yöntem olabileceği önerilmiştir (Metz ve ark., 2019). Bütün OUAS hastalarında ağız içi aparey tesliminden sonra, aparey takılıyken yapılan bir polisomnografi ile tedavi etkinliği değerlendirilmelidir (Kushida ve ark., 2006).

Ağız içi apareyler ile OUAS tedavisi sırasında hasta hem öznel değerlendirmeler hem de nesnel gözlemler ile devamlı takip edilmelidir (Ramar ve ark., 2015). Apareyin etkinliği polisomnografi ile gösterildikten sonra hastanın diş hekimi tarafından ilk yıl 6 ayda bir daha sonra ise yılda bir takibi önerilmektedir (Kushida ve ark., 2006; Taner, 2017; Behrents ve ark., 2019). Bu takiplerin amacı, hasta kooperasyonu, apareyin uyumu ve rahatlığı, ek aktivasyon

gerekliliği, ağız içi yapıların sağlığı ve oklüzyonun kontrolü ve hastanın OUAS semptomlarının incelenmesidir. Bu değerlendirmelerin yanı sıra hastalar dişlerinde istenmeyen hareket veya temporomandibuler eklem rahatsızlıkları gibi yan etkilerin gelişimi açısından da takip edilmelidir. Bu takiplerin dışında hastaya, eğer OUAS semptomlarında bir artış veya genel sağlığında bir değişiklik meydana gelirse, hemen doktoruyla temasa geçmesi önerilmelidir.

Ağız İçi Apareyler ile Tedavi Hedefleri

OUAS özellikleri göstermeyen, sadece horlama şikâyetiyle başvuran hastalarda hedef horlamayı kabul edilebilir düzeye indirmek veya tamamen ortadan kaldırmaktır. OUAS hastalarında ise hedef, klinik semptomların düzeltilmesi, AHİ ve oksihemoglobin satürasyonunun normale döndürülmesidir (Kushida ve ark., 2006). Ağız içi apareylerin başarı oranı, yani AHİ'yi 10/saatin altına indirmesi %54 olarak belirtilmiştir. (Hoffstein, 2007)

Ağız İçi Apareylerin Etkinliği

1995 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği'nin OUAS hastalarında ağız içi aparey uygulamasında kullanılacak tedavi parametrelerini içeren bildiriyi ilk kez yayınlamasını takiben, OUAS tedavisinde ağız içi aparey kullanımına ve tedavi etkilerine ilişkin birçok bilimsel çalışma ve derlemeler yapılmıştır (Ramar ve ark., 2015; Ferguson ve ark., 2006; Koretsi ve ark., 2018; Metz ve ark., 2019; Wojda ve ark.,2019). Bu çalışmaların çoğunda OUAS'ın mandibuler ilerletme apareyi ile etkin bir şekilde tedavisinin yapılabildiği rapor edilmiştir (Metz ve ark., 2019). Tedavi edilmemiş OUAS nedeniyle gelişen morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, ağız içi aparey tedavisinin etkinliğinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

Ağız içi apareylerin etkinliği değerlendirilirken dikkate alınabilecek çeşitli kriterler vardır. Bunlar öznel ve nesnel kriterler olarak sınıflandırılabilir. Öznel kriterler hastanın OUAS semptomlarının değişiminin hastalar veya hasta yakınları tarafından doldurulan anketlerle incelenmesidir. Bu yöntemlerin dışında tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların hava yolu boyutunun iki veya üç boyutlu radyograflarla değerlendirilmesi de mümkündür. Ancak OUAS'ın teşhisinde olduğu gibi tedavisinin nesnel bir şekilde değerlendirilmesinde de altın standart polisomnografidir.

OUAS hastalarında mandibulayı önde tutan apareylerin etkinliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aktif aparey kullanan grupta gündüz uyku halini belirlemede en sık kullanılan skala olan Epworth Uykululuk Skalası (EUS) skorlarında (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010), uyanma indeksinde (Gotsopoulos ve ark., 2004) ve yaşam kalitesinde (Ramar ve ark., 2015) belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ağız içi apareylerin kullanımı ile sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi karşılaştırıldığında ise, hastaların EUS skorları, uyanma indeksleri, yaşam kaliteleri, fonksiyonel ve sağlık durumlarındaki iyileşme her iki tedavi grubu için farklılık göstermemiştir (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010; Koretsi ve ark., 2018).

Mandibuler ilerletme apareyi kullanımı ile hava yolu boyutlarında meydana gelen değişiklikleri inceleyen lateral sefalometrik film çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları anteroposterior yönde arka hava yolu boyutlarında artış bildirirken (Schmidt-Nowara ve ark., 1991), bir kısmı aparey kullanımı ile havayollarında anlamlı bir değişiklik oluşmadığını belirtmiştir (Eveloff ve ark., 1994). Mandibuler ilerletme apareylerinin üç boyutlu etkisini değerlendiren bir çalışmada (Gale ve ark., 2000), aparey kullanımı ile minimum farengeal hava yolu alanının arttığı; ancak hastalar bireysel olarak değerlendirildiğinde etkilerin farklılık gösterdiği, bu nedenle her hastanın apareye verdiği cevabın bireysel olarak değerlendirilmesinin daha uygun olduğu belirtilmiştir. Videoendoskopi kullanılarak hava yolunun üç boyutlu olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada (Ryan ve ark., 1999), OUAS tedavisinde mandibuler ilerletme apareyi kullanımının hastanın uyanık olduğu dönemde transvers yönde velofarenks çapı ve alanında da artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Uyanıklık sırasında velofarengeal çaptaki bu artışın uyku sırasında üst hava yolu açıklığının artmasıyla da ilişkili olabileceği ve aparey tedavisinin etkinliğini açıklamaya yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Mandibuler ilerletme apareyleri ile gözlenen velofarengeal çaptaki artış, üç boyutlu görüntüleme yöntemleriyle de desteklenmiştir (Chan ve ark., 2010; Dontsos ve ark., 2021). Özetle, ağız içi apareyler üst hava yolu boyutlarını birçok noktada artırma potansiyeline sahiptir ve bu da OUAS semptomlarını azaltmada etkilidir.

Başlangıç değerler ile karşılaştırıldığında mandibuler ilerletme apareyi tedavisi AHİ, oksijen desatürasyonu, horlama ve kan basıncı gibi değerlerde anlamlı düzeyde iyileşmeler ile ilişkili bulunmuştur (Ramar ve ark., 2015; Wojda ve ark., 2019). AHİ ve horlamayla ilişkili sonuçları içeren tedavi etkinliğinin %52 ile %97 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010). Yapılan çalışmalarda, her şiddetteki OUAS hastasında sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi de, mandibuler ilerletme apareyleri de AHİ azaltılması açısından etkin bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (Ramar ve ark., 2015); ancak her iki tedavi karşılaştırıldığında sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi daha etkin bulunmuştur (Ferguson ve ark., 1996; Lim ve ark., 2006; Doff ve ark., 2013; Wojda ve ark., 2019). Bununla birlikte ağız içi apareylerin de OUAS olan yetişkinlerde plasebo veya kontrol grupları ile karşılaştırıldığında AHİ'yi azaltmada etkin bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir (Gotsopoulos ve ark., 2004; Koretsi ve ark., 2018). Aparey ile sağlanan mandibuler ilerletme miktarı arttıkça apareyin AHİ'yi düşürmedeki etkinliğinin arttığını belirten çalışmalar mevcuttur (Ferguson ve ark., 2006). Ancak 2016 yılında yapılan bir sistematik derlemede (Bartolucci ve ark., 2016), mandibuler ilerletmenin miktarının OUAS tedavisinin başarı oranıyla anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı ve tedaviye cevabın büyük oranda bireysel farklılıklara dayandığı belirtilmiştir.

Orta şiddetli ve şiddetli OUAS hastalarında ağız içi aparey ve sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin iki yıllık takibini karşılaştıran randomize kontrollü klinik bir çalışmada (Doff ve ark., 2013), her iki tedavinin de hastaların polisomnografi değişkenlerinde anlamlı düzelmelere neden olduğu gösterilmiştir. Ancak sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin AHİ ve minimum oksihemoglobin satürasyonlarının iyileşmesinde ve özellikle şiddetli OUAS hastalarının tedavisinde daha etkili olduğu belirtilmiştir. 2018 yılında yapılan bir derlemede (Koretsi ve ark., 2018), daha şiddetli OUAS semptomu olan hastaların ağız içi apareyler ile tedavisinde, AHİ'de ve minimum oksijen satürasyonlarında daha yüksek oranlarda iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin "ortalamaya dönüş" ile de ilişkili olabileceği ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Her ne kadar ağız içi aparey kullanımı AHİ'yi düşürmede sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi kadar etkili bir yöntem olmasa da (Lim ve ark., 2006), ağız içi aparey kullanımı yan etkilerin daha az görüldüğü (Ferguson ve ark., 1996) ve hastalar tarafından daha kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir (Tan ve ark., 2002). Hastalar tarafından daha kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olması çoğu zaman, ağız içi apareylerin daha iyi kullanımıyla ve dolayısıyla daha etkin bir tedavi süreciyle sonuçlanmaktadır (Ramar ve ark., 2015).

OUAS hastalarının hepsinde ağız içi aparey kullanımı benzer tedavi etkileri oluşturmamaktadır. Bazı hastalar tedaviye cevap verirken bazı hastalarda iyileşme görülmemektedir. Hatta bazı bireylerde mandibuler ilerletme apareyi kullanımından sonra OUAS semptomlarının kötüleşmesi bile söz konusu olabilir (Hoffstein,

2007). Hangi hastaların tedaviye daha iyi cevap vereceğinin önceden belirlenebilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar uyku sırasında hava yolu basıncı ölçümünün veya uyku sırasında yapılan nazoendoskopinin apareye verilecek cevabın öngörülmesinde kullanılabileceğini belirtmiştir (Battagel ve ark., 2005; Hoffstein, 2007). Yapılan çalışmalarda belli özelliklere sahip hastaların ağız içi aparey tedavisine daha iyi cevap verdikleri görülmüştür. Bu özellikler (Lavigne ve ark., 2020);

- Düşük BMI değerleri,
- Genç yaşta ve kadın olmak,
- Boyun çevresinin küçük olması,
- Daralmış hava yolu alanı/hacminin olması,
- Hastada pozisyonel OUAS olması (*Supine-dominant positional OSAS*).

Yukarıda bahsedilen bireysel farklılıkların dışında OUAS'ın şiddeti veya kullanılan ağız içi apareyin yapım yöntemi, uyumlanabilirliği ve protrüzyon miktarı da apareyin etkinliğini belirleyen faktörler arasında sayılabilir (Ahrens ve ark., 2011).

OUAS tedavisi için kullanılacak farklı apareylerin oluşturulmasında çok çaba harcanmıştır ve günümüzde pek çok mandibuler ilerletme apareyi tasarımı mevcuttur. Birçok farklı aparey tasarımının olması, tedavi başarısını esas olarak etkileyen aparey özelliklerinin ne olduğu konusunda kafa karışıklıklarına neden olabilmektedir. 2013 yılında Amerikan Diş Hekimliği Uyku Tıbbı Akademisi Direktörler Kurulu'nun (Scherr ve ark., 2014) oluşturduğu tanıma göre mandibuler ilerletme apareyinde aranan özellikler aşağıda listelenmiştir:

- OUAS tedavisinde kullanılan mandibuler ilerletme apareylerinin fonksiyonu uyku sırasında açık bir üst hava yolu oluşturabilmek için mandibulayı önde tutmak ve mandibulanın gece boyunca bu konumda kalmasını sağlamaktır.
- Bu apareyler kişiden alınan fiziksel veya dijital ölçüler kullanılarak kişiye özel hazırlanmalıdır.
- Mandibuler ilerletme apareyleri biyo-uyumlu materyallerle maksilla ve mandibulayı bir arada tutacak şekilde yapılırlar.
- Bu apareylerin mandibuler ilerletme miktarı aşamalı olacak şekilde (her bir aşama 1 mm veya daha az hareket sağlamalıdır) en az 5 mm ayarlanabilirliğe sahip olmalıdır.
- Aşamalı olarak sağlanan ilerletme, ihtiyaç halinde geri alınabilmelidir.
- Aparey hastalar tarafından rahatlıkla takılıp çıkarılabilmelidir.
- Ağız içindeki yapılara stabil bir şekilde tutunabilmelidir.
- Ağız içi aparey en az 3 yıl yapısal bütünlüğünü koruyabilmelidir.

Günümüzde, kişiye özel yapılmış ve ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareylerinin horlama ve hafif-orta şiddetli OUAS tedavisinde yüksek düzeyde etkili olduğu bilinmektedir. Orta şiddetli OUAS hastalarında AHİ'nin azaltılmasında mandibuler ilerletme apareyleri sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinden daha az etkin olsa da birçok güncel çalışma gündüz uykululuk durumu, hipertansiyon, nörokognitif fonksiyon, yaşam kalitesi ve kardiyovasküler mortalite açısından her iki tedavinin benzer düzeyde etkin olduğunu ve kooperasyon açısından ağız içi apareylerin daha üstün olduğunu göstermektedir (Scherr ve ark., 2014).

OUAS Tedavisinde Ağız İçi Aparey Kullanımının Yan Etkileri

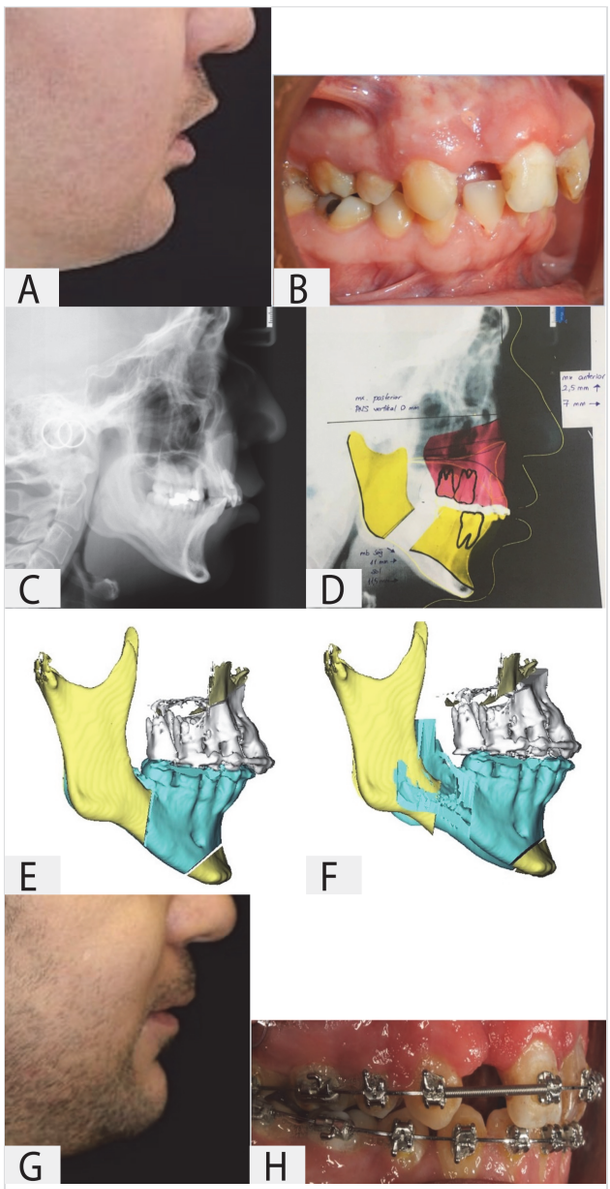
OUAS tedavisinde ağız içi apareylerin kullanımı ile meydana gelen yan etkiler genelde hafif ve geçicidir. Ağız içi aparey tedavisiyle hastaların tedaviyi bırakmasına neden olacak kadar ciddi yan etkiler sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisiyle karşılaşılabilecek ciddi yan etkilerden daha nadir görülmektedir. Aparey tesliminden sonraki takip döneminin amacı ağız içi apareylerde meydana gelebilecek bozulmaları ve uyumsuzlukları gidermek, ağız içi ve kraniyofasiyal yapıların bütünlüğünü ve oklüzyonu değerlendirmek ve hastaların OUAS semptomlarını öğrenmektir. OUAS tedavisinde ağız içi aparey kullanan hastalarda apareylerin uygun kullanılmaması potansiyel problemlerdir ve hastaların aparey kullanım kooperasyonunun artırılması gereklidir.

Apareyin ilk tesliminden sonra kısa sürede ortaya çıkabilen yan etkiler; çiğneme kaslarında rahatsızlık, tükürük salgılanmasında artış ve hasta uyandığında kapanışın değişmiş olması olarak sıralanabilir. Bu yan etkilerin geçici olduğu ve düzenli kullanımlarda azaldığı veya ortadan kalktığı belirtilmiştir (Schmidt-Nowara ve ark., 1991; Ferguson ve ark., 2006).

Bu etkilerin yanı sıra; dişeti irritasyonu, temporomandibuler eklem bölgesinde rahatsızlık, dişlerde hassasiyet, tat almada değişiklik ve ağız kuruluğu da belirtilen yan etkiler arasındadır (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010; Serra-Torres ve ark., 2016). Dişeti irritasyonu meydana gelen durumlarda ise irritasyona neden olan bölgelerin yeniden uyumlanması, rahatsızlığın giderilmesine yardımcı olabilir. Eğer aparey teslimi sonrasında temporomandibuler eklem bölgesinde rahatsızlık gelişirse, mandibuler ilerletme miktarı azaltılarak bu sorun çözülebilir. Temporomandibuler eklem rahatsızlığı olan hastalarda mandibuler egzersizlerin verilmesiyle ağrının azalabileceği, aparey kooperasyonunun artabileceği ve bu sayede yaşam ve uyku kalitesinde artış gözlenebileceğini belirten bir çalışma (Cunali ve ark., 2011) bulunmakla birlikte OUAS hastalarında var olan temporomandibuler eklem rahatsızlığı, mandibuler ilerletme apareyi tedavisi için en yaygın kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Ortodontik yan etkiler olarak '*overbite*' (üst kesici dişlerin alt kesici dişleri dikey yönde örtme miktarı) ve *'overjet'*de (üst kesici dişlerin alt kesici dişlerden önde olma miktarı) belirgin azalma, alt kesicilerin labiyale eğimlenmesi, üst kesicilerin dikleşmesi, alt molarların meziyalizasyonu gibi oklüzal değişiklikler sayılabilir (Serra-Torres ve ark., 2016). Ağız içi apareylerin 5 yılın üzerinde kullanılmasını takiben mandibulanın pozisyonunu etkileyecek diş pozisyon değişikliklerinin olabileceği rapor edilmiştir (Ueda ve ark., 2008). Az sayıda hastada ise mandibuler ilerletme apareyi kullanımının OUAS semptomlarında artışla direkt ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Schmidt-Nowara ve ark., 1991; Kushida ve ark., 2006).

Bu yan etkilerin engellenebilmesi ve ortaya çıktığı durumlarda doğru bir şekilde yönetilebilmesi için ağız içi apareyler ile OUAS tedavisinde diş hekimleri rutin kontrol randevuları vermelidir. Apareyi uygulayan ve takip kontrollerini yapan diş hekiminin, OUAS konusunda deneyimli olması, bu yan etkilerin belirlenmesinde ve yönetilmesinde büyük önem taşımaktadır.



Şekil 7. Şiddetli OUAS (AHİ: 66,8/saat) olan hastanın başlangıç profil (7a), ağız içi sağ yan (7b), lateral sefalometrik film (7c) görüntüleri ile iki boyutlu manuel ortognatik tedavi planlama (7d), üç boyutlu dijital başlangıç (7e) ve ortognatik tedavi planlama (7f), bitiş profil (7g) ve ağız içi sağ yan görüntüleri (7h). Maksillada 7 ve mandibulada 11 mm ilerletme, maksiller ön bölgede 2,5 mm gömme planlandı (Prof. Dr. Tülin Taner, Dt. Merve Karaışık, Prof. Dr. Ahmet Emre Süslü, Prof. Dr. Hakan Hıfzı Tüz).

OUAS Hastalarında Ortodontik Tedavi ile Kombine Ortognatik Cerrahi

Erişkin dönemde OUAS teşhisi konan, sürekli pozitif hava yolu basıncı veya ağız içi aparey tedavisine uyum göstermeyen veya cevap vermeyen hastaların ortodontist tarafından kraniyofasiyal risk faktörleri açısından değerlendirilmesi uygundur. Ortodontist bu hastalarda OUAS risk faktörü olan ve ortognatik cerrahi ile düzeltilebilecek anatomik bir problem tespit edebilir. Böyle bir durumda hastaya, mevcut anatomik problemlerin düzeltilmesi için yapılacak olan ortognatik cerrahi sonrası hava yolunda meydana gelen genişlemeyle semptomların hafifleyebileceği bilgisi verilmelidir. Ortodontik tedavi eşliğinde yapılan cerrahi tedavilerden hava yolu boyutlarında artış meydana getirebilecek olanlar; cerrahi destekli maksiller genişletme (Liu ve ark., 2017), maksiller, mandibuler ve maksillomandibuler ilerletme cerrahileridir (Zaghi ve ark., 2016).

Maksillomandibuler ilerletme cerrahileri genellikle şiddetli OUAS semptomları olan, sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisini tolere edemeyen ve ortodontik olarak endikasyonu olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir (Behrents ve ark., 2019). Maksillomandibuler ilerletme cerrahisi ihtiyacını belirlemede tek faktör OUAS şiddeti değildir, bu tedavi seçeneği hastaya sunulmadan önce hastanın detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Bu hastalarda öncelikle ortodontik teşhis ve tedavi planlaması için gerekli bütün kayıtlar alınmalıdır. Daha sonra yapılması planlanan ortodontik ve cerrahi tedavilerin sert ve yumuşak dokularda yaratacağı değişiklikler incelenir. Bütün değerlendirmelerden sonra hastanın ortognatik cerrahi için uygun bir aday olduğu düşünülüyorsa, cerrahi öncesi hazırlık aşamasına geçilir. Maksillanın veya mandibulanın daha çok hareket ettirileceği Sınıf II veya Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerde cerrahi öncesi daha detaylı ve uzun süreli bir ortodontik hazırlık gerekebilirken, kapanışın Sınıf I olduğu, maksillomandibuler ilerletme gereken hastalarda cerrahi öncesi kapsamlı bir ortodontik tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Şekil 7'de şiddetli OUAS'ı (AHİ: 66,8/saat) olan hastanın başlangıç ve bitiş profil, ağız içi sağ yan görüntüleri ile, iki boyutlu manuel ve üç boyutlu dijital ortognatik tedavi planlama görüntüleri izlenmektedir. Cerrahi sonrası AHİ 25,9/saate düşmüştür.

SONUÇ

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları her yaşta görülebilen ve teşhis ve tedavi edilmezse ciddi sorunlara neden olabilen rahatsızlıkları içermektedir. Disiplinler arası uyku tıbbı ekibinin içerisinde yer alan deneyimli diş hekimlerinin teşhisin yanı sıra, uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde de önemli rolleri vardır. Ortodontistlerin rutin muayeneleri sırasında hastalarının OUAS risk faktörü olan kraniyofasiyal bozukluklarını belirlemeleri ve hastaların uyku ile ilişkili solunum bozukluğu riskini tarama anketleri ile değerlendirmeleri büyük önem taşımaktadır.

Literatürde, erişkin OUAS hastalarında uygulanabilecek dental tedavilerle ilgili çok sayıda çalışma ve derlemeler mevcuttur; ancak çocuklarda uygulanabilecek tedavilerin etkileri konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, özellikle çocuk hastalarda uykuda solunum bozukluklarının dental tedavileri konusunda daha yeni ve kesin bilgilere ulaşabilmemiz için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- *Ahrens A, McGrath C, Hagg U. A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. Eur J Orthod. 2011;33(3):318-324.*
- *American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. Sleep. 1995;18(6):511-513.*
- *Banhiran W, Durongphan A, Keskool P, Chongkolwatana C, Metheetrairut C. Randomized crossover study of tongue-retaining device and positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2020;24(3):1011-1018.*
- *Bariani RCB, Bigliazzi R, Cappellette Junior M, Moreira G, Fujita RR. Effectiveness of functional orthodontic appliances in obstructive sleep apnea treatment in children: literature review. Braz J Otorhinolaryngol. 2021 [Epub ahead of print].*
- *Bartolucci ML, Bortolotti F, Raffaelli E, D'Anto V, Michelotti A, Alessandri Bonetti G. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. Sleep Breath. 2016;20(3):911-919.*
- *Battagel JM, Johal A, Kotecha BT. Sleep nasendoscopy as a predictor of treatment success in snorers using mandibular advancement sp–*

lints. J Laryngol Otol. 2005;119(2):106-112.
- *Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS, et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2019;156(1):13-28.*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oral appliances for treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review of clinical effectiveness. CADTH Technol Overv. 2010;1(1):e0107.*
- *Carvalho FR, Lentini-Oliveira DA, Prado LB, Prado GF, Carvalho LB. Oral appliances and functional orthopaedic appliances for obstructive sleep apnoea in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD005520.*
- *Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. Thorax. 2010;65(8):726-732.*
- *Chen H, Lowe AA, Strauss AM, et al. Dental changes evaluated with a 3D computer-assisted model analysis after long-term tongue retaining device wear in OSA patients. Sleep Breath. 2008;12(2):169-178.*
- *Cistulli PA, Palmisano RG, Poole MD. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by rapid maxillary expansion. Sleep. 1998;21(8):831-835.*
- *Conley RS. Management of sleep apnea: a critical look at intra-oral appliances. Orthod Craniofac Res. 2015;18(Suppl 1):83-90.*
- *Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, et al. Mandibular exercises improve mandibular advancement device therapy for obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2011;15(4):717-727.*
- *Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. Sleep. 2013;36(9):1289-1296.*
- *Dontsos VK, Chatzigianni A, Papadopoulos MA, Nena E, Steiropoulos P. Upper airway volumetric changes of obstructive sleep apnoea patients treated with oral appliances: a systematic review and meta-analysis. Eur J Orthod. 2021;43(4):399-407.*
- *Eveloff SE, Rosenberg CL, Carlisle CC, Millman RP. Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(4 Pt 1):905-909.*
- *Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. Sleep. 2006;29(2):244-262.*
- *Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. Chest. 1996;109(5):1269-1275.*
- *Gale DJ, Sawyer RH, Woodcock A, Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnoea? A prospective computerized tomographic study. Eur J Orthod. 2000;22(2):159-168.*
- *Gorucu-Coskuner H, Saglam-Aydinatay B, Aksu M, Ozgur F, Taner T. Comparison of Positive Screening for Obstructive Sleep Apnea in Patients With and Without Cleft Lip and Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2020;57(3):364-370.*
- *Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. Sleep. 2004;27(5):934-941.*
- *Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. Sleep Breath. 2007;11(1):1-22.*
- *Huynh NT, Desplats E, Almeida FR. Orthodontics treatments for managing obstructive sleep apnea syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016;25:84-94.*
- *Johal A, Battagel JM. Current principles in the management of obstructive sleep apnoea with mandibular advancement appliances. Br Dent J. 2001;190(10):532-536.*
- *Koretsi V, Eliades T, Papageorgiou SN. Oral Interventions for Obstructive Sleep Apnea. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(12):200-207.*
- *Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. Sleep. 2006;29(2):240-243.*
- *Lavigne GJ, Herrero Babiloni A, Beetz G, et al. Critical Issues in Dental and Medical Management of Obstructive Sleep Apnea. J Dent Res. 2020;99(1):26-35.*
- *Li L, Liu H, Cheng H, et al. CBCT evaluation of the upper airway morphological changes in growing patients of class II division 1 malocclusion with mandibular retrusion using twin block appliance: a comparative research. PLoS One. 2014;9(4):e94378.*
- *Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004435.*
- *Liu SY, Guilleminault C, Huon LK, Yoon A. Distraction Osteogenesis Maxillary Expansion (DOME) for Adult Obstructive Sleep Apnea Patients with High Arched Palate. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;157(2):345-348.*
- *Marco Pitarch R, Selva Garcia M, Puertas Cuesta J, Marco Algarra J, Fernandez Julian E, Fons Font A. Effectiveness of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnea patients: a prospective clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(7):1903-1911.*
- *Metz JE, Attarian HP, Harrison MC, et al. High-Resolution Pulse Oximetry and Titration of a Mandibular Advancement Device for Obstructive Sleep Apnea. Front Neurol. 2019;10:757.*
- *Ming Y, Hu Y, Li Y, Yu J, He H, Zheng L. Effects of maxillary protraction appliances on airway dimensions in growing class III maxillary retrognathic patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;105:138-145.*
- *Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschiødtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. J Sleep Res. 2008;17(2):221-229.*
- *Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2004;27(4):761-766.*
- *Quo S, Lo LF, Guilleminault C. Maxillary protraction to treat pediatric obstructive sleep apnea and maxillary retrusion: a preliminary report. Sleep Med. 2019;60:60-68.*
- *Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. J Clin Sleep Med. 2015;11(7):773-827.*
- *Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. Am J Dis Child. 1934;48(3):541-547.*
- *Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. Thorax. 1999;54(11):972-977.*
- *Saglam-Aydinatay B, Taner T. Oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: Long-term adherence and patients experiences. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018;23(1):e72-e77.*
- *Saglam-Aydinatay B, Uysal S, Taner T. Facilitators and barriers to referral compliance among dental patients with increased risk of obstructive sleep apnea. Acta Odontol Scand. 2018;76(2):86-91.*
- *Sağlam-Aydınatay B, Aksu M, Taner T. Ortodonti Kliniğine Başvuran Ebeveynlerin Pediatrik Uyku Apnesi Hakkındaki Görüşleri ve Bilgi Düzeyleri. Yeditepe J Dentistry. 2018;14(1):7-12.*
- *Scherr SC, Dort LC, Almeida FR, et al. Definition of an Effective Oral Appliance for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring: A Report of the American Academy of Dental Sleep Medicine. J Dental Sleep Med. 2014;1(1):39-50.*
- *Schmidt-Nowara WW, Meade TE, Hays MB. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. Chest. 1991;99(6):1378-1385.*
- *Section on Pediatric Pulmonology. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2002;109(4):704-712.*
- *Serra-Torres S, Bellot-Arcis C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. Laryngoscope. 2016;126(2):507-514.*
- *Tan YK, L'Estrange PR, Luo YM, et al. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. Eur J Orthod. 2002;24(3):239-249.*
- *Taner T. Ağız içi apareyler, güncel yaklaşımlar. J Turk Sleep Med. 2017;4:113-114.*

- *Ueda H, Almeida FR, Lowe AA, Ruse ND. Changes in occlusal contact area during oral appliance therapy assessed on study models. Angle Orthod. 2008;78(5):866-872.*
- *Vale F, Albergaria M, Carrilho E, et al. Efficacy of Rapid Maxillary Expansion in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review With Meta-analysis. J Evid Based Dent Pract. 2017;17(3):159-168.*
- *Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(2):197-202.*
- *Wojda M, Kostrzewa-Janicka J, Sliwinski P, et al. Mandibular Advancement Devices in Obstructive Sleep Apnea Patients Intolerant to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. Adv Exp Med Biol. 2019;1150:35-42.*
- *Yeşil Şahin E, Saglam-Aydinatay B, Taner T. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Tedavisinde Ağız İçi Aparey Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Orthod-Special Topics. 2015;1(3):11-18.*
- *Zaghi S, Holty JE, Certal V, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142(1):58-66.*

BÖLÜM 25
Uyku Bozuklukları

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0025

Hipersomnolansın Santral Bozuklukları

Uzm. Dr. Gaye Yıldırım[1], Prof. Dr. İbrahim Öztura[2]

[1] Ordu Devlet Hastanesi Klinik Nörofizyoloji, Ordu

[2] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İzmir

Gündüz aşırı uykululuk, bu başlık altında incelenen hastalıkların temel özelliğidir ve bu durum bozulmuş gece uykusu ya da sirkadiyen ritim düzensizliklerinden kaynaklanmaz. Hipersomnolansın santral bozuklukları tanısı için gündüz aşırı uykululuğa neden olabilecek eşlik eden diğer uyku bozukluları varsa tedavi edilmiş ve yakınmaların en az 3 aydır devam ediyor olması şarttır (AASM, 2014).

Farklı kavramlar olmasına karşın gündüz aşırı uykululuk (hipersomnolans) ve hipersomni terimleri birbiri yerine kullanılabilmektedir. Hipersomnolans ya da gündüz aşırı uykululuk (excessive daytime sleepiness) gün içerisinde uyanık olunması gereken zaman diliminde uyanık ve *'alert'* kalamama durumudur. Hipersomni ise 24 saatlik zaman diliminde uyku miktarının artması olarak tanımlanır (Carbonell ve ark., 2018). Aşırı uykululuk hali yemek yeme ya da cinsel ilişki sırasında ortaya çıkacak kadar şiddetli olabilir. Aniden ortaya çıkması halinde (uyku atakları) motorlu araç kazaları ve yaralanmalara neden olabilir. Hipersomnolans belirtileri farklılık gösterebilir, günlük uyku süreleri artmış olmasına rağmen dinlendirici olmayan uykudan yakınabilirler. Bazı hastalarda ise uykululuk gün içindeki kısa uyuklamalarla geçici ve kısa süreliğine düzelir. Küçük çocuklarda uzun gece uykusu görülebilir ya da yarım kalan gündüz uykularına kaldıkları yerden devam edebilirler. Daha büyüklerde dikkatsizlik, duygusal değişkenlik, hiperaktivite ve okul başarısında düşme ile kendini gösterebilir (AASM, 2014).

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) hipersomnolansın santral bozuklukları başlığı altında;

- Narkolepsi tip 1 (NT1) ve 2 (NT2)
- İdiopatik hipersomni,
- Kleine-Levin Sendromu,
- Tıbbi durum, ilaç ya da madde kullanımı ve psikiyatrik hastalığa bağlı hipersomni
- Yetersiz uyku sendromu bulunmaktadır.

Önceki sınıflamadan farklı olarak (AASM, 2005) katapleksili ve katapleksisiz narkolepsi yerine narkolepsi tip 1(NT1) ve tip 2 (NT2) tanımları getirilmiştir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin eksikliği gösterildiği takdirde NT1 tanısı için katapleksinin varlığı zorunlu değildir (Berro ve ark., 2014). Bu değişikliğin dayandığı nokta hastalığın en temel belirtecinin hipokretin (oreksin) yokluğu olmasıdır. Narkolepsi tanısında (tip 1 ve 2) Çoklu uyku latans testinde (ÇULT) uyku latansında kısalmaya ek olarak önceki geceki polisomnografinin (PSG) ilk 15 dakikası içinde gözlenen "uyku başlangıcında hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusu periyodu" (sleep-onset REM period, SOREMP) tanıyı desteklemekte ve ÇULT'da tek SOREMP'in yanı sıra önceki gece PSG'sinde kısa latanslı SOREMP izlenmesi narkolepsi tanısı koymaya ve aynı zamanda idiopatik hipersomniyi (İH) dışlamaya yeterli olmaktadır (Andlauer ve ark., 2013). Yirmi dört saatlik PSG (ya da çoklu gün aktigrafi ve uyku günlükleriyle) ile 24 saatlik uyku süresine dayalı tanı kriterleri belirlenmiş ÇULT sonuçları negatif bile olsa İH tanısı koyabilmek mümkün olmuş ve ÇULT'da 8 dakikanın altındaki uyku latansı zorunlu olmaktan çıkmıştır (Khan ve ark., 2015). Yeterli kanıt olmadığından yeni sınıflamada İH'nin uzun ve normal uyku süreli olarak ayrımı kaldırılmıştır.

NARKOLEPSİ

Giriş

Narkolepsi uyku-uyanıklık bozukluğuna (gündüz aşırı uykululuk, katapleksi, halüsinasyonlar, uyku paralizisi), motor, kognitif, psikiyatrik, metabolik ve otonom bozuklukların eşlik ettiği nadir görülen hipotalamik bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu lateral hipotalamustaki hipokretin nöronlarının immün aracılı mekanizmalarla seçici kaybı sonucu gelişir (Bassetti ve ark., 2019; Dauvilliers ve ark., 2017). Narkolepsi toplumun %0.026–0.05'ini etkileyen nadir bir hastalıktır. En yüksek prevalans Japon toplumunda (milyonda 1.6), en düşük Yahudi ve Arap topluluklarında bildirilmektedir (milyonda 2-40) (Juji ve ark., 1988; Wilner ve ark., 1988). Başlangıç sıklıkla adölesan dönemdedir, 35 yaş civarında küçük bir tepe (pik) daha yapar, hastaların %10–15'inde 10 yaş öncesinde başlar (Dauvilliers ve ark., 2017). Narkolepsi tip 2'nin gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Hastalarda kardiyometabolik (obezite, tip 2 diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu, kardiyovasküler hastalıklar) ve psikiyatrik (duygu durum bozuklukları, anksiyete, yeme bozuklukları) hastalıklarla birliktelik sıktır. Aşı, stres ya da kafa travması gibi tetikleyici bir olay sonrası birkaç gün ya da hafta içinde akut başlayabileceği gibi, farklı belirtilerin yıllar hatta dekatlar sonra ortaya çıktığı, başlangıcın tam olarak belirlenemediği kronik bir seyir de izleyebilir (Bassetti ve ark., 2019).

Klinik Özellikler

Gündüz Aşırı Uykululuk

Gündüz aşırı uykululuk (GAU) en temel ve en sık başlangıç semptomudur ve genellikle de en çok özürlülüğe yol açan yakınmadır (Bassetti ve ark., 2019). Sıklıkla hareketsiz ve görece inaktif durumlarda ortaya çıkar, ancak aktivite esnasında da görülebilir (Dauvilliers ve ark., 2017). Sabah saatlerinde daha sıktır, karşı konulamaz biçimde hızla uykuya geçişler (uyku atakları) tipiktir ve hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Uyuklamalar (nap) tipik olarak kısadır (15–20dk), sonrasında hastalar kendini tazelenmiş hisseder. Otomatik davranışlar olarak tanımlanan anormal uyanma belirtileri görülebilir (kahveye tuz koyma, kâğıdın dışına doğru yazı yazmaya devam etme, arabayı yanlış yöne doğru sürme, vb) ve hastalar bu dönemi hatırlamazlar. Uykuya direnme otomatik davranışları tetikleyebilir. Başağrısı, görsel ve işitsel bozukluklar ve hipoakuzi gibi özgün olmayan yakınmalar eşlik edebilir. Hastaların %60'ı yorgunluktan yakınır, bu yakınma tedaviye dirençlidir. (Bassetti ve ark., 2019).

Katapleksi

Katapleksi NT1'in tek özgün semptomudur. Bilinç tamamen açıkken ani bir emosyonel tetiklenme sonucu kas tonus kaybı olarak tanımlanır, genellikle kahkaha ya da sürpriz gibi pozitif

duygulanmalarla tetiklenir (Overeem ve ark., 2011). Ataklar parsiyel olabilir ve süresi çok kısadır (2-10 saniye). Yüzde ve çenede sarkma, göz kapanması, dizartri, pasif dil protrüzyonu ve ekstremitelerde bilateral tonus kaybı olabilir. Çocuklarda ağzın açılıp dilin dışarı sarkması (kataplektik yüz, cataplectic facies) görülebilir (Pizza ve ark., 2018).

Jeneralize ataklarda derin tendon refleksleri kaybolabilir, geçici Babinski bulgusu görülebilir (Baratau ve ark., 2018).Hastaların üçte birinde düşme bildirilmiştir. Parsiyel ataklar birkaç saniye içinde jeneralize olabilir ve genellikle 2 dakikadan kısa sürer, 5 dakikadan uzun sürmesi anormaldir ve sıklıkla antikataplektik ajanın ani kesilmesi sonucu ortaya çıkar (Bassetti ve ark., 2019). Tonik (dilde protrüzyon, istemsiz sırıtma, boyun ekstansiyonu) ya da fazik (yüz kaslarında seyirme) hiperkineziler ve tekrarlayıcı motor hareketler kas atonisine eşlik ettiğinde hareket bozukluğu ya da epilepsi gibi yanlış tanılara sebep olabilir (Pizza ve ark., 2018). Bu pozitif motor fenomenler çocuklarda ve hastalığın başlangıç döneminde sıktır. Atakların sıklığı değişkendir, günde onlarca kez sık görülebildiği gibi yılda birkaç atağa kadar seyrek de olabilir. Neşeli bir kahkaha en sık tetikleyici faktördür ve hastaların %50'si gıdıklanınca kataplekси geçirir. Öfke, korku, utanma, ağrı ve üzüntü gibi negatif duygulanımlarla tetiklenme nadirdir (Overeem ve ark., 2011). Bilinç açıktır, kataplekси sırasında göz hareketleri ve solunum korunur. Kan basıncı ve nabız anormallikleri, terleme, penil ereksiyon ve istemsiz idrar kaçırma gibi otonom belirtiler görülebilir. Atak süresi uzarsa halüsinasyon, uyku paralizisi, rüya görme eşlik edebilir (Bassetti ve ark., 2019).

Halüsinasyonlar, Uyku Paralizisi ve Diğer Uyku Bozuklukları

Hastaların %50-60'ında halüsinasyonlar ve uyku paralizisi birlikte görülür. Uykunun başlangıcında (hipnogojik), gece içinde ya da uyanma esnasında (hipnopompik) olabilir ve gündüz de görülebilir. Uyku paralizisi; uyku ve uyanıklık arasındaki geçişlerde ortaya çıkan, konuşma ya da hareket etme gibi istemli motor hareketleri yerine getirememe durumudur, solunum sıkıntısı ve ağırlıklı olarak görsel halüsinasyonlarla birliktelik gösterir. Daha seyrek olarak tat, koku ve vestibüler halüsinasyonlar eşlik edebilir. Halüsinasyonlar korkutucudurlar ama genellikle hastalar yaşadıklarının gerçek olmadığının farkındadır. Nadiren narkoleptik kişiler daha önce yaşadıkları rüyalara göre hareket edebilirler ve bu deneyimler rüya sanrıları olarak adlandırılır (Wamsley ve ark., 2014).

Narkolepsiye uykuda periyodik bacak hareketleri (%25–50), REM uykusu davranış bozukluğu (%25–70), uyurgezerlik ve noktürnal yeme sendromu (nocturnal eating syndrome) eşlik edebilir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ve uyku ilişkili solunum bozuklukları da narkolepside sık görülür. Rüyalar genellikle canlı ve tuhaf içeriklidir ve sanrısal elementler içerebilirler (Bassetti ve ark., 2019).

Psikiyatrik, Metabolik ve Otonom Bozukluklar

Hastaların %20-30'una depresyon ve anksiyete eşlik eder. Narkoleptik çocuk ve adölesanlarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomları normal kişilere göre iki kat fazla görülür (Morse ve ark., 2018). Halüsinasyon ve uyku fragmantasyonu şizofreni ve narkolepsinin örtüşen semptomlarıdır, şizofrenide daha çok işitsel halüsinasyonlar görülürken narkolepside görsel halüsinasyonlar sıktır (Canellas ve ark., 2014)

Narkolepsi hastalarında vücut kitle indeksi (VKİ) normal kişilere göre %10-20 daha fazladır, sebep olarak metabolizma hızında azalma ve anormal yeme davranışları suçlanmıştır (Kok ve ark., 2002). Lipoliz hızı azalmıştır, diyabet prevalansı yüksektir; bu değişikliklerin hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği düşünülmektedir ve bu durum narkolepside artmış erken ergenlik (*'puberte prekoks'*) sıklığını açıklar (Donjacour ve ark., 2014).

Narkolepsiye senkop, erektil fonksiyon bozukluğu, gece terlemesi, sindirim bozuklukları, hipotansiyon, ağız kuruluğu, çarpıntı, cilt sıcaklığında düzensizlik, pupil fonksiyon anormallikleri gibi otonom bulgular eşlik edebilir (Plazzi ve ark., 2011).

Klinik Alt Tipleri ve Tanı Kriterleri

Narkolepsi Tip 1 (NT1)

Temel semptomu GAU ve özgün semptomu kataplekси dir. Daha az özgün olmakla birlikte %50 hastada uyku paralizisi ve hipnogojik halüsinasyonlar görülür (klasik tetrad). Kataplekси genellikle GAU'dan 3-5 yıl sonra ortaya çıkar. Hastalarda gece uykusu bozulmuştur (Carbonell ve ark., 2018).

Narkolepsi Tip 1 Tanı Kriterleri (AASM, 2014)

A ve B kriterleri karşılanmalıdır:

A) En az 3 aydır devam eden engellenemez uyku ihtiyacı ve gün içi kestirmeleri olmalı

B) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı

1. Kataplekси varlığı ve ortalama uyku latansının ≤8 dakika olması ve standart tekniklerle yapılan ÇULT'da 2 ve daha fazla SOREMP izlenmesi (Önceki gece yapılan PSG'nin ilk 15 dakikasında izlenen SOREMP, ÇULT SOREMP'lerinden birinin yerini alabilir)
2. BOS'da immünreaktif yöntemle ölçülen hipokretin-1 düzeyi ≤110 pg/mL olmalı ya da aynı standartlaştırma yöntemi ile normal kişilerde elde edilen ortalama değerin 1/3'ünden az olmalı.

Notlar:

1. Küçük çocuklarda narkolepsi bazen uzun gece uykusu ya da gündüz kestirmelerinin tekrar başlaması ile gelebilir.
2. Kinik olarak kuvvetli şüphe olmasına rağmen B1 kriteri karşılanmazsa muhtemel yaklaşım ÇULT tekrarı olabilir.

Narkolepsi Tip 2 (NT2)

GAU ve REM uyku evresinde bozukluk görülür ancak kataplekси yoktur. BOS hipokretin düzeyleri normaldir. Gündüz aşırı uykululuktan yıllar sonra kataplekси geliştiren hastalar olduğu için ayrı bir klinik tanı olup olmadığı tartışmalı konulardan biridir. Klinik belirsizliklerden ötürü gerçek prevalansı bilinmemektedir (Carbonell ve ark., 2018).

Narkolepsi Tip 2 Tanı Kriterleri (AASM, 2014)

A ve E kriterleri karşılanmalıdır:

A) En az 3 aydır devam eden engellenemez uyku ihtiyacı ve gündüz uyku atakları olmalı

B) Ortalama uyku latansı 8 dakika ve daha kısa ve standart tekniklerle yapılan ÇULT'da iki ve daha fazla SOREMP olmalı (Önceki gece yapılan PSG'nin ilk 15 dakikasında izlenen SOREMP, ÇULT'daki SOREMP'lerden birinin yerini alabilir)

C) Kataplekси yoktur

D) BOS'da hipokretin-1 düzeyi ölçümü yapılmamıştır veya BOS'da immünreaktif yöntemle ölçülen hipokretin-1 düzeyi 110 pg/mL'den fazla ya da aynı standartlaştırma yöntemi ile normal kişilerde elde edilen ortalama değerin 1/3'ünden fazladır

E) Aşırı uykululuk ve/veya ÇULT bulguları; yetersiz uyku, obstrüktif uyku apne sendromu, gecikmiş uyku fazı bozukluğu,

ilaç ya da madde kullanımı veya yoksunluğuna bağlı değildir.

Notlar:

1. İzlemde katapleksi gelişirse tanı NT1 olarak değiştirilir.
2. Sonraki ölçümlerde BOS'da hipokretin-1 düzeyi ≤ 110 pg/mL ya da aynı standartlaştırma yöntemi ile normal kişilerde elde edilen ortalama değerin 1/3'ünden az olması halinde tanı NT1 olarak değiştirilir.

Etiyoloji

Hipokretin nöronları uyanıklık sırasında aktiftir ve görevleri uyanıklığı gün boyu devam ettirebilmek için korteks, bazal ön beyin, beyin sapı ve hipotalamusta norepinefrin, dopamin, serotonin ve histamin üreten nöronları uyarmaktır. Aynı zamanda REM uyku evresini baskılayan lateral pontin tegmentumun aktivitesini artırırlar ve metabolizmayı, motive davranışları ve otonom sistemi düzenleyen bölgelere uzantılar gönderirler. Hipokretin iletimindeki kayıp, gündüz aşırı uykululuk, REM uyku evresinde düzensizlik ve obezite ile sonuçlanır. Ancak semptomların şiddeti ve sıklığı değişkendir. Katapleksi; hipokretin yokluğunda amigdala ve medyal prefrontal korteksten iletilen pozitif duygulanımların, dorsal ponsta kas gücü ile ilgili bölge olan sublateral dorsal çekirdekteki döngüleri aktive etmesi sonucu meydana geliyor olabilir.

Narkolepsi multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle seçici olarak hipokretin üreten nöronların immün mekanizmalar ile kaybı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Bu hipotez, nadir ailesel vakaların varlığı (%1-2), monozigot ikizlerde sık birliktelik görülmesi (%25-30), başlangıcın erken yaşta ve bimodal dağılımlı olması, 2009 H1N1 pandemisi ve aşısı ile güçlü birliktelik göstermesi ve streptokokkal enfeksiyonlarla ilişkili olması gibi pek çok epidemiyolojik ve klinik bulgu ile desteklenmiştir. Ancak hipokretin nöronlarına karşı tespit edilebilmiş özgün bir otoantikor halen yoktur ve bunun sebebi antikor miktarının çok düşük seviyede olması ya da özgün bir T hücre aktivasyonuna bağlı olması olabilir. Genetik altyapı son derece önemlidir. NT1 hastalarının %98'inden fazlası HLA sınıf 2 HLA-DQB1*0602 alelini taşır, oysa genel nüfusta bu oran %12-30'u geçmez. Yakın tarihli çalışmalarda HLA sınıf 1 ve pürinerjik reseptör *rP2RY11* (enfeksiyonlara karşı otoimmün yanıtı düzenler), *TRAC* (T cell receptor alpha chain, T hücre reseptörü alfa zinciri) gibi diğer immün gen varyasyonlarının da rolü olduğu gösterilmiştir. *CTSH* (Katepsin-H; prokatepsin-H'yi kodlar), *TNFSF4* (tumor necrosis factor superfamily member 4, tümör nekroz faktörü süper ailesi üye 4; tümör nekroz faktörü kodlar) genlerinde polimorfizm saptanmıştır. Ailesel narkolepsi vakalarında kesin bir genetik birliktelik gösterilmese de *MOG* (myelin oligodendrosit glikoproteini kodlar) ve *HCRT* (hipokretini kodlar) genlerinde mutasyonlar saptanmıştır (Dauvilliers ve ark., 2017).

Enfeksiyonların moleküler taklit, epitop yayılımı, süperantijen gibi yollarla otoimmüniteyi tetikleyerek narkolepsiye neden olabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Virüs, bakteri ya da toksinlere yaşamın erken dönemlerinde maruziyetin narkolepsiye yatkınlık yaratabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Szabo ve ark., 2019).

Narkolepsi etiyolojiye göre dört gruba ayrılabilir (Bassetti ve ark., 2019):

1) Sporadik idiopatik narkolepsi: En sık görülen ve kliniği bilinen gruptur (>%90)

2) Familyal narkolepsi (<%5)

3) Sporadik sekonder narkolepsi (beyin hasarı ve diğer hastalıklara bağlı, <%5) - En sık hipotalamus ve beyin sapındaki fokal lezyonlardan kaynaklanır (nörosarkoidoz, nöromiyelitis optika, tümörler)

4) Herediter sekonder narkolepsi (narkolepsi-artı sendromları, <%1) - Bu grupta narkolepsiye serebellar ataksi, polinöropati, sağırlık gibi nörolojik defisitler eşlik eder (Niemann-Pick hastalığı tip C, Prader-Willi sendromu, miyotonik distrofi)

Ayırıcı Tanı

Gündüz aşırı uykululuk yapan nedenler açısından özellikle idiopatik hipersomni, uyku deprivasyonu, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının dışlanması önemlidir. Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardan Parkinson hastalığı, atipik depresyon, epilepsi ve dikkat bozuklukları ile sedatif ve/veya hipnotik ilaçlar ile alkol kullanımı dışlanmalıdır.

Katapleksi ile karışabilen; psikiyatrik hastalardaki yalancı (psödo) katapleksi, epilepside jelastik ve atonik nöbetler, hiperkalemik periyodik paralizi, senkop ve geçici bilinç kaybı ile giden durumlar ve çocuklarda katılma nöbetleri de dışlanmalıdır.

Narkolepside Tedavi

Narkolepsi yaşam boyu devam eden bir uyku bozukluğudur. İyileşme (şifa) olası değildir. Tedavi semptomatik olup, amaç hastalık belirtilerinin neden olduğu yaşam kalitesindeki etkilenmeyi en az seviyede tutabilmektir. Tedavinin düzenlenmesi bir çok semptom için tek bir ilaçtan, farklı semptomlar için çoklu ilaç kullanımına kadar çeşitlilikler içerir. Tanı gecikmesinin 10-15 yıla kadar uzayabilmesi ve bunun neden olduğu olumsuzluklar tedavideki en önemli sorunlardandır. Tedavi temel olarak; **Farmakolojik** ve **Davranışçı** tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. Amaç, narkolepsili bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Narkolepside Farmokolojik Tedaviler

Gündüz Aşırı Uykululuk Tedavisi

Santral Sinir Sistemi Uyarıcıları

Amfetaminler; 1930'lardan beri narkolepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Düşük dozlarda dopamin taşıyıcılar (dopamine transporters, DAT) ve norepinefrin taşıyıcılar (norepinephrine transporters, NET) yolu ile dopamin ve norepinefrin (NE) artışı, yüksek dozlarda ise monoaminerjik deplesyon ve geri alım inhibisyonu yaparak etki göstermektedirler. Kısa süreli kullanımlarda GAU üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri, huzursuzluk, hiperaktivite, duygu durum değişikliği, başağrısı, çarpıntı, terleme, iştah azalması ve insomnidir. Ayrıca, hastaların üçte birinde tolerans gelişebilir, bağımlılık çok sınırlı bildirilmiştir.

Metilfenidat; etki mekanizması ve etkinliği amfetaminler ile benzerdir. Yarı ömrü 2-7 saattir. Yan etkileri amfetaminler ile benzerdir ancak iştah azalması ve tansiyon yükselmesi daha az görülmektedir. Tolerans gelişebilir, bağımlılık oldukça düşük olarak bildirilmiştir.

Uyanıklık Arttırıcı Ajanlar

Modafinil; kimyasal yapısı amfetamin ve metilfenidatlardan farklıdır. Dopaminin hücre dışı konsantrasyonunu arttırarak uyanıklık arttırıcı nöronların aktivitesini artırarak etki gösterir. En önemli ve sık yan etkisi başağrısı, sinirlilik ve bulantıdır. Tolerans gelişimi bildirilmemiş olup düşük bağımlılık potansiyeline sahiptir. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) gebelik kategorisi C'dir (hayvan çalışmalarında fetüs üzerinde olumsuz etki bildirilmiştir).

Armodafinil; kimyasal olarak modafinilin R-enantiomeridir. Primer etkinliği, uyanıklığı kontrol eden beyin bölgeleri üzerinde göstererek, gün boyu daha uzun etkililik sağlar. Özellikle narko–

leptik hastalarda geç öğleden sonra uykululuğunda daha etkin olduğu bildirilmiştir.

Sodyum Oksibat; gama hidroksibütiratın sodyum tuzudur. Gama aminobütirik asit-B (GABA-B) ve kendi reseptörleri üzerinden etki gösterir ancak narkolepsi semptomlarına yönelik etki mekanizmaları çok net değildir. Yan etkileri genellikle doz ilişkilidir. En sık görülen yan etkileri; sersemlik, bulantı, başağrısı, bilinç bulanıklığı, uykuda enürezi ve kusmadır. Kötüye kullanım potansiyeli mevcuttur. Obstrüktif uyku apne sendromu olan bazı hastalarda kötüleşme bildirilmiştir. FDA gebelik kategorisi C'dir ve insanlarda potansiyel riski bilinmediği için gebelikte önerilmemektedir. Satış ve kullanımı kontrole tabidir.

Katapleksi Tedavisi

Sodyum oksibat; ülkemizde katapleksi tedavisinde de onaylıdır.

Antidepresanlar; ülkemizde katapleksi tedavisinde onaylı değillerdir. Kullanımları için endikasyon dışı onayı gereklidir. Trisiklik antidepresanlardan katapleksi tedavisinde, ilk olarak imipramin, daha sonra desmetilimipramin, klomipramin ve protiriptilin kullanılmıştır. Klomipramin asıl olarak serotonin geri alım inhibitörü olup, metaboliti adrenalin geri alım inhibitörü olduğu için katapleksi tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ağız kuruluğu, terleme, kabızlık, taşikardi, kilo alımı, hipotansiyon, idrar yapma güçlüğü ve impotans gibi antikolinerjik yan etkileri kullanımlarını oldukça kısıtlamaktadır. Ani kesilmesi durumunda katapleksinin artarak ortaya çıkması veya *'status kataplektikus'* durumu görülebilmektedir.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI); serotonerjik transport üzerine trisikliklerden daha seçici etkili ajanlardır. Aktif noradrenerjik metabolitleri üzerinden antikataplektik etki gösterirler. Yan etkileri, trisiklik antidepresanlardan belirgin olarak daha azdır, FDA kategorileri C'dir (istisna olarak paroksetin D kategorisinde yer alır).

Bozulmuş Gece Uykusunun Tedavisi

Benzodiazepinler ve benzodiazepin reseptör agonistleri (BRA) ile uyku etkinliği ve kalitesinde düzelme gösterilmiştir. Sodyum oksibat ile de gece uyanıklık sayılarında azalma, gece uyku kalitesinde belirgin düzelme ve yavaş dalga uykusunda artış gösterilmiştir. Modafinil ile uyku konsolidasyonunda ılımlı düzelme saptanmıştır.

Diğer Semptomların Tedavisi

Uyku paralizisi ve halüsinasyonlar; REM uyku evresi ile ilişkili fenomenler olarak, katapleksideki iyileşmeye paralel olarak uyku paralizisi ve halüsinasyonlarda da azalma gösterilmiştir.

Parasomniler; hoş olmayan rüyalar ve kâbuslar için sodyum oksibat gece uykusunu düzenleyerek etkili olabilmektedir, gerekirse antidepresanlar da denenebilir. REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde; melatonin, klonazepam; huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı için de özellikle genç hastalarda dopaminerjik tedavi kullanılabilir.

Narkolepside Davranışçı Tedaviler

Hasta eğitimi en önemli basamağı oluşturmaktadır. Tanı sonrası aile bireylerinin bilgilendirilmesi de önemlidir.

Uyku hijyeninin sağlanması önemlidir. Yine stratejik kısa (15-20 dakikalık), günde 2 ya da 3 kez, gündüz uykuları oldukça etkili olabilmektedir. Uykululuk hasta tarafından değerlendirilmelidir. El/ayak ısısının düşük ve gövde ısısının yüksek tutulması önerilmelidir. Bilişsel davranışçı tedavi (cognitive behavioral therapy, CBT) ve psikososyal destek (okul, iş hayatı, evlilik vb) sağlanmalıdır (Bhattarai ve ark., 2017; Black ve ark., 2017).

İDİOPATİK HİPERSOMNİ VE DİĞER HİPERSOMNOLANSIN SANTRAL BOZUKLUKLARI

İdiopatik Hipersomni (İH)

İdiopatik hipersomnide temel özellik gündüz aşırı uykululuktur. Uzamış gece uykusu ve sabahları uzamış uyku sersemliğinin eşlik edebildiği nadir bir hastalıktır. İlk kez 1976 yılında Roth; yalnızca gündüz aşırı uykululuğun olduğu, narkolepsinin diğer klinik özelliklerinin eşlik etmediği hastalar tanımlamıştır. Narkolepsi tip 1 ve Kleine Levin sendromunun aksine İH'nin patognonomik bir klinik bulgusu yoktur. Patogenezi halen aydınlatılamamıştır, homeostatik ve sirkadiyen bozukluklara bağlı uyanıklık kusuru suçlanmaktadır. Henüz etkinliği onaylanmış bir tedavisi de bulunmamaktadır (Billiard ve ark., 2016).

Narkolepsiden daha nadir görülen İH'nin prevalansı %0.0035 olarak bildirilmektedir (Billiard ve ark., 2001). Hastalığın başlangıcı ergenlik ya da 20'li yaşların başıdır (Ali ve ark., 2009). Ailesel bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir (Malhotra ve ark., 2013). Kadınlarda nispeten daha sık görülür (Billiard ve ark., 2001). Kafa travması, genel anestezi ve viral enfeksiyonlar sonrası İH gelişen vakalar literatürde bildirilmekle birlikte aralarındaki nedensel ilişki narkolepsideki kadar ikna edici bulunmamıştır (Billiard ve ark., 2016).

Klinik Özellikleri

Bu hastalıkta temel yakınma aşırı uykululuktur, ancak uyku isteği narkolepsideki kadar karşı konulamaz değildir. "Uyku sarhoşluğu" ya da "uyku ataleti"; gece uykusu ya da gündüz uykuları sonrası uyanma güçlüğü, tam uyanık hale geçememe ve bu duruma otomatik davranışlar ve bilinç bulanıklığının eşlik etmesi durumudur. Yönelim bozukluğu ve tekrar tekrar uykuya dönme isteği görülebilir. Gece uykusu genellikle uzun ve kesintisizdir. Gündüz kestirmeleri tipik olarak dinlendirici değildir ve uzun sürer (bir saatten uzun) (Billiard ve ark., 2016). Hipnogojik halüsinasyonlar ve uyku paralizisi nadirdir ve İH tanısı koyabilmek için mutlaka katapleksinin dışlanması gerekir (Dauvilliers ve ark., 2017). Otonom semptomlar (soğuk ekstremiteler, çarpıntı, bayılma atakları, ortostatik bozukluklar, başağrısı, ısı düzenleme bozuklukları, sindirim problemleri) ve duygu durum değişiklikleri eşlik edebilir ancak psikiyatrik hastalık varlığı idiopatik hipersomni tanısını dışlar. Hastalarda akşam saatlerinde sabaha göre daha dinç hissetme, dikkati uzun süre odaklayamama, hafıza bozuklukları, zihinsel yorgunluk ve hiperaktivite gibi öznel (sübjektif) yakınmalar da bildirilmiştir (Vernet ve ark., 2010).

Bir önceki sınıflamada İH'nin uzamış gece uykusunun eşlik ettiği ve gece uykusu süresinin normal olduğu iki alt tipi tanımlanmıştır. Uzamış gece uykusunun eşlik ettiği formda, 10-11 saat süren kaliteli bir uyku sonrası, sabahları ya da gündüz uykularından sonra zor uyanmaları önemlidir, uyku sersemliği dakikalar/saatler sürebilir. Gündüz uykuları bazen saatler sürecek kadar uzun olup, dinlendirici olmayabilir. Diğer formda ise gece uyku süresi ve kalitesi normal (6 saatten uzun, 10 saatten kısa) olup, uyku sersemliği görülmez, gün içi uyuklamaları ise kısa ve dinlendiricidir. Bu ayrım, iki fenotip çoğunlukla örtüştüğü için son sınıflamada kaldırılmıştır (Dauvilliers ve ark., 2017).

İdiopatik Hipersomni için Tanı Kriterleri (AASM, 2014)

A-F kriterleri karşılanmalıdır:

A) En az 3 ay süreyle günlük önlenemez uyku ihtiyacı ya da gün içi uyuklamalar olmalı

B) Katapleksi olmamalı

C) ÇULT'da 2'den az SOREMP olmalı, ya da önceki gece PSG'-de REM uyku evresi latansı 15 dakika ve daha kısa ise hiç SOREMP olmamalı

D) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

1. ÇULT'da ortalama uyku latansı 8 dakika ve daha kısa olmalı
2. 24 saatlik PSG monitörizasyonu ya da el bilek aktigrafisine ek olarak en az 7 günlük uyku günlüğü ortalamasında toplam uyku süresi 660 dakika ve üzerinde olmalı (uyku deprivasyonu düzeltildikten sonra)

E) Yetersiz uyku sendromu dışlanmalı (gerekirse bir haftalık bilek aktigrafisi ile doğrulanmalı)

F) Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulguları başka bir uyku bozukluğu, medikal/psikiyatrik hastalık ya da ilaç kullanımı ile açıklanamamalı.

Not: Bir gece önceki PSG'de uyku etkinliğinin %90 ve üzerinde olması tanıyı destekleyici bir bulgudur. Diğer uyku bozuklukları, tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar ve özellikle yetersiz uyku sendromu dışlanmalıdır. Ortalama uyku latansı ile toplam uyku süresi arasında tutarsızlık görülen hastalarda İH tanısı dikkatle konulmalı ve mümkünse sonraki bir zamanda ÇULT tekrarlanmalıdır (Carbonell ve ark., 2018).

Patofizyoloji

İdiopatik hipersomninin patofizyolojisi halen bilinmemektedir. Bazı hastalarda melatonin salınımında ve sirkadiyen sistemde anormallikler gösterilmiştir (Lippert ve ark., 2014). Pek çok çalışmada BOS hipokretin-1 düzeyi normal bulunmuştur (Dauvilliers ve ark., 2003). Daha önceki çalışmalarda İH ve diğer hipersomnolansın santral bozukluklarında BOS'da histamin düzeyleri düşük bulunmuş (Kanbayashi ve ark., 2009), ancak sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır (Dauvilliers ve ark., 2012).İH hastalarında GABA-A reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi olan bazı terapötik ajanların faydalı olması muhtemelen patofizyolojisinin bu reseptörlerin tutulumu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Hastalığa özgün bir belirteç henüz tanımlanamamıştır (Dauvilliers ve ark., 2017).

Ayırıcı Tanı

İdiopatik hipersomnide ayırıcı tanı oldukça güçtür (Tablo 1). Çoğu zaman deneyimli uyku merkezlerinde yapılmış uzun süreli PSG ve aktigrafiye ihtiyaç duyulmaktadır. Hipersomnolansın santral bozukluklarında temel sorun İH ile NT2 ayrımını yapabilmektir. Son kriterlerde ise farklılıktan çok iki durum arasındaki benzerliklerin fazlalığı dikkati çekmektedir (Andlauer ve ark., 2013). Klinik kriterlerden İH için A ve B ile NT2 için A ve C kriterleri benzerdir, sadece ÇULT kriterlerinden SOREMP sayılarında fark vardır (İH'de SOREMP sayısı 2'den az, NT 2'de 2 veya daha fazla olmalıdır). Hastada solunum çabası ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (respiratory efffort-related arousal, RERA), apne ve hipopnelerden daha fazlaysa obstrüktif uyku apne sendromu ile de karışabilir.

Hipersomni Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı beşinci versiyonuna (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5th edition, DSM-5) göre bipolar tip 1 ve daha tipik olarak bipolar tip 2, majör depresif bozukluk, kalıcı depresif bozukluk, premenstrüel disforik sendrom ve şizoafektif bozukluk gibi pek çok psikiyatrik hastalığın klinik tanı kriterinde yer alır (APA, 2013). Hastalar gündüz uykululuktan çok şikâyetçidir ve Epworth Uykululuk Skalası puanları da yüksektir.

Post-travmatik hipersomni, hem hipersomni (24 saatte artmış uyku ihtiyacı) hem de hipersomnolansı içerir, tanıda en değerli bilgi kafa travmasını takiben gelişen koma öyküsü olmasıdır. Görüntüleme bulguları çeşitlidir; hipotalamik bölge, beyin sapı, orta beyin ya da pontin tegmentum lezyonları olabileceği gibi sıklıkla lezyon izlenmez (Castriotta ve ark., 2007).

Parkinson hastalığı ve multipl sistem atrofili hastalarda kardinal bulgulardan yıllar önce hipersomnolans ortaya çıkabilir. Yine miyotonik distrofi tip 1 hastalarının %33'ünde hipersomnolans tanımlanmıştır.

Viral pnömoni, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B virüs enfeksiyonları ya da Guillain Barre sendromundan haftalar ya da aylar sonra hipersomni gelişebilir ve düzelme oldukça geç ve yavaş olabilir.

Hastanın temel yakınması sabah uyanma güçlüğü olduğunda, gecikmiş uyku fazı sendromu akla gelmekle birlikte İH hastalarının da akşam saatlerinde kendilerini daha hissettiği bilinmektedir. Her iki klinik tablo da, melatonin ve kortizol ritimlerinde faz gecikmesi sonucu ortaya çıktığından dolayı her iki durumun tek bir hastalık olabileceği de iddia edilmiştir (Nevsimalova ve ark., 2000).

Kronik yorgunluk sendromu uyku ve istirahatle düzelmeyen, kalıcı ya da tekrarlayan yorgunluk halidir ve klinik tabloya sıklıkla; kas ağrıları, başağrısı, konsantrasyon eksikliği, kısa süreli hafızada bozulma, bozulmuş uyku, tekrarlayan öznel ateşlenme hissi ve boğaz ağrısı eşlik eder.

Yetersiz uyku sendromunda öğleden sonraları ve akşam saatlerinde ortaya çıkan aşırı uykululuğa konsantrasyonda azalma ve enerji düşüklüğü eşlik eder, uyku deprivasyonundan kaynaklanır. En az iki haftalık uyku günlüğü ve detaylı öykü ile sonrasında uykululukta azalma olup olmadığına bakılması gerekir.

Uzun uykucular kendi yaş grubundakilere göre 24 saatlik periyotta daha fazla uyuyan kimselerdir. Erişkinlerde genellikle 10 saat ve üzeri kabul edilir pek çok epidemiyolojik çalışmada 8-10 saat olarak kabul edilmiştir. İH'den ayrımındaki temel nokta kişi uyku ihtiyacının tamamını karşılamış olduğu için gündüz uykululuk ya da uyanma güçlüğü olmamasıdır (AASM, 2014). Ancak bazı durumlarda ayrım zor olabilir. Örneğin, çocuklukta ya da ergenlikte uyku erişkinlerden uzundur. Bipolar bozukluk tip 2 ya da atipik depresyon hastaları gece derin uyuyamamalarına rağmen yatakta uzun zaman geçirirler. Sedatif ilaç ya da madde kullananlarda da gece uykusu uzundur ve gündüz uykululuk mevcuttur. Uzun uykucu tanısı için iyi tutulmuş ve tercihen aktigrafi ile doğrulanmış uyku günlüğünde en az iki hafta boyunca her gece on saat ve üzerinde uyku görülmesi gereklidir (Billiard ve ark., 2016).

Tablo 1. İdiopatik hipersomni ayırıcı tanısı.

Diğer uyku bozuklukları: Narkolepsi tip 2, Obstrüktif uyku apne sendromu, Gecikmiş uyku fazı sendromu, Yetersiz uyku sendromu, Uzun uykucular
Psiki*yatrik Hastalıklar:* Bipolar bozukluk tip 1 ve tip 2, Majör depresif bozukluk, Şizoafektif bozukluk, Kalıcı depresif bozukluk, Premenstrüel disforik sendrom
Nörolojik Hastalıklar: Parkinson hastalığı, Multisistem atrofi, Miyotonik distrofi tip 1
Enfeksiyöz-enflamatuar hastalıklar: Viral pnömoni, Enfeksiyöz mononükleoz, Hepatit B virüs enfeksiyonları, Guillain-Barre sendromu
Metabolik sebepler: Hipotiroidizm, Demir eksikliği, D vitamin eksikliği
Diğer: Postravmatik hipersomni, Kronik yorgunluk sendromu

Tedavi

Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Davranışçı terapi olarak programlanmış düzenli gece yatma saati önerilir. Planlanmış gündüz uykuları uzun süreli olacakları ve dinlendirici olmadıkları için önerilmez. Hastanın okul ve iş programının planlanması çok önemlidir. Düşük karbonhidratlı diyet ve fiziksel aktivite önerilen diğer seçeneklerdir. Ancak bu öneriler ile ilgili kanıtlar yetersizdir ve İH'deki etkinlikleri narkolepsideki kadar çalışılmamıştır (Schinkelshoek ve ark., 2019).

Farmakolojik tedaviler

Modafinil/Armodafinil, İH'de gündüz aşırı uykululuk tedavisinde etkilidir ve ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Uykusuzluk, bulantı, ishal, başağrısı ve ağız kuruluğu yapabilir. Modafinil teratojenite potansiyeli yüksek bir ajandır ve oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Metilfenidat ikinci seçenek olarak önerilir ve hastalık şiddetinde belirgin azalmaya neden olur ancak ilaç bağımlılığı ve alkolizm öyküsü olanlarda tercih edilmemelidir. Uzun süreli kullanımda ağız kuruluğu, terleme, başağrısı, ağızda tat kaybı ve hazımsızlık yan etkileri ortaya çıkabilir. Amfetaminler ya da pitolisant, modafinil ve metilfenidata yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda üçüncü seçenek olarak önerilmektedir. Tedaviye dirençli hastalarda dekstroamfetamin kullanılabilir. Klaritromisinin gündüz aşırı uykululuk ve hastalık şiddetinde azalma ve hayat kalitesinde artmaya neden olduğu gösterilmiş ve Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) kılavuzunda uygun hastalarda kullanılabileceği önerilmiştir. Ancak FDA koroner arter hastalığı olanlarda kardiyak olay ve ölüm bildirmiş ve dikkatli kullanılmasını önermiştir. Ek olarak antibiyotik olduğundan antibiyotik direnci ve süperenfeksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında teratojen olduğu gösterildiğinden gebelerde önerilmez. Sodyum oksibatın, tuz içeriği azaltılarak düzenlenen yeni formülasyonu FDA onayı almıştır. Sık yan etkiler bulantı, başağrısı, anksiyete, başdönmesi, uykusuzluk ve kusma olarak bildirilmiştir (Dauvilliers ve ark., 2017).

Amfetamin olmayan, trisiklik bir uyarıcı olan mazindolün, bir çalışmada modafinil, metilfenidat ve sodyum oksibat tedavisine dirençli İH hastalarında kabul edilebilir bir kar/zarar oranına sahip olduğu bildirilmiş ancak benzer bir iştah azaltıcı ajanın pulmoner hipertansiyon ve valvülopatiye neden olması sebebiyle 2010 yılında piyasadan kaldırılmıştır (Nittur ve ark., 2013). Solriamfetol narkolepside etkili yeni bir uyarıcı ajan olarak idiopatik hipersomni tedavisinde de umut vadetmektedir (Thorpy ve ark., 2019).

Kleine-Levin Sendromu

Giriş

Kleine-Levin sendromu (KLS) ataklar halinde gelen hipersomnolans, kognitif fonksiyon ve davranış değişikliği triadı ile karakterize nadir bir nöropsikiyatrik hastalıktır (Critchley ve ark., 1942). 1925 yılında Kleine tarafından tanımlanmış, 1936'da periyodik aşırı uykululuk ile "morbid açlık" arasındaki ilişki Levin tarafından keşfedilmiş ve Kleine-Levin sendromu olarak 1942 yılında adlandırılmıştır (Miglis ve ark., 2014).

Görülme Sıklığı

Oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı milyonda 1-5 olarak bildirilmiştir. Askenazi Yahudilerinde prevalans biraz daha yüksektir (Frenette ve ark., 2009). Başlangıç yaşı 4 ile 82 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 15 yıl civarındadır. Vakaların %5'inde aile öyküsü mevcut olup henüz bir genetik anormallik tanımlanmamıştır (Carbonell ve ark., 2018). Semptomlar yirmili yaşlarda ortaya çıkma eğilimi gösterir (Arnulf ve ark., 2005). Erkeklerde dört kat daha sık görülür. Monozigot ikizlerde KLS vakaları bildirilmiş olup DQB1*0302/*0601 aleli pozitif bulunmuştur (Miglis ve ark., 2014).

Klinik Özellikleri

Hastalığın temel bulgusu hipersomnolanstır ve karakteristik olarak semptomlar aralıklı ve periyodik olarak ortaya çıkar. Klasik bulgular hipersomnolans, hiperseksüalite ve hiperfaji her zaman bir arada görülmez. Geniş vaka serilerinde olguların sadece %45'inde klinik triad izlenmiştir (Arnulf ve ark., 2008). Semptomlar görülme sıklığına göre hipersomnolans (%100), kognitif değişiklikler (%96), yeme bozuklukları (%80), depresif duygu durum (%48), hiperseksüalite (%43) ve kompulsiyonlar (%29) olarak sıralanmıştır. Hastalar yemek ve tuvalet ihtiyacı için kendiliğinden uyanabilirler ancak zorla uyandırıldıklarında ya da uyumaları engellendiğinde agresif davranışlar sergileyebilirler (Arnulf ve ark., 2005).

Hemen hemen tüm hastalarda kognitif bozukluklar ortaya çıkar. Bilinç bulanıklığı, konsantrasyon güçlüğü, dikkat ve hafıza bozuklukları sıktır. Hastalarda atak sırasında derealizasyon hissi ya da *'deja vu'* görülebilir (Miglis ve ark., 2014). Vakaların üçte ikisinde atak sırasında konuşma anormallikleri görülür (Arnulf ve ark., 2005).

Yeme bozuklukları genellikle fazla miktarda yeme (megafaji) şeklindedir ve hastaların çoğu kompulsif şekilde ve fazla miktarlarda yerler (Miglis ve ark., 2014). Hastaların çok az bir kısmında bazı ataklarında iştahsızlık (%5) görülebilse de diğer ataklarda hiperfaji görülür. Tatlı yiyeceklere düşkünlük sıktır ve daha önce hiç yemedikleri şeyleri (karpuz kabuğu, vejeteryan hastanın hayvansal gıda yemesi gibi) bile yiyebilirler ve engellendiklerinde agresif davranışlar gösterebilirler (Arnulf ve ark., 2005).

Erkeklerde hiperseksüalite sıktır, cinsel dürtünün artması, cinsel içerikli yorumlar yapma, istenmeyen cinsel ilişkiler ve sık mastürbasyon görülebilir. Konuşma içeriği kaba, cinsel içerikli ve saldırgan olabilir ve çoğu hasta atak sonrasında yaptığı davranışlardan utanç duyabilir (Miglis ve ark., 2014).

Psikiyatrik bulgular sıklıkla eşlik eder, hastaların yaklaşık yarısında depresyon görülür. Geniş vaka serisiyle yapılan bir çalışmada hastaların %15'inin atak esnasında intihara yönelik düşünceleri tarif ettiği, iki hastanın da girişimde bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada olguların %8'inde hipomani ve %7'sinde anksiyöz duygulanım tanımlanmıştır (Arnulf ve ark., 2005). Bakım veren kişinin intihara yönelik davranış belirtileri açısından uyanık olması ve tüm atak boyunca hastayı yakından takip etmesi gerekmektedir (Miglis ve ark., 2014).

Ateş basması, terleme, hiperventilasyon, taşikardi ve hipotansiyon gibi otonom belirtiler de eşlik edebilir (Carbonell ve ark., 2018).

Ataklar ani başlar, hızlı progresyon gösterir ve maksimum semptomatik periyoda 24 saatte ulaşır. Süre 1-3 hafta arasında değişir (Frenette ve ark., 2009) ve döngünün uzunluğu (bir atağın başlangıcından diğer atağın başlangıcına kadar geçen süre) 60 ile 100 gün arasında değişir (Miglis ve ark., 2014). Hastalığın kendiliğinden düzelmesine kadar geçen ortalama 13-14 yıllık seyir içerisinde atakların sıklığı giderek azalır. (Arnulf ve ark., 2008). Tanım gereği hastaların ataklar arasında kognisyon ve duygu durum açısından tamamen normal olmaları gerekse de bazı hastalarda uzun süreli hafif hafıza bozuklukları ve akademik güçlükler bildirilmiştir (Miglis ve ark., 2014).

Menstrüasyon ile ilişkili Kleine-Levin sendromu nadir görülen bir alt tipidir.

Tanı Kriterleri

Kleine-Levin Sendromu Tanı Kriterleri (AASM, 2014)

A-E kriterleri karşılanmalıdır:

A) Her biri 2 gün ile 5 hafta süren, en az iki aşırı uykululuk epizodu olmalı

B) Ataklar yılda birden sık olmalı ve en az 18 ayda bir tekrarlamalı

C) Ataklar arasında kişi uyanıklık, kognisyon, davranış ve duygulanım acısından tamamen normal olmalı

D) Atakta hipersomnolansa kognitif bozukluk, algıda değişiklik, yeme bozuklukları (anoreksi ya da hiperfaji) ve disinhibe davranışlardan (hiperseksüalite) en az birisi eşlik etmeli

E) Hipersomnolans ve ilişkili semptomlar başka bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık (özellikle bipolar bozukluk) ile açıklanamamalı.

Etiyoloji

Hastalığın etiyopatogenezi bilinmemektedir. Nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar epileptiform bir aktivite varlığını ya da hipokretin eksikliğini kanıtlayamamıştır. Hipotalamusun iştah, seksüel davranış ve uykunun düzenlenmesindeki rolü KLS'de olası hipotalamik fonksiyon bozukluğunu düşündürmüş ancak patoloji gösterilememiştir (Al Shareef ve ark., 2018). Postmortem çalışmalarda hipotalamus, talamus, amigdala ve temporal loblarda enflamasyonla uyumlu bulguların saptanmış olması etiyolojide olası enflamatuar nedenleri düşündürmüştür. Ataklar sırasında fonksiyonel beyin görüntülemelerinde talamus, hipotalamus, meziyal temporal ve frontal bölgelerde metabolik değişiklikler gösterilmiştir (Dauvilliers ve ark., 2018). Hastalığın erken yaşta başlaması ve enfeksiyon gibi tetikleyici faktörlerin varlığı muhtemel bir otoimmün süreci desteklemektedir ve etiyolojiye yönelik en güçlü hipotez tekrarlayıcı, geçici multifokal bir ensefalopati olduğu yönündedir (Billiard ve ark., 2011).

Ayırıcı Tanı

Hastalar genellikle ilk olarak psikiyatri hekimine başvururlar ve sıklıkla depresyon tanısı alırlar. Ancak Kleine-Levin sendromunda semptomlar atağın başında aniden ortaya çıkar ve aniden sonlanır, psikotik semptomlar eşlik ediyorsa da (halüsinasyon, hezeyan gibi) kısa sürelidir. Hipnogojik ve hipnopompik halüsinasyonlar görülebilir ama katapleksi ve REM uykusu davranış bozukluğu yoktur, eşlik ediyorsa narkolepsi düşünülmelidir (Tablo 2).

Menstrüasyon ile ilişkili hipersomnide kognitif değişiklik ve disinhibisyon görülmez ve aşırı uykululuk menstrüel döngüye bağlı olarak yıl içinde defalarca tekrarlayabilir, KLS ise tanı gereği yılda 2-3 epizodu geçmez.

Tablo 2. Kleine-Levin sendromu ayırıcı tanısı.

- İlaç ya da madde kullanımı
- Primer psikiyatrik hastalık (Atipik depresyon, Bipolar bozukluk)
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Narkolepsi
- Menstrüasyon ile ilişkili hipersomni
- Kompleks parsiyel nöbetler
- Klüver-Bucy sendromu (bilateral temporal lob lezyonları)
- Metabolik ensefalopatiler
- Herpes simplex virüs ensefaliti
- Lyme Hastalığı
- İntermitan porfiri

Gündüz aşırı uykululuk yakınması olan her hastada uyku ile ilişkili solunum bozuklukları açısından polisomnografi planlanmalı, idrar ve serumda ilaç ve madde taraması, B12 vitamin ve folik asit düzeyi, temel metabolik panel, Lyme serolojisi ve klinik şüphe varsa idrarda porfobilinojen bakılmalıdır (Miglis ve ark., 2014).

Tedavi

Kleine-Levin sendromunda etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yoktur, destek tedavisi ve hasta yakınlarının eğitimi önerilmektedir. Atak esnasında hastanın istirahati ve güvenli bir ortamda kalması sağlanmalıdır. Anksiyete ve depresyon semptomları açısından hasta yakından izlenmeli, gelişirse ivedilikle tedavi edilmelidir. Atağın başında verilirse modafinilin bazı vakalarda semptomları düzeltebildiği bildirilmiştir. Uyarıcı ilaçlar %20 hastada fayda sağlayabilmiştir. Uyarıcı ilaçlar atağın süresini kısaltsalar da atakların tekrarlamasını engelleyemezler ve bazı hastalarda paradoksal ajitasyona sebep olabilirler. Modafinil, armodafinil ve metilfenidat aşırı uykuluğu gidermede etkilidir ancak apati ve derealizasyon üzerine etkisi yoktur. Uzamış psikotik semptomlar için risperidon gibi antipsikotikler, anksiyete semptomlarını gidermede benzodiazepinler ve hidroksizin etkilidir. Antipsikotik ilaçlar kognitif ve davranışsal semptomların düzelmesinde temel ilaçlardır. Bir çalışmada amantadinin profilakside etkili olduğu gösterilmiş, atağın ilk gününde başlandığında hastaların %42'sinde epizodu sonlandırabildiği bildirilmiştir. Lityum da önleyici ajanlar arasında sayılmakla birlikte kanıt güvenirliği düşüktür (Alexander ve ark., 2020). Valproik asit, karbamazepin, fenitoin, gabapentin ve lamotrijin gibi duygu durum düzenleyicilerin de kesin faydası gösterilememiştir. Trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri profilakside etkisiz bulunmuştur (Gadoth ve ark., 2001). Diğer tedavilere dirençli semptomları olan ve sodyum oksibat tedavisine yanıt veren bir olgu literatürde paylaşılmıştır (Alexander ve ark., 2020).

Yetersiz Uyku Sendromu

Giriş

Yetersiz uyku sendromu uyku deprivasyonundan kaynaklanan gündüz aşırı uykululuk halidir. Dalgalı bir seyir gösterir, alışılagelmiş olan kısa uyku paterni hafta sonları ve tatillerde uzun süreli uyku ile yer değiştirir. Tüm hipersomnolansın santral bozukluklarının ayırıcı tanısına girer.

Görülme Sıklığı

Sıklığı bilinmemekle birlikte klinik deneyimler mevcut modern yaşam tarzı sebebiyle oldukça sık görüldüğünü düşündürmektedir. En çok adölesan ve genç erişkinleri etkiler, cinsiyet farklılığı yoktur (Marti ve ark., 2009).

Klinik Bulgular

Kişinin devamlı olarak normal uyanıklık ve farkındalığını sağlamaya yetecek miktarda uyuyamaması sonucu ortaya çıkar. Genellikle evin ihtiyaçları, okul ya da iş sorumlulukları gibi durumsal etkenler yeterli miktarda uyumayı zorlaştırmaktadır. Hastalarda uykuyu başlatma ya da sürdürmeyi engelleyecek herhangi bir psikopatoloji ya da aşırı uykululuğa yol açan herhangi bir tıbbi neden yoktur. Uyku paternlerinin detaylı sorgulanması ile uyku ihtiyacı ile uyku miktarı arasındaki uyumsuzluk ortaya konabilir. Hafta sonu ve tatil günlerinde uyku süresinde uzama olması hastalık tanısını destekler. Uyku paralizisi ve hipnogojik halüsinasyonlar eşlik edebilir (AASM, 2014).

Kronik uyku kaybına bağlı olarak bireylerde irritabilite, konsantrasyon ve dikkat bozukluğu, çelinebilirlik, azalmış motivasyon, anerji, disfori, yorgunluk, huzursuzluk görülebilir (Carbonell ve ark., 2018).

Depresyon ve diğer psikolojik problemlere neden olabilir, iş performansında azalma, aile ilişkileri ve sosyal aktivitelerden uzaklaşma görülebilir. Trafik ve iş kazaları sıktır. Uyarıcı ilaçların kötüye kullanılması görülebilir (AASM, 2014).

Yetersiz Uyku Bozukluğu Tanı Kriterleri (AASM, 2014)

A-F kriterlerinin tümü karşılanmalıdır:

A) Hastanın günlük olarak karşı konulamaz uyku ihtiyacı ya da gündüz uykuya dalmaları vardır, prepubertal dönemdeki çocuklarda uykululukla ilişkili olarak davranış problemleri vardır

B) Kişinin kendinden ya da dolaylı alınan öykü, uyku kayıtları ve aktigrafi ile elde edilen uyku süresi yaşına göre beklenenden kısadır

C) Kısıtlı uyku düzeni en az üç ay boyunca çoğu gün mevcuttur

D) Kişi uyku süresini çalar saat ya da başka birinin uyandırması suretiyle kısıtlar ancak tatil ya da hafta sonlarında daha uzun süre uyur

E) Toplam uyku süresinin artırılması ile uykululuk semptomları ortadan kalkar

F) Semptomlar tedavi edilmemiş başka bir uyku bozukluğu, ilaç ya da madde etkisi ya da diğer bir tıbbi ya da mental bozukluk ile açıklanamaz.

Notlar:

1. Öykü ya da uyku günlüğü ile ilgili şüphe varsa tercihen iki hafta süreli aktigrafi yapılmalıdır.
2. Uzun uykucularda uyku periyotları yaşa göre normal olabilir ama kişiler için yetersiz gelebilir.

Etiyoloji

Sosyal, kültürel ve psikolojik faktörler gece uyku süresini ve gündüz uykuluğu etkileyerek yetersiz uyku sendromuna neden olabilir. Siesta gibi kültürel alışkanlıklar akşam saatlerinde uyanıklığı artırarak gece uykusunun etkinliğini azaltabilir.

Ayırıcı Tanı

Yetersiz uyku sendromu, narkolepsi ve diğer hipersomnolansın santral bozuklukları ile karışabilir. PSG ya da ÇULT'da uyku latansında kısalma ve SOREMP varlığı (N1 ya da uyanıklık sonrasında başlaması nadirdir) gibi narkolepsiyi taklit eden bulgular saptanabilir (Drakatos ve ark., 2013). Uyku etkinliğinin yüksek oluşu ve artmış yavaş dalga uykusu kronik uyku deprivasyonu lehinedir. Tanı aktigrafi ile doğrulanabilir ve genellikle düzensiz uyku alışkanlıklarını ve yetersiz uyku süresini gösterir (Bassetti ve ark., 2014).

Gece uykusunu kısaltan ve gündüz uykululuğa neden olan sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, insomniler, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, afektif bozukluk, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ayırıcı tanıya giren diğer durumlardır.

Tedavi

En hızlı ve etkili strateji uyku süresini uzatmaktır ve aşırı uykululuğun düzelmesi ile sonuçlanır (Roehrs ve ark., 2003).

Diğer Nedenlere bağlı Hipersomnolansın Santral Bozuklukları

Görülme sıklığı ve etiyoloji altta yatan nedene bağlıdır ve üç başlık altında incelenir:

Tıbbi duruma bağlı hipersomni

Klinik ve patofizyolojik alt tipleri Tablo 3'de verilmiştir:

Tablo 3. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda (International Classification of Sleep Disorders-3rd edition, ICSD-3) tanımlanan klinik ve patofizyolojik alt tipler (AASM, 2014).

Parkinson hastalığına eşlik eden hipersomni
Post-travmatik hipersomni
Kalıtımsal hastalıklara eşlik eden hipersomni: Niemann-Pick hastalığı tip C, Miyotonik distrofi, Prader Willi sendromu, Frajil X ve Moebius Sendromu
Paramedyan talamusu etkileyen santral sinir sistemi lezyonlarına bağlı hipersomni: Tümör, Enfeksiyon, İnme, Sarkoidoz
Endokrin bozukluklara bağlı hipersomni: Hipotiroidizm
Metabolik ensefalopatilere bağlı hipersomni: Hepatik ensefalopati, Üremik ensefalopati, Adrenal yetmezlik, Toksik ensefalopatiler
Obstrüktif uyku apne sendromu yeterli şekilde tedavi edilmiş hastalarda görülen rezidüel hipersomni

Tanı kriterleri (AASM, 2014)

A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Hastada en az üç ay süren günlük olarak karşı konulamaz uyku ihtiyacı ya da gündüz uykuya dalmalar olmalı

B) Gündüz aşırı uykululuk altta yatan tıbbi ya da nörolojik duruma bağlı olmalı

C) ÇULT yapılırsa ortalama uyku latansı 8 dakika ve daha kısa olmalı ve ikiden az SOREMP saptanmalı

D) Semptomlar tedavi edilmemiş başka bir uyku bozukluğu, mental bozukluk ya da ilaç ya da madde kullanımına bağlı olmamalı.

Notlar:

1. Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinden sonra rezidüel hipersomnolans durumu varsa ÇULT'da uyku latansı 8 dakikadan uzun olabilir.
2. Eğer tanı kriterleri karşılanıyorsa, tıbbi duruma bağlı hipersomnolans yerine tıbbi duruma bağlı NT1 ya da NT2 tanısı kullanılmalıdır.
3. Nörolojik ya da tıbbı durumun ciddiyeti sebebiyle uyku incelemesi yapılamayan hastalarda tanı klinik kriterlere göre konabilir.

İlaç ya da madde kullanımına bağlı hipersomni

Özellikle yaşlılarda pek çok ilaç ve madde (hipnotik ve sedatif ilaçlar, dopaminerjik ajanlar ve alkol) gündüz aşırı uykuluk nedeni olabilir (Pack ve ark., 2006).

Klinik ve patofizyolojik alt tipleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. ICSD-3 te tanımlanan klinik ve patofizyolojik alt tipler (AASM, 2014).

Sedatif ilaçlara bağlı hipersomni: Benzodiazepinler, Hipnotikler, Barbitüratlar, Antipsikotikler, Antikolinerjikler, Antihistamimikler ve bazı antidepresanlar
Madde kötüye kullanımına bağlı hipersomni: Alkol, Benzodiazepinler, Barbitüratlar, Gama hidroksibütirat, Opiatlar, Marihuana
Uyarıcı ilaçların kesilmesine bağlı hipersomni: Amfetaminler

Tanı kriterleri (AASM, 2014)

A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Hastada karşı konulamaz uyku ihtiyacı ya da gündüz uykuya dalmaları vardır

B) Gündüz uykululuk ilaç ya da madde kullanımı ya da uyanıklığı sağlayıcı ilaç ya da maddenin kesilmesi sonucu ortaya çıkar

C) Semptomlar tedavi edilmemiş başka bir uyku bozukluğu, tıbbı ya da nörolojik hastalık ya da mental bozukluk ile açıklanamaz.

Ayırıcı tanıda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, narkolepsi, idiopatik hipersomni ve yetersiz uyku sendromu düşünülmelidir. Uyarıcı ilaçların kesilmesi sırasında ÇULT'da uyku latansında kısalma ve SOREMP görülebilir, bu nedenle test sonuçlarını etkileyebildiğinden ÇULT öncesi şüphe halinde idrarda toksikoloji taraması faydalı olabilir.

Psikiyatrik hastalığa bağlı hipersomni

Giriş

Psikiyatrik hastalıkların çoğunun seyrinde hipersomnolans ortaya çıkmakta ve çoğunlukla hastalığın tedavisi ile düzelmektedir. Majör depresif hastaların %75 inde aşırı uykululuk yakınması vardır, ayrıca bipolar, disritmik ve mevsimsel afektif bozuklukların da seyrinde ortaya çıkabilir (Kaplan ve ark., 2009). Tipik olarak hastalar uyumasalar da yatakta uzun zaman geçirirler ve uyku korkusu (klinofobi) geliştirirler. Hastaların yaklaşık %25'inde ÇULT'da ortalama uyku latansı 8 dakikanın altındadır (Plante ve ark., 2017).

Görülme Sıklığı

Hipersomnolans olgularının %5-7'si psikiyatrik hastalıklara bağlıdır. Kadınlarda daha sık görülür ve görülme yaşı 20-50 arasında değişir. Majör depresyonda %5-50, mevsimsel afektif bozuklukta ise %50 oranında hipersomnolans görülür (AASM, 2014).

Klinik Özellikler

Gündüz aşırı uykululuk ve gece uykusunda artış ile karakterizedir. Hastalar hipersomnolans üzerinde yoğunlaşmıştır, öykü derinleştirildiğinde ya da ayrıntılı psikometrik incelemelerde psikiyatrik yakınmalara ulaşılır. İş ve okul devamlılıkları düşüktür, haftanın çoğunda tüm günü yatakta geçirirler. Sosyal çekilme, apati ve anhedoni sıktır.

Klinik ve patofizyolojik alt tipler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. ICSD-3 te tanımlanan klinik ve patofizyolojik alt tipler (AASM, 2014).

Duygu durum bozukluğu ile ilişkili hipersomni: Atipik depresyon, Bipolar bozukluk tip 2 ve Mevsimsel afektif bozukluk
Konversiyon ya da somatik semptom bozukluğuna eşlik eden hipersomni

Tanı kriterleri (AASM, 2014)

A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Hastada karşı konulamaz uyku ihtiyacı ya da gündüz uykuya dalmalar vardır

B) Gündüz uykululuk eş zamanlı bir psikiyatrik hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkar

C) Semptomlar başka bir tedavi edilmemiş uyku bozukluğu, tıbbı ya da nörolojik hastalık veya ilaç ya da madde kullanımına bağlı olmamalı.

Ayırıcı Tanı

Kesin tanısal bir test olmadığından diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Yetersiz uyku sendromu, ilaç ve madde kullanımına bağlı sedasyon, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve idiopatik hipersomni ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Kronik yorgunluk sendromu; uyku ya da dinlenme ile geçmeyen kalıcı ya da tekrarlayıcı yorgunluk hali olarak tanımlanır ve temel yakınma uykululuktan çok bitkinlik halidir ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

İZOLE SEMPTOMLAR VE NORMAL VARYANTLAR

Uzun Uykucular

Uzun uykucular, benzer yaş grubundaki kişilere göre daha uzun uyuyan kişilerdir, erişkinler için 10 saat ve fazlası olarak bildirilmekle birlikte pek çok epidemiyolojik çalışmada bu süre 8-10 saat olarak kabul edilmektedir. Çocuk ve adölesanlarda ise benzer yaş grubu ortalamasından 2 saat ve daha uzun uyuyanlar bu tanıma dâhil edilebilir (AASM, 2014).

Prevalansı farklı çalışmalarda %0,64-2,1 arasında bildirilmektedir ve her iki cinste eşit olarak görülür (Hao ve ark., 2014).

Literatürde uyku süresinin eşlik eden hastalıklar ve mortalite ile ilişkisini inceleyen çok sayıda farklı sonuçları olan çalışma mevcuttur. Bazıları uzun uyku süresinin mortaliteyi artırdığını savunurken, çok sayıda hasta ile yapılan yakın tarihli bir çalışma uykuyu başlatma güçlüğü ve gündüz aşırı uykululuk eşlik etmediği takdirde uzun uyku süresinin mortaliteye etkisiz olduğunu göstermiştir (Åkerstedt ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda ise hem kısa (<6 saat) hem de uzun uykucularda mortalite artmış olarak bulunmuştur (Cappuccio ve ark., 2010).

Klinik Özellikler

Uykunun süresi uzun olsa da fizyolojisi ve yapısı normaldir. Uyku zamanlaması ve etkinliği normaldir. Bu tanıyı koyabilmek için tercihen aktigrafi ile desteklenmiş uyku günlüğünde en az 7 gün boyunca her gece 10 saat ve üzeri uyku kaydedilmesi gereklidir. Kişiler genellikle uyku sürelerini kısaltmak zorunda kaldıklarında gündüz aşırı uykululuk yakınması ile doktora başvururlar. Uzun uyku paterni çocuklukta başlar, adölesan dönemde belirgin hale gelir ve tüm yaşam boyunca devam eder. Pek çok uzun uykucu makul bir başarı düzeyi için iş ya da okul haftası boyunca ortalama 9 saat, hafta sonları ve tatillerde yaklaşık 12 saat uyurlar.

Polisomnografide yavaş dalga uykusunun miktarı normaldir, öncesinde uyku deprivasyonu varsa REM-olmayan (non-REM, NREM) uyku evresi NREM-3 (N3) miktarı artabilir. Uzun uykucularda polisomnografik incelemelerde kısa uykuculara göre REM ve NREM-2 (N2) uyku evreleri de artmıştır. REM uyku evresi yoğunluğundaki artış uzun uyku süresi ile ilişkili olabilir. Uzun uykucularda uykunun kalitesi normaldir, normal sürede uyuyanlara göre uyku bölünmesi, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ya da periyodik ekstremite hareket bozukluğu sıklığında artış yoktur (Hao ve ark., 2014).

Ayırıcı Tanı

Narkolepsi, idiopatik hipersomni, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ve tıbbi nedenlere bağlı hipersomni dışlanmalıdır. Uzun uyku süresi çocukluktan beri varken diğer uyku hastalıklarında başlangıç akut ya da subakuttur ve uzun uykucularda gibi uzun süreli ve stabil bir seyir göstermez. Ancak çocukluk ve adölesan dönemi yaş grubunda uyku süreleri zaten uzun olabildiği için ayrım zor olabilir. Tanı diğer hastalıklara ait özgün tanısal özelliklerin dışlanması ile konur. İdiopatik hipersomniden farklı olarak uzun

uykucularda uzun saatler boyunca uyku dinlendiricidir ve uykululuk hali kalmaz.

KAYNAKLAR

- *Åkerstedt T, Narusyte J, Alexanderson K, Svedberg P. Sleep Duration, Mortality, and Heredity – A Prospective Twin Study. Sleep, 2017;40(10):1-6*
- *Al Shareef SM, Smith RM, BaHammam AS. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. Sleep Breath. 2018;22:613-623.*
- *Alexander PS, Gayathri SG, Roshni PR. Kleine-Levine Syndrome or periodic somnolence and megaphagia syndrome-A Review. J Crit Rev. 2020;11(7):3813-3818.*
- *Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler T. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. J Clin Sleep Med. 2009;5:562-568.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders. 2nd edition. In: Diagnostic and coding manual. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.*
- *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: Author, 2013.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Andlauer O, Moore H, Jouhier L, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. JAMA Neurol. 2013;70:891-902.*
- *Arnulf I, Lin L, Gadoth N. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. Ann Neurol. 2008;63:482-493.*
- *Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. Brain. 2005;128(12):2763-2776.*
- *Baratau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-12.*
- *Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy type 1 as an autoimmune disorder: evidence, and implications for pharmacological treatment. CNS Drugs. 2017;31:821-834.*
- *Barateau, L, Pizza F, Lopez R, Antelmi E, Plazzi G, Dauvilliers Y. Persistence of deep-tendon reflexes during partial cataplexy. Sleep Med. 2018;45:80-82.*
- *Bassetti C, Dogas R, Peigneux P. Sleep Medicine Textbook. European Sleep Research Society, Bonn, 2014.*
- *Bassetti LA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019;15:519-539.*
- *Berro LF, Tufik SB, Tufik S. A journey through narcolepsy diagnosis: From ICSD 1 to ICSD 3. Sleep Sci. 2014;7:3-4.*
- *Bhattarai J, Summerall S. Current and Future Treatment Options for Narcolepsy: A Review Sleep Sci. 2017;10(1):19-27.*
- *Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic Hypersomnia. Sleep Med Rev. 2001;5:349-358.*
- *Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. Sleep Med Rev. 2011;15(4):247Y257.*
- *Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. Sleep Med Rev. 2016;29:23-33.*
- *Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the Development of therapeutics for narcolepsy. Prog Neurobiol. 2017;152:89-113.*
- *Canellas F, Lin L, Julià MR, et al. Dual cases of type 1 narcolepsy with schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Sleep Med. 2014;10:1011-1018.*
- *Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep. 2010;33(5):585-592.*
- *Carbonell LP, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. J Thorac Dis. 2018;10(1):112-123.*
- *Castriotta RJ, Wilde MC, Lai JM, Atanasov S, Masel BE, Kuna ST. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. J Clin Sleep Med. 2007;3:349-356.*
- *Critchley M, Hoffman H. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). Br Med J. 1942;1:137-139.*
- *Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, et al. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. Neurology. 2009;73:1333-1334.*
- *Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. Continuum (Minneap Minn) 2017;23(4):989-1004.*
- *Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1667-1673.*
- *Dauvilliers Y, Delallée N, Jaussent I, et al. Normal cerebrospinal fluid histamine and tele-methylhistamine levels in hypersomnia conditions. Sleep. 2012;35:1359-1366.*
- *Donjacour CE, Aziz NA, Overeem S, Kalsbeek A, Pijl H, Lammers G J. Glucose and fat metabolism in narcolepsy and the effect of sodium oxybate: a hyperinsulinemic-euglycemic clamp study. Sleep. 2014;37:795-801.*
- *Drakatos P, Kosky CA, Higgins SE, Muza RT, Williams AJ, Leschziner GD. First rapid eye movement sleep periods and sleep-onset rapid eye movement periods in sleep-stage sequencing of hypersomnias. Sleep Med. 2013;14:897-901.*
- *Drakatos P, Leschziner GD. Update on hypersomnias of central origin. Curr Opin Pulm Med. 2014;20:572-580.*
- *Filardi M, Pizza F, Antelmi E, et al. Physical activity and sleep/wake behavior, anthropometric, and metabolic profile in pediatric narcolepsy type 1. Front. Neurol. 2018;9:707.*
- *Frenette E, Kushida CA. Primary hypersomnias of central origin. Semin Neurol. 2009;29(4):354-367.*
- *Gadoth N, Kesler A, Vainstein G, Peled R, Lavie P. Clinical and polysomnographic characteristics of 34 patients with Kleine–Levin syndrome. J Sleep Res. 2001;10:337-341.*
- *Hao YL, Zhang B, Jia FJ, et al. A three-phase epidemiological study of short and long sleepers in a middle-aged Chinese population: prevalence and characteristics. Brazil J Med Biol Res. 2014;47(2):157-165.*
- *Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levine syndrome. Neurology. 2008;70:795-801.*
- *Juji T, Matsuki L, Tokunaga K, Naohara K, Honda Y. Narcolepsy and HLA in the Japanese. Ann NY Acad Sci. 1988;540:106-114.*
- *Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2009;32:181-187.*
- *Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: a review and synthesis. Sleep Med Rev. 2009;13:275-285.*
- *Khan Z, Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence: Focus on the Narcolepsies and Idiopathic Hypersomnia. Chest. 2015;148:262-273.*
- *Kok SW, Meinders AE, Overeem S, et al. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)- deficient narcoleptic humans. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:805-809.*
- *Lippert J, Halfter H, Heidbreder A, et al. Altered dynamics in the circadian oscillation of clock genes in dermal fibroblasts of patients suffering from idiopathic hypersomnia. PLoS One. 2014;9:e85255.*
- *Malhotra S, Kushida CA. Primary hypersomnias of central origin. Continuum (Minneap Minn) 2013;19:67-85.*
- *Marti I, Valko PO, Khatami R, Bassettı C, Baumann CR. Multiple sleep latency measures in narcolepsy and behaviourally induced insufficient sleep syndrome. Sleep Med. 2009;10:1146-1150.*
- *Miglis MG, Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: a review. Nat Sci Sleep. 2014;6.19-26.*
- *Morse AM, Sanjeev K. Narcolepsy and Psychiatric Disorders: Comorbidities or Shared Pathophysiology? Med Sci. 2018;6(16):1-10.*
- *Nevsimalova S, Blazejova K, Illnerova H, et al. A contribution to pathophysiology of idiopathic hypersomnia. Suppl Clin Neurophysiol. 2000;53:366e70.*
- *Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. Sleep Med. 2013;14(1):30-36.*

- *Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. Sleep Med. 2011;12:12-18.*
- *Pack AI, Dinges DF, Gehrman PR, Staley B, Pack FM, Maislin G. Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol. 2006;59:893-904.*
- *Pizza F, Antelmi E, Vandi S, et al. The distinguishing motor features of cataplexy: a study from video-recorded attacks. Sleep. 2018;41:zsy026*
- *Plante DT. Sleep propensity in psychiatric hypersomnolence: A systematic review and meta-analysis of multiple sleep latency test findings. Sleep Med Rev. 2017;31:48-57.*
- *Plazzi G, Moghadam KK, Maggi LS, et al. Autonomic disturbances in narcolepsy. Sleep Med Rev. 2011;15:187-196.*
- *Roehrs TA, Roth T. Chronic insufficient sleep and its recovery. Sleep Med. 2003;4:5-6.*
- *Schinkelshoek S, Fronczek R, Lammers GJ. Update on the Treatment of Idiopathic Hypersomnia. Curr Sleep Med Rep. 2019;5:207-214.*
- *Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. Sleep Med Rev. 2019;43:23-36.*
- *Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol. 2019;85(3):359-370.*
- *Vernet C, Semenescu SL, Buzare MA, Arnulf I. Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness. J Sleep Res. 2010;19:525-534.*
- *Wamsley E, Donjacour CE, Scammell TE, Lammers GJ, Stickgold R. Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy. Sleep. 2014;37:419-422.*
- *Wilner A, Steinman L, Lavie P, Peled R, Friedmann A, Brautbar C. Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. Hum Immunol. 1988;21:15-22.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0026

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Sirkadiyen ritmin fizyolojisi ve sirkadiyen ritmin bozulmasının organizmada oluşturacağı sorunlar Bölüm 3'de anlatılmıştır. Sirkadiyen ritmin hemen hemen tüm sistemlerde var olduğu, bozukluğunun, özellikle santral sinir sisteminde, hormonal-endokrin yapıda, vasküler yapıda, böbreklerde ve boşaltım sisteminde, gastrointestinal sistemde ciddi hastalıklara yol açabileceği bilinmektedir. Kuşkusuz sirkadiyen ritmin en önemli işlevlerinden biri de uyku-uyanıklık döngüsüdür. Sirkadiyen ritmin bozulması uyku-uyanıklık ritminin de bozulmasına neden olur. Bu bölüm içerisinde, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku-uyanıklık bozuklukları anlatılacaktır.

SİRKADİYEN SİSTEM İLE UYKU-UYANIKLIK DÖNGÜSÜ İLİŞKİSİ

Diğer bölümlerde, uykunun fizyolojisi anlatılırken çok daha ayrıntılı belirtilmiş olmasına rağmen, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarını anlayabilmemiz için uyku-uyanıklık döngüsünü ve sirkadiyen ritim ile ilişkisini kısaca özetlememiz gerekmektedir.

Sirkadiyen ritmin birçok sistemdeki düzenleyici etkisi ile birlikte uyku-uyanıklık döngüsünün oluşumunda da katkısı vardır. Aslında uyku uyanıklığın döngüsünün oluşumunda iki temel etki mevcuttur: Bunlar sirkadiyen etki ve homeostatik etkidir. Sirkadiyen ritmin oluşumunda hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek bir orkestra şefi görevi görür. Suprakiazmatik çekirdek, sirkadiyen genlerin etkisi ile ortalama 24 saat süreli (24,2 saat) bir sirkadiyen ritim oluşturur (Czeisler ve ark., 1999). Aslında bu süre kadınlarda erkeklere göre biraz daha kısadır (Duffy ve ark., 2011). Sirkadiyen ritmin süresindeki bu küçük sapma da dış sirkadiyen düzenleyiciler (zeitgeber) adı verilen dış uyaranlar ile 24 saate sabitlenir.

Homeostatik etki ise Süreç S (Prosess S) olarak adlandırılır. Bu aslında organizmanın uyku gereksinimini gösterir. Yani homeostatik etki asıl olarak uykuya zorlar. Burada önemli olan iki faktör adenozinde artış ve uyanıklıkta elektroensefalografide (EEG) teta dalga aktivitesidir. Homeostatik uyku etkisinin azalması ise uykunun başlaması ile olur. Sirkadiyen etki ise Süreç C (Prosess C) olarak adlandırılır ve asıl olarak uyanık tutmaya yöneliktir. Bu da suprakiazmatik çekirdeğin pineal bezden melatonin salınımını baskılaması ile sağlanır (Borbely, 1982). Bu şekilde örneğin akşamın ilk saatlerinde uyku engellenmiş olur.

ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASINA GÖRE SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

"Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması"nın üçüncü versiyonu (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) 2014 yılında yayınlanmıştır (AASM, 2014). Bu sınıflamaya göre sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, yedi ana başlıktan biridir. Bu ana grup içerisinde de altı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar Tablo 1'de belirtilmiştir. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları ana başlığında toplanan hastalıkların dışında, başka uyku hastalıklarında da sirkadiyen ritim bozukluğunun olduğu veya hastalığın oluşmasında sirkadiyen etkinin olduğu bilinmektedir. Örneğin, parasomniler içerisinde sınıflanan uyku ile ilişkili yeme bozukluğu, iştahın düzenlenmesinin sirkadiyen ritminin bozulması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları içerisinde değerlendirilen huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının da sirkadiyen bir özellik göstermesi, semptomların akşam ortaya çıkması, tamamen dopamin sentez ve etkisinin akşam saatlerinde azalmasına yani sirkadiyen ritmine bağlıdır. Yine insomnilerin birçoğunda sirkadiyen ritmin bozulduğu bilinmektedir. Bu örnekler bize sirkadiyen ritim ile uyku hastalıkları ilişkisinin sadece Tablo 1'de sınıflanan hastalıklar ile sınırlı kalmadığını göstermektedir.

Tablo 1. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonuna göre sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları.

- Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu
- Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu
- Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
- Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
- Vardiyalı çalışma bozukluğu
- *'Jet lag'* bozukluğu

O takdirde sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu denildiğinde ne anlamamız gerekmektedir? Aslında sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu denilince anlaşılan şey, sirkadiyen ritme uygun olarak uyku zamanının ve uyanıklık zamanının gerçekleşmemesidir. Yani sirkadiyen olarak uyunması gereken zamanda uyanık olunması, uyanık olunması gereken zamanda da uyunmasıdır. Tabi ki yine bu durumun hastalık olarak tanımlanabilmesi için, kronik olması gereklidir. Bu durumun bir tek uyku-uyanıklık düzenini bozduğunu söylemek de çok iyimser bir yaklaşım olur. Kuşkusuz sirkadiyen olarak uyku-uyanıklık ritminin bozulması, hem uykuya bağlı vücut işlevlerini bozar, hem de sirkadiyen ritmin hücresel kısmıyla oluşan ve sirkadiyen değişkenlik gösteren işlevler ile uyumsuzluk oluşturur (bakınız, Bölüm 3). Ama kişinin uyku içeriğine baktığımız zaman uykunun süresinin, yapısının, mimarisinin fizyolojik sınırlarda olması, yine uyku sırasında normal dışı bir motor veya davranışsal olayın olmaması, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu tanısı için şarttır. Yani kısaca sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu diyebilmemiz için, kişinin uykusu normal olacak; ama uyku olması gereken zamanda değil olmaması gereken zamanda gerçekleşecektir.

Uykunun en önemli işlevlerinden birinin kişiyi uyanıklığa hazırlamak olduğunu da unutmamak gerekir. Dolayısıyla yukarıdaki uyku hastalıkları bölümlerinde de gördüğünüz gibi bir uyku-uyanıklık değişikliğinin bir uyku hastalığı olarak tanımlanabilmesi için gündüz bir takım şikâyetlere yol açması gereklidir. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu tanısı için de bu şarttır. Dolayısıyla uyku-uyanıklık zamanının değişmesinin, yani uyanık olunması gereken zamanlarda uyunması, uyunması gerek zamanlarda da uyanık olunmasının bir uyku hastalığı olarak kabul edilmesi için, mutlaka kişide bir takım yakınmalar oluşturması gerekir. Bu yakınmaların listesi Tablo 2'de belirtilmiştir. Eğer kişinin yakınması yok ise, sadece uyku zamanı sosyal ve fizyolojik genellemeye uymuyor diye, durum bir hastalık olarak kabul edilmemelidir.

Tablo 2. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında görülebilen semptomlar.

Gündüz aşırı uyku hali Gece uykusuzluk Uykuya dalmada zorluk Sabah uyanmada zorluk Sosyal, psikolojik, fiziksel yakınmalar Meslek hayatında ve eğitiminde sorun yaşaması
Tanı konulabilmesi için bu semptomlardan en az birinin varlığı gereklidir.

Bu aşamada, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları içerisinde yer alan hastalıklar ele alınacaktır.

Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun temel özelliği uykunun çok geç saatlerde, hatta sabah saatlerinde başlamasıdır. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının temel özelliği olarak, burada da uyku, başladıktan sonra normal yapı ve süredir. Uyandığında uykusunu almıştır. Ama sorun, uyunması gereken zamanda değil uyunmaması gereken zamanda uyunmasıdır. Aslında uykunun fizyolojisinden bahsedilirken, yukarıdaki bölümlerde kronobiyolojik olarak bazı kişilerin baykuş bazı kişilerin de tavuk uykulu olduğu anlatılmıştır. Yani bazı kişilerde uyku gecenin daha erken saatlerinde, bazı kişilerde de daha geç saatlerinde başlamaktadır. Ancak gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda baykuş uykululuğun çok ileri safhası söz konusudur. Yani bu kişiler çok geç saatlerde yatar ve uyurlar; yine çok geç saatlerde de uyanır ve kalkarlar. Tabi bunun bir bozukluk olarak kabul edilebilmesi için Tablo 2'de belirtilen semptomlardan en az birinin var olması gerekir. Yani kişi, bu uyku-uyanıklık düzeninden dolayı bir rahatsızlık duymuyor ise, bir bozukluk olarak kabul etmemek gerekir. Burada endojen sirkadiyen ritme uygun olarak uyku-uyanıklık ritminin oluşmamasının yaratacağı sorunları da göz ardı etmemek gerekir.

Epidemiyoloji

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu, günümüzde en sık görülen sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğudur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı prevalans ve insidans bulguları mevcuttur. İtalya, Fransa, İngiltere ve Almanya'da yapılan Avrupa çalışmasında adölesanlarda %0,4 prevalans bildirilmiştir (Ohayon ve ark., 2000). Japonya'da ise ortaokul, lise ve üniversite öğrencilerinde yapılan çalışmada prevalans %0,48 olarak bulunmuştur (Hazama ve ark., 2008).

Klinik özellikler ve Tanı

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun en önemli klinik özelliği, uykunun başladığı ve bittiği saatlerin, kabul edilir saatlerden çok daha geç olmasıdır. Tabi bu durum bir uykuya dalmada güçlük nedeniyle ortaya çıkmaz. Yani kişi, uyku yerine koyduğu başka aktiviteler nedeniyle uyku saatini geciktirir. Uyku süresi normaldir. Uyandığında da uykusunu tamamlamış hisseder. Aslında uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu yaşamaz. Sabah, sosyal olarak uyanması gereken saatte uyanmasını gerektiren bir iş veya okulu olana kadar da bundan bir rahatsızlık duymaz. Sabah kalkması gereken durumlarda ise gündüz aşırı uyku hali olur. Sabah erken kalkabilmek için yatma zamanını erkene çektiğinde ise, bu sefer de uykuya dalmakta zorluk çeker. Dolayısıyla bu klinik tablonun bir uyku bozukluğu olarak kabul edilebilmesi için mutlaka kişinin bu durumdan rahatsızlık duyması ve semptom dile getirmesi gereklidir.

ICSD-3'de gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu için tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu tanı kriterleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu tanı kriterleri.

A-E kriterleri karşılanmalıdır: A) Ana uyku zamanının, istenen ve gerekli olduğu düşünülen uyku ve uyanma saatine göre belirgin şekilde gecikmesi ve bunun hasta veya bakım veren kişi tarafından, istenen saatte uykuya dalmada veya uykudan kalkmada kronik veya tekrarlayıcı bir zorluk olarak belirtilmesi B) Semptomların en az üç ay süreyle var olması C) Hastalar saatlerini kendilerinin belirlemesine izin verildiğinde, uyku süresinin ve kalitesinin yaşına göre iyi olması ve bunun 24 saatlik uyku-uyanıklık paterninde gecikmiş olması D) En az yedi günlük (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü veya eğer olanak varsa aktigraf ile alışılmış uyku zamanında gecikmenin gösterilmesi, buna iş/okul günlerinin ve tatil günlerinin eklenmiş olması gereklidir E) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Patofizyoloji

Yapılan çalışmalar, adölesan dönemine girilmesiyle, uyku-uyanıklık ritminde faz kaymasının başladığını göstermiştir (Carskadon ve ark., 1993; Jenni ve ark., 2005). Adölesan döneminde sabah ışığının melatonin salınımını baskılayıcı etkisi azalmaktadır (Carskadon ve ark., 2002). Ayrıca gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu olan kişilerde gece yapay ışığın melatonin salınımını baskılayıcı etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Aoki ve ark., 2001).

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun ortaya çıkmasında birtakım çevresel etkenlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Adölesan döneminde geç saatte yatağa gitmeye yol açan sosyal faktörler, ebeveynin bu dönemde yatağa gitme konusunda koyduğu kısıtlamaları kaldırması, tablonun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun ortaya çıkmasında genetik faktörlerin de rol oynaması olasıdır. Aslında *CLOCK* genlerindeki polimorfizmin burada etken olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur. Ebisawa, insan *PER3* genindeki yapısal polimorfizmin gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Ebisawa ve ark., 2001). Daha sonraki çalışmalar ile de *PER3* gen polimorfizmi ile hastalık arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konmuştur (Archer ve ark., 2003; Pereira ve ark., 2005). Tabi ki tüm gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu olan hastalardaki tabloyu gen polimorfizmi ile açıklamak olası değildir. Ama genetik yatkınlığın, bozukluğun gelişiminde rol oynadığı söylenebilir. Bu konudaki bizim açımızdan ilgi çekici bir çalışma da, *CRY1* genindeki mutasyon sonucunda ailesel gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu mevcut olan bir Türk ailenin bildirildiği çalışmadır (Patke ve ark., 2017). Bu genler arasındaki ilişki ve sirkadiyen ritmi nasıl etkilediği Bölüm 3'de anlatılmıştır.

Sonuç olarak, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun patogenezinde, yaşın, genetik özelliklerin ve çevresel etkenlerin rol oynadığı söylenebilir.

Tedavi

Tüm sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklarında tedavi üç ana başlıkta toplanır: Parlak ışık tedavisi, melatonin ve davranışçı tedavi yöntemleri.

Parlak ışık tedavisi ile davranışçı insomni tedavisinin birlikte uygulanmasının olumlu sonuç verdiğine ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bunlardan birinde 1000 lüks şiddetinde geniş dalga boylu ışık 30-120 dakika uygulanmış; sonrasında bu uygulama zamanı 30 dakika geriye alınarak saat sabah altıya kadar getiril–

miştir. Bu dönemde parlak ışık tedavisi 30 dakika süreye düşürülmüş ve insomniye yönelik davranışçı tedavi uygulanmıştır. Bu kontrollü çalışmada tedavi sonlandıktan altı ay sonra bile kontrol grubuna göre uykuya geçme ve kalma zamanının belirgin farklı olduğu saptanmıştır (Gradisar ve ark., 2011). Diğer bir kontrol gruplu çalışmada ise sadece parlak ışık tedavisi ile parlak işi tedavisi ve insomniye yönelik davranışçı tedavi kombinasyonu arasındaki etkinlik farkı araştırılmıştır. Bu çalışmada, davranışçı tedavinin, parlak ışık tedavisi uygulanan hastalarda ek katkı sağlamadığı saptanmıştır (Danielsson, 2016).

Melatonin, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda yaygın olarak kullanılan diğer bir tedavidir. Aslında dışarıdan melatonin verilmesinin etkinliğini gösteren güçlü kanıt mevcut değildir. Melatoninin tedavide kullanıldığı ve etkinliğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Kayumov ve arkadaşları 2001'de 5 mg melatonini birinci hafta saat 19:00'da, ikinci ve üçüncü haftalarda da saat 21:00'de vererek plasebo kontrollü çalışma yapmıştır. Bu çalışmada uyku etkinliğinde artma ve uyku latansında kısalma saptanmıştır. Ama sirkadiyen uyku-uyanıklık ritminde değişiklik bulunmamıştır (Kayumov ve ark., 2001).

Aslında daha düşük dozda melatonin etkinliğini gösteren, ama plasebo kolu olmayan çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 0,5 mg melatoninin, uyku saatlerinin tam ortasının 12 saat öncesinde verilmesinin sirkadiyen fazı erkene çektiği gösterilmiştir (Burgess ve ark., 2010).

Klinik uygulamada çoğunlukla melatonin ve parlak ışık tedavisi birlikte kullanılmaktadır. Melatoninin önerilen zamanı tam açık olmamakla birlikte uyku saatine göre ayarlanmalıdır. Işık tedavisinin ise yine kalkma saatine göre belirlenmesi uygun olur.

Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda denenmiş olan başka tedaviler de mevcuttur. Bunlar çeşitli hipnotikler, B_{12}vitamini, mavi ışık önleyici gözlükler ve modafinil-armodafinildir. Ancak bunların etkinliğini gösteren plasebo kollu çalışmalar mevcut değildir (Yamadera ve ark., 1996; Esaki ve ark., 2016; Omori ve ark., 2018; Czeisler ve ark., 2005) .

Erken Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu, aslında bir önceki bölümde anlatılan gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunun tam tersi olan bir sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğudur. Bu durumda kişi çok erken saatte uyur ve çok erken saatte uyanır. Bu uyku zamanı, sirkadiyen ritim ile oluşması gereken uyku zamanının çok önündedir. Buradaki önemli nokta hem uykunun başlama saatinin hem de bitiş saatinin erken olmasıdır. Bu kişiler uyandıklarında da uykularını almış hissederler. Zaten uyku süresi de yaşlarına uygun fizyolojik uyku süresidir. Bazı insomni olgularının erken uyandıkları bilinmektedir. Ama insomnideki erken uyanma ile bu durumu karıştırmamak gereklidir; çünkü insomnide uyku süresi kısalmıştır. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu tavuk uykulu olarak nitelediğimiz durumun şiddetli ve çok erken olan halidir.

Epidemiyoloji

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunun toplumda görülme sıklığı net belli değildir. Schrader ve arkadaşlarının Norveç'de yaptığı çalışmada, 10.000 erişkinde gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu prevalansını %0,17 bulurken, 10.000 erişkinin hiçbirinde erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunu saptamamıştır (Schrader ve ark., 1993). Paine ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da erişkinlerde yapığı ulusal çalışmada, %0,25- %7,13 oranında prevalans bulunmuştur. Bu çalışmada erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunun erkek cinsiyette ve ileri yaşta daha sık olduğu belirlenmiştir. Ayrıca daha izole bölgelerde yaşayanlarda daha erken yaşta görüldüğü, ırk farklılığının da olmadığı saptanmıştır (Paine ve ark., 2014). Curtis ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı çalışmasında Utah'da uyku kliniğine 9,8 yıl içerisinde başvuran 2422 yeni hastada, erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu prevalansını %0,33, ailesel erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu prevalansını ise %0,21 olarak bulmuştur (Curtis ve ark., 2019).

Klinik Özellikler ve Tanı

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunda hastanın yakınması ya çok erken saate uyuma, ya da çok erken saatte uyanmadır. Hastalar çoğunlukla gece istedikleri saate kadar uyanık kalamamaktan yakınırlar. Bazı durumlarda da sabah çok erken saatte kalktıklarını bildirirler. Tabi tüm bu yakınmalarda, hastanın uyku süresinin normal olduğunu ve uyandığında uykusunu almış hissettiğini belirlememiz gerekir. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunun, ICSD-3'e göre tanı kriterleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Hastalara klinik tanı konulması için bu kriterlerin hepsini karşılaması gerekir.

Tablo 4. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu tanı kriterleri.

A-E kriterleri karşılanmalıdır:
A) Ana uyku zamanının istenen zamanından erken başlaması ve uyanmanın da erken olması; hastanın bunu, kronik ve tekrarlayıcı olarak, istenen ve geleneksel uyku zamanına kadar uyanık kalamama ve uyanmak istenen zamana kadar uykuda kalamama şeklinde belirtmesi
B) Semptomların en az üç ay süreyle var olması
C) Hastalar kendi biyolojik saatlerine göre uyuduğunda uyku kalitesinin iyi olduğunun ama ana uyku zamanının erken olduğunun belirlenmesi
D) En az yedi günlük (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü veya eğer olanak varsa aktigraf ile alışılmış ana uyku zamanının erken olduğunun gösterilmesi. Buna iş/okul günlerinin ve tatil günlerinin eklenmiş olması gereklidir
E) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Patofizyoloji

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunun patofizyolojisi net değildir. Bununla birlikte bazı gözlemsel bulgular mevcuttur. Bunlardan ilki genetik yatkınlıktır. İkinci kromozomun kısa kolunda bulunan *PER2* genindeki otozomal dominant geçişli mutasyonunun buna neden olduğu gösterilmiştir (Tafti ve ark., 2007). Ancak daha sonra bu genetik mutasyonun homojenizasyon göstermediği bulunmuştur. *PER3* genindeki mutasyonun ilişkisi gösterilmiş; aynı zamanda bu mutasyonun mevsimsel duygu durum bozukluğu ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2016). *Dec2* geninin de memelilerde uyku zamanı ve süresini belirlemede etkili olduğu bulunmuştur (He ve ark., 2009),

Ayrıca prematüre doğmuş kişilerin adölesan dönemde erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu oldukları ileri sürülmüştür. Bunun nedeni olarak da prematüre döneminde yeni doğan servislerinde sürekli ışığa maruz kalmanın, yaşanmış olan hipoksinin, suprakiazmatik çekirdeğin gelişimini bozması gösterilmiştir (Hibbs ve ark., 2014).

Tedavi

Burada da yine davranışçı tedavi yöntemleri, melatonin ve parlak ışık tedavisi temel tedavi yöntemleridir.

Davranışçı tedavi yöntemlerinden ilki kronoterapidir. Kronoterapi, yani yatma süresini belli aralıklarla (çoğunlukla iki günde bir) 1-3 saat geciktirerek istenen yatma ve kalkma süresine ulaşma sık uygulanan ama etkinliği sınırlı olan bir yöntemdir. Diğer bir

davranışçı öneri ise öğleden sonra-akşam saatlerindeki kısa uykuların uyunmasıdır (Buxton ve ark., 2000).

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunda sık kullanılan bir tedavi yaklaşımı, akşam saatlerinde parlak ışık uygulanmasıdır. Bu tedavi yöntemiyle ilgili olarak aslında elimizde kontrollü çalışma sayısı çok azdır. . Ayrıca yapılmış olan küçük çalışmalarda da etki sınırlı ve çelişkilidir. Kontrol gruplu bir çalışmada, 16 kişide 4000 lüks şiddetinde ışık iki hafta süreyle saat 20:00-23:00 arasında iki saat olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada anlamlı şekilde, parlak ışık uygulanan olgularda fazın ileriye doğru kaydığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmadaki olguların uykuyu sürdürme insomnisi olan ileri yaştaki olgular olduğunu vurgulamamız gerekir (Campbell ve ark., 1993). Ama bu çalışma parlak ışığın fazı ilerletici etkisinin olduğunu göstermiştir.

Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunda melatonin kullanımı çok kısıtlıdır. Gerek melatonin gerekse melatonin agonistleri bu amaçla kullanılacak ise, hastanın uyandığı erken saatte verilmelidir. Bunun uyku fazını uzattığı ve geciktirdiği düşünülebilir. Ancak bu konuda elimizde net veri yoktur.

Düzensiz Uyku-Uyanıklık Ritim Bozukluğu

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda uyku-uyanıklık ritmi düzensizdir; çoğu zaman kaotiktir; kısa süreli uyku ve uyanıklık dönemleri olur. Bazen ana uyku dönemi bile mevcut değildir. Aslında suprakiazmatik çekirdekte veya sirkadiyen ritmi oluşturan diğer kısımlarda bir bozukluk söz konusudur. Bu nedenle çoğunlukla nörodejeneratif hastalıklarda, ağır psikozlarda ve beyin travmalarından sonra görülür.

Epidemiyoloji

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, çoğunlukla gelişimsel veya edinsel bir nörodejeneratif hastalıkla veya ağır kafa travmalarından sonra olduğu için epidemiyolojik veri mevcut değildir. Aslında çoğunlukla altta yatan hastalığın bir parçası olarak algılanır. Bu nedenle gerek tıbbi personel gerekse hasta yakınları veya hastanın kendisi bunu farklı bir klinik tablo olarak belirtmez.

Klinik Özellikler ve Tanı

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu olan kişilerin uykuları çok düzensizdir. Uyku ve uyanıklık zamanlarını öngörmek çoğunlukla olanaksızdır. Buna bağlı olarak da hem uykusuzluk hem de aşırı uyku yakınması olabilir. Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu tanı kriterleri, ICSD-3'de belirlenmiştir. Bu tanı kriterleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Patofizyoloji

Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğunun nedeni ve oluş mekanizması tam bilinmemekle birlikte sirkadiyen merkezlerin etkileniminin bu bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir. Bu konudaki en önemli veri Alzheimer hastalığındaki otopsi bulgularıdır. Buna göre ağır Alzheimer hastalarında suprakiazmatik çekirdekte dejenerasyon çok belirgindir (Stopa ve ark., 1999). Ayrıca yine Alzheimer hastalarında retinal gangliyon hücrelerinde kayıp da otopsi çalışmasında gösterilmiştir (La Morgia ve ark., 2016). Ayrıca Alzheimer hastalarında optik sinir kalınlığında da azalma mevcuttur (Coppola ve ark., 2015). Tüm bu bulgular aslında Alzheimer hastalarında sirkadiyen ritmin bozulması ve düzensiz uyku-uyanıklık faz bozukluğu ortaya çıkması için neden olabilir.

Bunun dışında birtakım genetik faktörler de düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğunun patogenezinde rol oynayabilir. Bunlar içerisinde özellikle *BMAL* genindeki mutasyonun, neden olabileceği öne sürülmektedir. Bunun kanıtı olarak da *BMAL*geninden yoksun bırakılan (knocked out) farelerde sirkadiyen ritmin hemen bozulması gösterilmektedir (Bunger ve ark., 2000).

Tablo 5. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda düzensiz uyku-uyanıklık faz bozukluğu tanı kriterleri.

A-D kriterleri karşılanmalıdır:
A) Hastanın kendisi veya bakımını sağlayan kişi, 24 saatte olan düzensiz uyku-uyanıklık dönemlerinin yineleyici olduğunu belirtir. Bu durum, planlanan uyku saatlerinde insomniyle, gündüz aşırı uykululuk ile veya her ikisiyle karakterizedir
B) Semptomlar en az üç ay süreyle vardır
C) En az yedi günlük (tercihen 14 günlük) uyku günlüğü veya eğer olanak varsa aktigraf ile 24 saatlik dönemde ana uyku zamanının olmadığı, çok sayıda (en az üç) düzensiz uyku dönemleri olduğu gösterilmeli
D) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Tedavi

Tedavi asıl olarak gündüz parlak ışık, melatonin salınması gereken saatlerde de dışarıdan melatonin verilmesi şeklindedir.

Parlak ışık tedavisinin olumlu etkileri demanslı hastalarda çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sabah saat 09:00-11:00 arasında 3000-5000 lüks şiddetinde ışık uygulanması demanslı hastaların gündüz daha az uyumasını sağlamıştır (Mishima ve ark., 1994). Diğer bir çalışmada ise sabah saat 07:00-10:00 arasında 45 dakika süre ile 5000-8000 lüks şiddetinde ışık uygulanmasının demans hastalarının gündüz daha uyanık ve daha az ajite olmalarını sağladığı gösterilmiştir (Skjerve ve ark., 2004).

Bununla birlikte demans hastalarında melatonin kullanımıyla ilgili olumlu bilgiler mevcut değildir. Bir çalışmada Alzheimer demanslı hastalarda, 2,5 mg yavaş salınımlı melatonin, 10 mg melatonin ve plasebo karşılaştırılmış ve melatonin kollarında bir fark saptanmamıştır (Singer ve ark., 2003).

Buna karşılık, çocuklarda ve adölesan yaş grubundaki nörodejeneratif hastalıklarda melatonin kullanımının olumlu sonuçları vardır (Pillar ve ark., 2000; Gringras ve ark., 2017). Ancak çocuklarda melatoninin uzun dönem kullanımının geç dönem etkilerinin ne olabileceğine ilişkin bilgimiz yoktur. Bu nedenle tedavide dikkatli olunması gereklidir.

Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu

Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda hastalarda uyku-uyanıklık ritmi mevcuttur. Ama bu ritim güne bağlı değildir. Dikkatli incelendiğinde bu ritim gözlenebilir. Ancak hastaların yakınması bazı günler uykusuzluk, bazı günler de aşırı uyku şeklindedir.

Epidemiyoloji

Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda epidemiyolojik verilerde tam görme kaybı olan kişilerdeki prevalans çalışmalarıdır. Kuşkusuz yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunun en sık görüldüğü kişiler tam görme kaybı olanlardır. Sack ve arkadaşları 1992'de 20 tam görme kaybı olan kişinin sirkadiyen ritimlerini incelemiştir. Bu incelemede melatonin salınımı, kortizol seviyesi ve uyku incelenmiştir ve bu bireylerin yarısında sirkadiyen ritim bozukluğu olduğu belirlenmiştir (Sack ve ark., 1992).

Klinik Özellikler ve Tanı

Yukarıda da belirtildiği gibi yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda hastalar hem uykusuzluktan hem de aşırı uykudan yakınırlar. Bazı günler iyi uyuduklarını ve gündüz uykularının da olmadığını söylerler. Bazı günler ise gece uyuma–

dıklarını gündüz uyuduklarını ifade ederler. Bu durumlarda uyku günlüğü tutulması tanıda çok yararlıdır. Tanı için ICSD-3'de kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu tanı kriterleri.

A-D kriterleri karşılanmalıdır:
A) Yirmi dört saatlik ışık-karanlık siklusuna uygunsuzluktan veya endojen uyku-uyanıklık ritminin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan uykusuzluk ve/veya aşırı uyku semptomlarının ve bazen semptomsuz günlerin varlığı
B) Semptomların en az üç ay süreyle varlığı
C) Tam görme kaybı olanlarda daha da uzun olmak üzere en az 14 günlük uyku günlüğü veya eğer olanak varsa aktigraf ile uyku ve uyanıklık zamanlarının tipik olarak her gün geciktiği, sirkadiyen periyodun genellikle 24 saatten uzun olduğu gösterilmeli
D) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Patofizyoloji

Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunun en fazla görüldüğü grup tam görme kaybı olan kişiler olduğu için, bu tablonun ortaya çıkmasında ışık yoksunluğunun önemli rol oynadığını hemen söyleyebiliriz. Retinal gangliyon hücrelerin iki taraflı olarak harabiyeti, suprakiazmatik çekirdeğe ışık uyarısının oluşmasını ve melatonin salınımının baskılanmasını ortadan kaldırır. Bu nedenle de üçüncü bölümde anlatılan sirkadiyen ritmin suprakiazmatik çekirdek ile yönetilmesi bozulur. Bu durumda sirkadiyen ritmi belirleyen temel etki genetik yapı ve dış sirkadiyen düzenleyiciler (zeitgeber) denilen dış etkenler olur. Ancak yine üçüncü bölümde belirtildiği şekilde gen ekspresyonunda da ışık etkisi mevcuttur (Emens ve ark., 2013).

Tedavi

Tedavide en etkili farmakolojik ajanlar melatonin ve melatonin agonisti tasimelteondur. Burada vurgulamamız gereken önemli nokta, tam görme kaybı olan kişilerde, melatoninin düşük dozlarının etkili olduğu, yüksek dozlarının ise etkisiz olduğudur. Bunun nedeni olarak da melatoninin yüksek dozlarının kanda daha uzun süre melatonin kalmasına neden olduğu, bunun sonucunda da melatoninin faz geciktirici etkisinin de ortaya çıkması gösterilmektedir (Lewy ve ark., 2002). Bu nedenle yavaş salınımlı melatonin preparatlarının da kullanılması uygun değildir. Başlangıç dozu olarak 0,5-3 mg arasında bir doz önerilmektedir (Auger ve ark., 2015).

Tasimelteonun ise 20 mg dozunda akşamları verilmesi, yine tam görme kaybı olan hastalarda sirkadiyen ritmi düzeltici etki göstermektedir (Lockley ve ark., 2015).

Ramelteonun yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğunda kullanıldığına ve etkili olduğuna dair olgu sunumları olmasına rağmen, kontrol gruplu çalışma ve veri mevcut değildir.

Bu farmakolojik tedavilerin dışında dış sirkadiyen düzenleyiciler (zeitgeber) denilen dış etkenlerin düzenlenmesi de önemlidir. Dış sirkadiyen düzenleyiciler içerisinde en önemlisi besine ulaşabilmedir. Dolayısıyla beslenme saatlerinin düzenli ve günlük ritme uygun olması önemlidir. Ayrıca çalışma ve dinlenme zamanlarının ayarlanması, ses uyarısının kontrolü uygulanabilecek diğer tedbirlerdir.

Vardiyalı Çalışma Bozukluğu

Sanayi toplumlarında üretimin sürekliliğinin sağlanması 24 saat iş gücünü gerektirir. Bu durum hem üretim hem de hizmet sektörü için geçerlidir. Bunun sonucu olarak da iş gücünün önemli bir kısmı uyku saatinde çalışmak zorunda kalır. Sonuç olarak da endojen sirkadiyen ritmi ile örtüşmeyen bir uyku-uyanıklık döngüsünde olmaya zorlanır. Bu durumun yaratacağı uykusuzluk veya aşırı uyku yakınması vardiyalı çalışma bozukluğu olarak adlandırılır.

Epidemiyoloji

Vardiyalı çalışanların sayısı arttıkça vardiyalı çalışma bozukluğu olan hastaların sayısı da artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Çalışma Bakanlığı verilerine göre çalışanların %15'i vardiyalı çalışmaktadır (Drake ve ark., 2004). Avustralya'da ise gündüz ve gece çalışanlarda vardiyalı çalışma bozukluğu araştırılmış ve gece çalışanlarda %32, gündüz çalışanlarda ise %10 olarak belirlenmiştir (Di Milia ve ark., 2013).

Klinik Özellikler ve Tanı

Vardiyalı çalışma bozukluğunda uyku ile ilgili semptomlar, gece uykusuzluk, gündüz aşırı uyku şeklindedir. Bunun yanı sıra hastalarda en önemli yakınmalar dikkat bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, işyerinde performans azalması ve kaza yapmaya eğilimdir. Norveç'de 2059 hemşire ile yapılan bir çalışmada, vardiyalı çalışan veya önceden vardiyalı çalışmış hemşirelerde, insomni riskinin 1,48 kat, kronik yorgunluk riskinin 1,78 kat arttığı saptanmıştır (Øyane ve ark., 2013).

Vardiyalı çalışanlardaki gece uykusuzluk sürekli uyku yoksunluğu doğurduğu için, gündüz vardiyalarında da aşırı uyku yakınmasına yol açar. Ancak vardiyalı çalışanlarda, çalışma saatleri dışında da kalan sürede olan uykusuzluk, aynı zamanda gece vardiyalarında da uykulu olmaya ve dikkat eksikliğine neden olur. Aslında gece vardiyalarında çalışanlarda gündüz uyku süresi azalır. Bunda en önemli etkenler sosyal olarak gündüzü uyku dışında eylemlere ayırması ve sirkadiyen olarak gündüz uykunun daha zor gerçekleşmesidir.

Tabi ki vardiyalı çalışma bozukluğunda, diğer sistemlerde de semptomlar ortaya çıkar. Örneğin, vardiyalı çalışanlarda kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon riski artmıştır (Fujino ve ark., 2006). Yine obezite ve metabolik sendrom, vardiyalı çalışanlarda daha sıktır (Karlsson ve ark., 2001; Kim ve ark., 2013).

Vardiyalı çalışanlarda malignite görülme riski de daha fazladır. Özellikle kadınlarda meme kanseri, erkeklerde de prostat kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013; Rao ve ark., 2015).

Vardiyalı çalışma bozukluğu tanı kriterleri, ICSD-3'de tanımlanmıştır. Bu tanı kriterleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Patofizyoloji

Vardiyalı çalışma bozukluğu aslında sirkadiyen ritim ile uyku-uyanıklık ritminin örtüşmemesinden olur. Bu nedenle olgularda uykusuzluk veya aşırı uykululuk olur. Yapılan bir çalışmada, gece çalışan ama "vardiyalı çalışma bozukluğu" olmayan kişilerde melatonin seviyesinin gündüz yükseldiği ama gece düştüğü; buna karşılık "vardiyalı çalışma bozukluğu" olanlarda gece ve gündüz yüksek kaldığı bulunmuştur (Gumenyuk ve ark., 2014). Ayrıca özellikle *PER* genlerinin kronotipi belirlediği düşünüldüğünde, genetik yatkınlığın da, bu bozukluğun ortaya çıkmasında rolü olduğu söylenilebilir.

Tablo 7. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda vardiyalı çalışma bozukluğu tanı kriterleri.

A-D kriterleri karşılanmalıdır:
A) Çalışma saatlerinin uyku saatleriyle çakışmasından dolayı toplam uyku süresinde kısalma ile birlikte uykusuzluk ve/veya aşırı uyku yakınmasının varlığı
B) Semptomlar en az üç ay süre ile olan vardiyalı çalışma ile ilişkili olmalıdır
C) Uyku günlüğü ve aktigraf (olası olduğunda ve tercihen eş zamanlı ışık maruziyeti de kaydedilerek), en az 14 gün süre ile (iş ve serbest günler) bozulmuş uyku-uyanıklık paternini göstermelidir
D) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı, kötü uyku hijyeni veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Tedavi

Vardiyalı çalışma bozukluğunun kesin tedavisi vardiyalı çalışmayı sonlandırmaktır. Peki bu yapılamıyor ise neler önerilebilir; bunlar şu şekilde belirtilebilir:

Hastalara ilk önerinin uyku saatlerini düzenlemek olması gerekir. Bu düzenlemede, çalışma saatinin başlangıcından 10 saat öncesinde yatağa gidilmesi ve bu 10 saatin uykuya ayrılması gerekir. Örneğin, gece 24:00'de vardiyası başlayacak kişinin saat 14:00'de yatağa gitmesi önerilmelidir. Bu uykuya ayrılan sürede, karanlık ortamda, diğer sosyal uyaranlardan uzaklaşmış olarak yatılması gerekir. Yeteri kadar karanlık sağlanamıyor ise göz bantları önerilebilir. Eğer işyerinde olanak var ise, vardiyanın ilk yarısında 20-45 dakikalık uyku da önerilir. Bu sonraki saatlerde uykuluğu azaltır ve dikkati arttırır. Ayrıca işyerinde çalışma saatleri sırasında aralıklı veya sürekli parlak ışık uygulanmasının da, çalışma sırasında uykululuğu azaltıcı etkisi vardır.

Melatonin, ramelteon ve tasimelteon, vardiya sonunda uykuyu arttırmak amacıyla kullanılabilir. Ancak bu ilaçların etkinliği konusunda elimizde yeterli veri yoktur.

Çalışma saati öncesinde modafinil ve armodafinil kullanımı, vardiyalı çalışma bozukluğunda önerilir. Modafinil, gece vardiyasından 30-60 dakika önce 200-300 mg verildiğinde, gündüz uykusuzluğa neden olmaksızın, gece uyanıklığını arttırır (Czeisler ve ark., 2005). Armodafinil ise gece vardiyasından 30-60 dakika önce 150 mg verildiğinde, uyanıklığı ve dikkati arttırır (Czeisler ve ark., 2009).

'Jet Lag' Bozukluğu

'Jet lag' bozukluğu, en az iki saat diliminin hızlı aşılmasından dolayı, endojen sirkadiyen ritim ile aydınlık-karanlık döngüsünün örtüşmemesi sonucu ortaya çıkan semptomlardır. Çoğunlukla uykusuzluk, gerginlik, dikkat bozukluğu, psikomotor koordinasyon bozuklukları, bilişsel işlevlerde yavaşlama ve gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Çoğunlukla bir kaç gün içerisinde ortadan kalkar. Batıya doğru uçuşlarda yeni saat dilimine uyum göstermek daha kolaydır. Doğuya uçuşlar daha semptomatiktir.

Epidemiyoloji

'Jet lag' bozukluğunun prevalansı belli değildir. Çünkü çoğu kişi bu durumu bir hastalık olarak kabul etmez. Sadece sık hava yolculuğu yapmak zorunda olanlarda ya da yolculuk sonrasında uyanık olmayı gerektiren durumlarda sorun olabilir. Bu da gerçek epidemiyolojik veriyi elde etmeyi güçleştirir.

Klinik Özellikler ve Tanı

En az iki saat diliminin hızlı geçilmesi ile ortaya çıkan semptomlar vardır. Yukarıda da belirtildiği gibi uyku ve uyanıklık zamanının, bulunulan saat dilime uygun olmaması en önemli belirtidir. Aslında seyahatin başladığı saat dilimine uygun uyku ve uyanıklık zamanı mevcuttur. ICSD-3'e göre tanı kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması üçüncü versiyonunda *'jet lag'* bozukluğu tanı kriterleri.

A-C kriterleri karşılanmalıdır:
A) Boylam geçişli (transmeridyen) uçak yolculukları ile ilişkili olarak en az iki saat diliminin aşılması ile ilişkili uykusuzluk, aşırı gündüz uykululuğu ve bunlarla ilişkili toplam uyku süresinde azalma
B) Yolculuktan 1-2 gün sonra ortaya çıkan gündüz işlev bozukluğu, genel yorgunluk ve somatik semptomlar (örneğin,gastrointestinal belirtiler)
C) Bu uyku bozukluğu, başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, mental bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile açıklanamamalı.

Tedavi

Burada aslında yolculuk öncesi önlemler ile tedaviye başlamak gerekir. Yolculuk öncesi dönemde ışığın gidilecek yerin gündüz saatlerinde arttırılması, gidilecek yerin gece saatlerinde ise ışık şiddetinin azaltılması önerilir. Ayrıca yemek önemli bir dış sirkadiyen düzenleyici (zeitgeber) olduğundan, yemek saatlerinin kademeli olarak gidilecek yerin yemek saatlerine göre ayarlanması uygun olur.

Yolculuk sırasında ise gidilecek yerin saatine uygun şekilde uyku uyunması, toplam uyku saatinin olanak verdiğince korunması, yolculuk sırasında alkol tüketilmemesi, içilen sıvı miktarının arttırılması önerilir.

Melatonin kullanılabilecek ilaçlardandır. Yolculuk öncesindeki üç günde gidilecek yerin yatma zamanında ve varıştan sonra da üç gün süreyle yine yatma zamanında 5 mg melatonin önerilebilir.

Benzodiazepin olmayan benzodiazepin reseptör agonistleri de varış yerindeki uyku saatinde önerilebilir. Ancak etkisi tam net değildir.

Armodafinilin 150 mg dozunun da *'jet lag'* bozukluğu belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (Rosenberg ve ark., 2010).

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Aoki H, Ozeki Y, Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. Chronobiol Int. 2001;18(2):263-271.*
- *Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. Sleep. 2003;26:413-415.*
- *Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep- wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. J Clin Sleep Med. 2015;11:1199-1236.*
- *Borbély AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol. 1982;1(3):195-204.*
- *Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. Cell. 2000;103(7):1009-1017.*
- *Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. J Clin*

Endocrinol Metab. 2010;95:3325-3331.
- *Buxton OM, L'Hermite-Balériaux M, Turek FW, van Cauter E. Daytime naps in darkness phase shift the human circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000 Feb;278(2):R373-382.*
- *Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. J Am Geriatr Soc. 1993;41(8):829-836.*
- *Carskadon MA, Acebo C, Arnedt JT. Failure to identify pubertally-mediated melatonin sensitivity to light in adolescents. Sleep. 2002;25:A191.*
- *Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. Sleep. 1993;16(3):258-262.*
- *Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0134750.*
- *Curtis BJ, Ashbrook LH, Young T, et al. Extreme morning chronotypes are often familial and not exceedingly rare: the estimated prevalence of advanced sleep phase, familial advanced sleep phase, and advanced sleep-wake phase disorder in a sleep clinic population. Sleep. 2019;42(10):zsz148.*
- *Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science. 1999;284(5423):2177-2181.*
- *Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. N Engl J Med. 2005;353(5):476-486.*
- *Czeisler CA, Walsh JK, Wesnes KA, Arora S, Roth T. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study. Mayo Clin Proc. 2009;84(11):958-972.*
- *Danielsson K, Jansson-Frojmark M, Broman J, Markstrom A. Cognitive behavioral therapy as an adjunct treatment to light therapy for delayed sleep phase disorder in young adults: a randomized controlled feasibility study. Behav Sleep Med. 2016;14(2):212-232.*
- *Di Milia L, Waage S, Pallesen S, Bjorvatn B. Shift work disorder in a random population sample – prevalence and comorbidities. PLoS One. 2013;8(1):e55306.*
- *Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. Sleep. 2004;27(8):1453-1462.*
- *Duffy JF, Cain SW, Chang AM, et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(Suppl 3):15602-15608.*
- *Ebisawa T, Ushiyama M, Kajimura N, et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. EMBO Rep. 2001;21:342-346.*
- *Emens JS, Laurie AL, Songer JB, Lewy AJ. Non-24-hour disorder in blind individuals revisited: variability and the influence of environmental time cues. Sleep. 2013;36:1091-1100.*
- *Esaki Y, Kitajima T, Ito Y, et al. Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in patients with delayed sleep phase disorder. Chronobiol Int. 2016;33(8):1037-1044.*
- *Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. Am J Epidemiol. 2006;164(2):128-135.*
- *Gradisar M, Dohnt H, Gardner G, et al. A randomized con- trolled trial of cognitive-behavior therapy plus bright light therapy for adolescent delayed sleep phase disorder. Sleep. 2011;34(12):1671-1680.*
- *Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(11):948-957.*
- *Gumenyuk V, Howard R, Roth T, Korzyukov O, Drake CL. Sleep loss, circadian mismatch, and abnormalities in reorienting of attention in night workers with shift work disorder. Sleep. 2014;37(3):545-556.*
- *Hazama GI, Inoue Y, Kojima K, Ueta T, Nakagome K. The prevalence of probable delayed-sleep-phase syndrome in students from junior high school to university in Tottori, Japan. Tohoku J Exp Med. 2008;216(1):95-98.*
- *He Y, Jones CR, Fujiki N, et al. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. Science. 2009;325(5942):866-870.*
- *Hibbs AM, Storfer-Isser A, Rosen C, Ievers-Landis CE, Taveras EM, Redline S. Advanced sleep phase in adolescents born preterm. Behav Sleep Med. 2014;12(5):412-424.*
- *Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. Homeostatic sleep regulation in adolescents. Sleep. 2005;28:1446-1454.*
- *Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. Occup Environ Med. 2001;58(11):747-752.*
- *Kayumov L, Brown G, Jindal R, Butto K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. Psychosom Med. 2001;63:40-48.*
- *Kim MJ, Son KH, Park HY, et al. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' survey. BMC Public Health. 2013;13:1204.*
- *La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. Ann Neurol. 2016;79:90-109.*
- *Lewy AJ, Emens JS, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA. Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. Chronobiol Int. 2002;19:649-658.*
- *Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep–wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. Lancet. 2015;386:1754-1764.*
- *Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. Acta Psychiatr Scand. 1994;89:1-7.*
- *Ohayon MM, Roberts RE, Zulley J, Smirne S, Priest RG. Prevalence and patterns of problematic sleep among older adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(12):1549-1556.*
- *Omori Y, Kanbayashi T, Sagawa Y, et al. Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1281-1286.*
- *Øyane NM, Pallesen S, Moen BE, Akerstedt T, Bjorvatn B. Associations between night work and anxiety, depression, insomnia, sleepiness and fatigue in a sample of Norwegian nurses. PLoS One. 2013;8(8):e70228.*
- *Paine SJ, Fink J, Gander PH, Warman GR. Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: a national survey of New Zealand adults. Chronobiol Int. 2014;31(5):627-636.*
- *Patke A, Murphy PJ, Onat OE, et al. Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. Cell. 2017;169(2):203-215.*
- *Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, et al. Association of the length polymorphism in the human per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? Sleep. 2005;28(1):29-32.*
- *Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake pat- terns in psychomotor retarded children. Pediatr Neurol. 2000;23:225-228.*
- *Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther. 2015;8:2817-2826.*
- *Rosenberg RP, Bogan RK, Tiller JM, et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. Mayo Clin Proc. 2010;85(7):630-638.*
- *Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. Circadian rhythm abnormali- ties in totally blind people: incidence and clinical significance. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:127-134.*
- *Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. J Sleep Res. 1993;2(1):51-55.*
- *Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. Alzheimer's disease cooperative study. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. Sleep. 2003;26(7):893-901.*

- *Skjerve A, Holsten F, Aarsland D, Bjorvatn B, Nygaard HA, Johansen IM. Improvement in behavioral symptoms and advance of activity acrophase after short-term bright light treatment in severe dementia. Psychiatry Clin Neurosci. 2004;58(4):343-347.*
- *Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. J Neuropathol Exp Neurol. 1999;58(1):29-39.*
- *Tafti M, Dauvilliers Y, Overeem S. Narcolepsy and familial advanced sleep-phase syndrome: molecular genetics of sleep disorders. Curr Opin Genet Dev. 2007;17(3):222-227.*
- *Wang F, Yeung KL, Chan WC, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(11):2724-2732.*
- *Yamadera H, Takahashi K, Okawa M. A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: therapeutic effects of vitamin B12, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics. Psychiatry Clin Neurosci. 1996;50:203-209.*
- *Zhang L, Hirano A, Hsu PK, et al. A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113(11):E1536-1544.*

BÖLÜM 27
Uyku Bozuklukları

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0027

Parasomniler

Prof. Dr. Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İzmir

Parasomniler, uykuda veya uyanıklıktan uykuya geçiş sırasında ortaya çıkan anormal, hoş olmayan motor, verbal davranışlar ile karakterize bir grup uyku bozukluğudur.

Parasomniler hem hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku ve hem de REM uyku dönemlerinde görülür ve çocuklarda erişkin yaş grubuna göre daha yaygın olarak rastlanır. Parasomni tek başına olabildiği gibi; travma, psikiyatrik rahatsızlıklar, diğer uyku bozuklukları, Parkinson hastalığı ve spinoserebellar ataksilerle birlikte de görülebilir. REM ve NREM-ilişkili parasomniler birarada olabilir ve parasomni *'overlap'* sendromu adını alır (Mahowald ve ark., 2004).

Parasomni deyimi ilk kez Fransız araştırmacı Henri Roger tarafından 1932'de kullanılmıştır (Singh ve ark., 2018).

EPİDEMİYOLOJİ

Parasomniler çocuklarda daha fazla görülmektedir. NREM-ilişkili parasomniler de REM-ilişkili parasomnilere göre daha fazla orandadır. Prevalans değerlerine bakılacak olursa; konfüzyonel uyanmalar 3 ile 13 yaş arasında %17,3, 15 yaş üzerinde %6,9, uykuda yürüme 12 yaş altında %17, uyku terörü %6,5, kâbuslar da çocukluk çağında %10 ile %50 oranlarındadır (Bjorvatn ve ark., 2010; Ekinci ve ark., 2016).

Parasomniler; çocuk yaş grubunda dikkat eksikliği hiperaktivite ve gelişimsel nörolojik hastalıklar gibi altta yatan nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarla birlikte daha da sık görülür (Barnett ve Wiggs, 2012). Erişkinlerde muhtelif parasomnilerin prevalansı %4 ile %67 arasında değişmektedir. Uykuda yürüme, uyku terörü veya konfüzyonel uyanmalarda cinsiyet farkı görülmemektedir (Ohayon ve ark., 1999). Ancak "kâbuslar" kadınlarda, "seksomni"ler de erkeklerde daha fazla görülmektedir (Nielsen ve Zadra, 2005). REM uykusu davranış bozukluğu da (RDB) 50 yaş üstü erkeklerde daha fazla görülür. Diğer yandan RDB'nin alfa-sinükleopatiler (Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve multipl sistem atrofi) gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi de unutulmamalıdır (Bjørnarå ve ark., 2013). Aynı zamanda parasomniler, psikiyatrik tablolarda da; kâbuslar %38,9, uyku paralizisi %22,3, uyku ile ilişkili yeme bozukluğu %9,9, uykuda yürüme %8,5, RDB %3,8 gibi yüksek oranlarda bulunmaktadır (Waters ve ark., 2017).

Bu sıraladığımız prevalans değerleri aşağıdaki Tablo 1'de bir arada görülebilir:

PATOFİZYOLOJİ

Normal uyku siklusunda uyanıklıktan NREM ve REM uykusuna değişen safhalar vardır.

Uykunun ilk yarısına NREM dönemi egemendir ve tipik olarak NREM-1 (N1, geçiş dönemi) NREM-2 (N2) ve NREM-3 (N3) dönemlerini içerir.

Uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozuklukları; uyanıklık ve uyku safhaları arasındaki uyku-uyanıklık bağlantısının kötü kontrolü veya tamamlanmamış geçişi olarak özetlenebilir. NREM-ilişkili parasomnileri sıklıkla yavaş dalga uykusunun egemen olduğu dönem N3'de görülür, fakat dönem N2'de de ortaya çıkabilir (Irfan ve ark., 2017).

Çocukluk çağı parasomnilerinin çoğu selim doğada olup, uyku-uyanıklık bağlantılarının düzenlenmesindeki immatüriteye bağlı olarak ortaya çıkar (Oliviero ve ark., 2007).

REM-ilişkili parasomnilerin, uyanıklık ve REM uykusunun özelliklerinin karışımından oluştuğu düşünülür. RDB'deki artmış motor aktivite de; lokomotor merkezlerdeki (spinal ve supraspinal düzeylerde) aferent girdilerin kaybolduğu (deafferantasyon), bunun sonucu ortaya çıkan oroalimenter otomatizm, bruksizm ve ambulatuvar davranışlardır (Tassinari ve ark., 2005).

Tablo 1. Parasomnilerin erişkin ve çocukluk çağı prevalansları.

Parasomni	Erişkin yaşam boyu prevalans	Çocukluk çağı prevalans (15 yaş altı)
NREM-ilişkili		
Uykuda yürüme	% 22,4	%17
Konfüzyonel uyanma	%18,5	%17,3
Uyku terörü	%10,4	%6,5
Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu	%4,5	
Seksomni	%7,1	
REM-ilişkili		
REM uykusu davranış bozukluğu	%15,0	
Uyku ile ilişkili katatreni (groaning)	%31,3	
Kâbus	%66,2	%10-50

Uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozuklukları aynı zamanda uyku deprivasyonu, sedatif ilaçlar, uyku fragmantasyonu (ağrı, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, obstrüktif uyku apne sendromu gibi hastalıklarla ortaya çıkan), ateşli hastalık ve alkol alımı gibi nedenlerle de tetiklenir (Mahowald ve ark., 2004). Parasomni '*overlap*' sendromu; narkolepsi, rombensefalit, multipl skleroz, beyin tümörleri, spinoserebellar ataksi tip 3 (Machado-Joseph sendromu), psikiyatrik hastalıklar, ilaç kötüye kullanımı ve alkolden kesilme sendromu gibi tablolara ikincil olarak görülebilir (Silva ve ark., 2016; Dumitrascu ve ark., 2018).

NREM ve REM-ilişkili parasomniler aynı zamanda anti-IgLON5 hastalığında da görülmektedir. Bu nörolojik hastalık 2014'de bulunmuş olup nörodejeneratif, nöroimmunolojik, uyku ve hareket bozuklukları kaskatlarından oluşur. Bu hastalıktaki uyku bozuklukları; REM-ilişkili parasomni, NREM-ilişkili parasomni, obstrüktif uyku apne sendromu ve stridor gibi komponentler içerir. Hastalık insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA)

HLA-DRB1*10:01 ve HLA-DQB1*05:01 ile yüksek birliktelik gösterir ve IgLON5'e (nöronal hücre adezyon molekülü, neuronal cell adhesion protein) karşı oluşan antikorlar hastalığa neden olur (Heidbreder ve Philipp, 2018).

Parasomni ile ilişkili genetik faktörler NREM-ilişkili parasomnilerde HLA-B1*05:01 ve HLA-DQB1*04 ile yüksek bir birliktelik gösterirler (Heidbreder ve ark., 2016). Bir diğer genetik komponent de somnambulizmde, otozomal dominant geçiş gösteren kromozom 20'de tanımlanmıştır (Licis ve ark., 2011).

ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASININ ÜÇÜNCÜ VERSİYONUNA GÖRE PARASOMNİLERİN SINIFLAMASI

NREM-ilişkili parasomniler

1. Uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozukluğu (NREM uyku evresinden)

2. Konfüzyonel uyanma

3. Uykuda yürüme

4. Uyku terörü

5. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

REM-ilişkili parasomniler

1. REM uykusu davranış bozukluğu

2. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi

3. Kâbuslar

Diğer parasomniler

1. Patlayan baş sendromu

2. Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar

3. Uykuda enürezi

4. Medikal bozukluğa bağlı parasomni

5. İlaç veya madde kötüye kullanımına bağlı parasomni

6. Tanımlanmamış parasomni

NREM-İLİŞKİLİ PARASOMNİLERİN GENEL TANI KRİTERLERİ

Uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozukluğu (NREM uyku evresinden), NREM uyku evresinden tamamlanmamışuyanıklık reaksiyonları ile birlikte konfüzyonel uyanma, uykuda yürüme ve uyku terörünü kapsamaktadır. Genel tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-E kriterleri karşılanmalıdır:

A) Uykudan tekrarlayıcı tamamlanmamış uyanıklık reaksiyonları

B) Atak süresince kişiyi yönlendirmeye çalışanlara karşı cevapsızlık ya da uygunsuz cevapların verilmesi

C) Bilişsel durum veya rüya içeriği ile ilişkisiz ya da çok sınırlı (ör., tek bir görsel imaj) olması

D) Atağın hiç hatırlanmaması ya da kısmi hatırlanması

E) Bozukluk başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, tıbbi durum, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Notlar:

1. Ataklar genellikle ana uyku döneminin ilk üçte birlik döneminde ortaya çıkar.
2. Kişiler ataktan sonra birkaç dakika veya daha uzun sürelerde şaşkınlık içerisinde kalabilir veya oryantasyon kaybı yaşayabilir.

NREM-İLİŞKİLİ PARASOMNİLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Konfüzyonel Uyanma

Konfüzyonel uyanma yavaş dalga uykusu sırasında (NREM-3) parsiyel uyanmalardır. Bu tür uyanmalara aynı zamanda uyku sarhoşluğu, Elpenor sendromu, veya sabah uyku *'inertia'*sı da denir (Ohayon ve ark., 1999). Burada kişi konfüze, zaman ve mekana dezoryante, bazı otomatik davranışlar sergileyebilir; gözler açık, mırıldanma, herhangi bir motor aktivite olmadan, birkaç dakikadan saate uzayabilen sempatik hiperaktivite gösterebilir. Kişi olaylara tamamen amnestiktir. Konfüzyonel uyanmalar sedatif/hipnotik kullanımı ile veya alkol kötüye kullanımı ile tetiklenebilir. Erişkin çağına göre çocukluk çağında çoğunlukla selimdir (Irfan ve ark., 2017).

Konfüzyonel uyanmaların tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Bozukluk, uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozukluğu genel tanı kriterlerini karşılamalıdır

B) Ataklar hasta yatakta iken, mental konfüzyon ve şaşkın hareketler ile şekillenir

C) Korku veya yatak dışına çıkma olmamalıdır.

Notlar:

1. Tipik olarak atak esnasında midriyazis, taşikardi, taşipne ve diyaforez gibi otonom aktivasyon bulguları yoktur.

Uykuda Yürüme

Uykuda yürüme ya da "somnambulizm" yavaş dalga uykusunda (N3) ambulatuvar davranışla sonuçlanan bir uyanıklık reaksiyonları bozukluğudur. Bu noktürnal epizotlarda birey; gözler açık, dezoryante, amaçsızca gezinme, müzik aleti çalma, klozete işeme gibi uygunsuz davranışlar gösterebilir, evin dışına çıkma, araba kullanma hatta yaralanmalara neden olabilecek balkona çıkma gibi sahneler yaşayabilir. Tabi ki bu olaylar yatak partnerini uyarabilir ve hem kendinin hem de partnerinin uyku kalitesini bozar (Irfan ve ark., 2017).

Erişkinlerde uykuda yürümenin sürekli tetikleyicileri; huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu, kafa travması, ensefalit, ateşli hastalıklar, vitiligo, migren, inme ve kronik ağrılı sendromlardır. Bazı ilaçlar da tetikleyicidirler; benzodiazepin reseptör agonistleri (zolpidem-ilişkili amnezi), amitriptilin, bupropion, paroksetin, ketiapin, olanzapin, propranolol, metoprolol, topiramat, montelukast ve fluorokinolonlardır (Howell, 2012).

Uykuda yürüme tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A ve B kriterleri karşılanmalıdır:

A) Bozukluk, uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozukluğu genel tanı kriterlerini karşılamalıdır

B) Uyanıklık reaksiyonları ile birlikte ambulasyon ve yatak dışındaki diğer kompleks davranışlar ile şekillenir.

Uyku Terörü

Uyku terörü veya gece terörü (veya *'pavor nokturnus')* yüksek tonda bir çığlık veya korku ile ağlamanın eşlik ettiği uzun süren motor aktivite ve otonomik hiperaktivite ile birlikte görülen ani uyanıklık reaksiyonları olarak tanımlanır. Otonomik hiperaktivite; takipne, taşikardi, midriyazis ve diyaforezden oluşur.

Hasta genellikle terörize olmuş görünür ve yatıştırılamaz. Amnestiktir veya olayın belirsiz bir kısmını anımsayabilir. Bu epizotlar yatak partneri ya da aile bireyleri için stres dolu anlardır ve uyku kalitelerini de bozar (Irfan ve ark., 2017).

Uyku terörü tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Bozukluk, uyanıklık reaksiyonları (arousal) bozukluğu genel tanı kriterlerini karşılamalıdır

B) Uyanıklık reaksiyonları ani başlangıçlı belirgin bir korku ile şekillenir; tipik olarak korkutucu bir çığlık gibi uyarıcı bir vokalizasyon ile başlar

C) Atak esnasında yoğun bir korku ile birlikte midriyazis, taşikardi, taşipne ve diyaforez gibi otonom aktivasyon bulguları vardır.

Uyku ile İlişkili Yeme Bozukluğu

Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu; uykudan kısmi uyanma sonrası istemdışı aşırı yemek yeme ile karakterize tekrarlayan ataklardır. Birey bu ataklara amnestiktir ve karbonhidratlı gıdalar, çikolata, veya çiğ et ya da köpek maması gibi zararlı maddeler tüketir. Israrlı yemek yeme atakları ise kilo artışı ve yiyeceklerin yanlış kullanımından kaynaklanan yaralanmalar, diş çürükleri, diyabet ve anormal lipit düzeylerine yol açar. Bu hastalara tanı koyarken uyku ile ilişkili yeme bozukluğunu, noktürnal yeme sendromundan ve tıkınırcasına yeme bozukluğundan ayırt etmek gerekir. Noktürnal yeme sendromunda (nocturnal eating syndrome) birey genellikle yatmadan önce bilinçli olarak büyük miktarlarda yemek tüketir. Tıkınırcasına yeme bozukluğunda (binge eating disorder) ise, birey, tüm gün boyunca yüksek kalorili bir diyet tüketir ve ardından sağlıksız telafi edici mekanizmalar gelişir. Bazı medikal durumlar uyku ile ilişkili yeme bozukluğunu tetikler. Bunlar ensefalit, otoimmün hepatit, narkolepsi, sigara bırakma, madde kötüye kullanımı ve zolpidem, mirtazapin, ketiapin, lityum, antikolinerjik ilaçlardır (Irfan ve ark., 2017).

Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Ana uyku dönemi esnasında bir uyanıklık reaksiyonu sonrasında ortaya çıkan tekrarlayıcı fonksiyonel olmayan yeme atakları

B) Tekrarlayıcı istemsiz yeme atakları ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

1. Zehirli veya yenilmeyen maddelerin, ya da yiyeceklerin farklı birleşimlerinin veya farklı formlarının yenilmesi
2. Yemeğin hazırlanması veya yenilmesi esnasında uyku ile ilişkili zarar verici ya da zarar verme ihtimali olan davranışlar
3. Tekrarlayıcı gece yemelerine bağlı istenmeyen sağlık sorunları

C) Yeme atağı esnasında farkındalığın tam ya da kısmi kaybı vardır, sonrasında atağın hatırlanması bozuktur

D) Bozukluk başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, tıbbi durum, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

REM-İLİŞKİLİ PARASOMNİLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

REM uykusu davranış bozukluğu parasomnilerin ayrı bir kategorisi olarak ilk 1985'de tanımlanmış ve 1987'de isim almıştır. Bu hastalık REM uykusunda, rüya içerikleri ile bağlantılı canlandırılmış davranışlarla karakterize artmış motor aktivite ile karakterizedir. Bu canlandırma davranışları rüya ile bağlantılı tekmeleme, ittirme, bağırma, atlama veya şiddet içerikli olabilir. Bu tip davranışlar kendini ya da partnerini yaralama ile sonuçlanabilir. Çoğu zaman birey rüyasını anımsar veya en azından belli belirsiz bir fikri vardır. RDB değişik nörolojik hastalıklarla bağlantılıdır. Bunlar arasında pontin inme, subaraknoid kanama, serebral tümörler, α-sinükleopatiler, multipl skleroz ve narkolepsi sayılabilir (Plazzi ve Montagna, 2002; Schenck ve Mahowald, 2005; Xi ve Luning, 2009).

RDB'nu tetikleyen durumlar arasında da sedatif/hipnotik ilaçların ani kesilmesi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), trisiklik antidepresanlar, kolinerjik ilaçlar, biperiden, monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ve ani alkol kesilmesi gibi durumlar sıralanabilir (Akindele ve ark., 1970; Tachibana ve ark., 1975; Besset, 1978).

Aşırı kafein ve çikolata tüketilmesi ile de RDB tetiklenmesi bildirilmiştir (Stolz ve Aldrich, 1991; Vorona ve Ware, 2002). RDB erişkin hastalığı olsa da çocukluk çağı narkolepsisinde (pozitif HLA-DQB1*0602 ile) ilk belirti olarak ortaya çıkabilmektedir (Nevsimalova ve ark., 2007).

RDB tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Uyku ile ilişkili vokalizasyon ve/veya kompleks motor davranışlar şeklinde tekrarlayıcı ataklar

B) Bu atakların polisomnografi ile REM uyku evresinde ortaya çıktığı gösterilir, ya da klinik öyküde rüyaların yaşanması bilgisine dayanarak atakların REM uyku evresinde ortaya çıktığı düşünülür

C) Polisomnografi kayıtları atonisiz REM uykusu varlığını gösterir

D) Bozukluk başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Notlar:

1. Tek gece polisomnografi kayıtlarında tekrarlayan uyku ile ilişkili vokalizasyon ve/veya kompleks motor davranışlar ile şekillenen atakların izlenmesi ile A kriteri karşılanabilir.
2. İzlenen vokalizasyon ya da davranışlar sıklıkla eş zamanlı görülen rüya içeriği ile korelasyon gösterir, bu nedenle sıklıklar "kişinin rüyasını canlı olarak yaşaması" olarak bildirilir.
3. Polisomnografi kayıtlarında atonisiz REM uykusu varlığı, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin belirlediği RDB için PSG skorlama kurallarına uygun bir şekilde yapılmalıdır.
4. Uyanmayı takiben, kişiler tipi olarak tam olarak uyanıktırlar, uyumlu ve oryentedirler.
5. Bazı durumlarda, klinik olarak tipik rüyayı yaşama davranışları ile şekillenen RDB öyküsü olan ve hatta polisomnografi kayıtlarında tipik RDB sergileyen hastalarda, güncel kanıta-dayalı verilere göre, RDB tanısını koyabilmek için PSG'de yeterli düzeyde atonisiz REM uykusu saptanmayabilir. Bu hastalarda, RDB tanısı geçici olarak klinik yargıya dayanarak konulabilir. Aynı kural, video-polisomnografi tetkiki henüz çekilmeyen hastalar için de geçerlidir.
6. Şu anki uzman görüşüne göre, ilaçlar, altta yatan atonisizm REM uykusu varlığında RDB'nu ortaya çıkarabilirler. Bu nedenle, ilaçlar ile tetiklenen RDB durumunda da, klinik yargı kullanılarak RDB olarak tanı konulabilir, ancak bu konuda uzun dönem çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Kâbuslar

Kâbuslar, bireyi korkutan, rüyaların belirsiz bir şekilde hatırlanması ve ani uyanmalarla sonuçlanan kompleks lüsid (lucid) rüya kalıpları ile karakterize rüyalardır. Kâbusları sıklıkla stres dolu travmatik olaylar veya beta blokörler, levodopa, asetilkolinesteraz inhibitörleri veya REM'i baskılayan ilaçların aniden kesilmesi tetikler (Malhotra ve Avidan, 2012).

Kâbus bozukluğunun tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Tekrarlayıcı, uzun, oldukça disforik, iyi hatırlanan ve genellikle yaşamı, güvenliği ve fiziksel bütünlüğü tehdit eden elemanları içeren rüyalar

B) Disforik rüyadan uyanmayı takiben, kişi hemen uyanır ve oryantedir

C) Rüya deneyimi, ya da rüya ile uyanmanın sebep olduğu uyku düzensizliği, belirgin strese ya da aşağıdakilerden en az biri ile belirtilen sosyal, iş veya diğer önemli alanlarda fonksiyon bozukluklarına neden olur:

1. Duygu durum bozukluğu (ör., kâbusun etkisinin devam etmesi, anksiyete, disfori)
2. Uyumaya direnme (ör., yatma saati anksiyetesi, uyuma/kâbus korkusu)
3. Bilişsel bozukluklar (ör., kâbus sahnelerin göz önüne gelmesi, dikkat veya hafızanın etkilenmesi)
4. Bakım veren kişiye ya da aile arasındaki fonksiyonellik üzerinde negatif etkiler (ör., gece vakitlerinin bölünmesi)
5. Davranışsal problemler (ör., yatma saatinden kaçınma, karanlıktan korkma)
6. Gündüz uykululuk
7. Fatig ya da düşük enerji
8. İş veya okul performansında bozulma
9. Kişisel/sosyal fonksiyonların bozulması.

Notlar

1. Çocuklarda kâbus bozukluğu çoğunlukla şiddetli psikososyal stres faktörlerine maruz kalanlarda görülür. Çocukluk çağı kâbuslarının sıklıkla kendiliğinden kaybolması nedeniyle, tanı ancak süregiden stres veya bozukluk durumlarında konulmalıdır.

Tekrarlayıcı İzole Uyku Paralizisi

Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi selim bir durum olup uyanma sırasında kas tonusu kaybı ve hareket edememe ile sonuçlanan bir tablodur. Altta yatan olası mekanizma, uyanmanın içine uzanan REM uykusundaki uzamış kas atonisidir. Uyku paralizisi de uyku deprivasyonu veya jet lag ya da vardiyalı çalışma gibi sirkadyen ritm bozukluklarına yol açacak nedenler ile presipite olabilir (Malhotra ve Avidan, 2012).

Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Uyku başlangıcında ya da uykudan uyanma esnasında, tekrarlayıcı, gövde ve tüm ekstremitelerin istemli hareket ettirilememesi

B) Her atak saniyeler ile birkaç dakika arasında sürer

C) Ataklar yatma saati anksiyetesi veya uyuma dâhil klinik olarak belirgin strese neden olur

D) Bozukluk başka bir uyku hastalığı (özellikle narkolepsi), mental bozukluk, tıbbi durum, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

DİĞER PARASOMNİLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Patlayan Baş Sendromu (Exploding Head Syndrome)

Patlayan baş sendromu da selim bir durumdur. Burada hasta uyku-uyanıklık geçişlerinde veya geceyarısı uyanmaları sırasında ani yüksek ses veya patlayıcı bir çarpma sesi ile karakterizedir. Bu ataklar bireyi korkutur ve genellikle flaş ışık görme ya da miyoklonik sıçramalar eşlik edebilir (Evans ve Pearce, 2001). Bu hastalara bu olayın iyi huylu bir durum olduğu konusunda güvence verilmelidir. Medikasyon gerekirse de, topiramat, nifedipin ve klomipramin kullanılabilir (Palikh ve Vaughn, 2010).

Patlayan baş sendromu tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Uyanıklık-uyku geçiş dönemlerinde ya da gece içerisinde uykudan uyanma esnasında, ani yüksek ses veya kafa içerisinde patlama hissi şikâyeti vardır

B) Kişi olayı takiben, sıklıklar korku hissi ile birlikte, ani uyanma reaksiyonu deneyimler

C) Deneyim anlamlı bir ağrı şikâyeti ile birliktelik göstermez.

Uyku ile İlişkili Halüsinasyonlar

Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-C kriterleri karşılanmalıdır:

A) Tam uyku öncesinde ya da gece içerisinde veya sabah uykudan uyanma esnasında deneyimlenen tekrarlayıcı halüsinasyonlar şikâyeti vardır

B) Halüsinasyonlar ağırlıklı olarak görseldir

C) Bozukluk başka bir uyku hastalığı (özellikle narkolepsi), mental bozukluk, tıbbi durum, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Uykuda enürezi

Birincil uykuda enürezi tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Hasta beş yaşın üzerindedir

B) Hastada uykuda tekrarlayıcı, haftada en az iki kez görülen, istemsiz işeme vardır

C) Bu durum en az üç aydır vardır

D) Hasta hiçbir dönemde kalıcı bir şekilde uykuda kuru dönem geçirmemiştir.

İkincil uykuda enürezi tanı kriterleri şu şekildedir (AASM, 2014); A-D kriterleri karşılanmalıdır:

A) Hasta beş yaşın üzerindedir

B) Hastada uykuda tekrarlayıcı, haftada en az iki kez görülen, istemsiz işeme vardır

C) Bu durum en az üç aydır vardır

D) Hasta en az altı aylık bir süre ile uykuda kuru dönem geçirmiştir.

İZOLE SEMPTOM VE NORMAL VARYANTLAR

Konuşma

Uykuda konuşma NREM veya REM uyku evresinde ortaya çıkabilir. İdiopatik olabileceği gibi NREM ve REM-ilişkiliparasomnilere eşlik edebilir. Sıklıkla uykudaki uyanıklık reaksiyonlarını taki–

ben izlenirler. Tüm yaşam boyu prevalansı %66 civarındadır. Belirgin bir cinsiyet farkı yoktur. Konuşan kişi nadiren konuştuğunu farkeder. Başlangıç ve seyir hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

EK NOTLAR

Katatreni (Catathrenia)

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması ikinci versiyonunda parasomniler arasında sınıflandırılan ancak üçüncü versiyonuna göre (AASM, 2014) uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının izole semptom ve normal varyantları arasında sınıflandırılan katatreni ya da uyku ile ilişkili kükreme, altta yatan bir otolarengoloji veya vokal kord patolojisi olmamasına rağmen uyku sırasında tekrarlayan kükreme sesi çıkarılan epizotlardır. Genellikle REM uyku fazı sırasında ekspirium ile ortaya çıkar (Guilleminault ve ark., 2008). Bu yakınma hasta değil de, uykusu bölünen yatak partneri tarafından bildirilir. Son yıllarda narkolepsi tedavisi için sodyum oksibat kullanan hastalarda da katatreni bildirilmiştir (Poli ve ark., 2012). Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) cihazı kullanmak katatreni tedavisinde oldukça işe yaramaktadır.

Seksomni (Sexsomnia)

Seksomni, uykuda alışılmadık seksüel davranışlarla karakterize bir tablodur. Bu olaylarda cinsel ilişki, taciz, mastürbasyon, cinsel içerikli sözler, sesler ya da okşama olabilir. Seksomni NREM-ilişkili parasomniler arasında yer alır, yavaş dalga uykusunda parsiyel uyanıklık reaksiyonu sırasında ortaya çıkar (Schenck, 2015). Vardiyalı çalışma veya SSRI kullanımı seksomniyi tetikleyebilir. Bu olaylar Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğu gelişmişse yine ortaya çıkabilir. Seksomni tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır, klonazepamın semptomları kontrol altına aldığı, altta obstrüktif uyku apne sendromu yatıyorsa onun CPAP tedavisi de bu semptomu ortadan kaldırabilmektedir (Irfan ve ark., 2017).

'Status Disosiyatus'

'Status disosiyatus' uyanıklık ile uykunun NREM ve REM uyku evreleri arasındaki geçişte tam bir disosiyasyondur. Bu epizotlar sırasında çoğu hasta çığlık atma, ağlama, koşma, tekmeleme, ittirme gibi şiddet hareketleri olup, dakikalar ve saatler arasında sürebilir. Bu epizotlar genellikle psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda görülür. Tablonun altta yatan olası mekanizması, gama aminobütirik asitin (GABA) talamolimbik disosiyasyonuna bağlıdır. *'Status disosiyatus'* alkolden kesilme, otoimmün ensefalitler, alfa-sinükleopatilerde tetiklenebilir. *'Status disosiyatus'*un ekstrem bir formu *'agripnia eksitata'* olarak adlandırılır. NREM uyku mimarisinin kaybolması; uyku iğcikleri ve yavaş dalgaların kaybolması ile karakterize bir durum olup, motor ve sempatik hiperaktivite vardır. *'Agripnia eksitata'*nın davranışsal belirteci; oneirik stupor, yarı amaçlı mimikler, konfüzyonel halüsinasyon-benzeri durumdur. Bu olaylar alkolden kesilme, fatal familyal insomni ve Morvan sendromunda da görülebilir. Tedavi için ilk adım altta yatan uyku bozukluğu ya da medikal hastalığın giderilmesidir. Klonazepam, alprazolam, temazepam, karbamazepin ve melatonin disosiyatif bozuklukların tedavi stratejisinde etkilidir (Mahowald ve Schenck, 1991).

TANI

Parasomni tanısında hasta ve mümkünse yatak partnerinden alınan ayrıntılı öykü hastalığı değerlendirmede birinci basamaktır. Klinisyenler, parasomnileri tetikleyebilecek altta yatan medikal durum, aile öyküsü, madde kötüye kullanımı, halihazırda kullanılan ilaçlar gibi özel durumları sorgulamalıdırlar.

Önemli bir konu da noktürnal nöbetler, posttravmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar, panik ataklar ve psikojen nöbetler gibi parasomniye çok benzeyen durumların araştırılmasıdır. Tüm gece çalışmaları, video-polisomnografi ve video-elektroensefalografi (EEG) ile altta yatan başka uyku bozuklukları, uyku fragmantasyonu ve olası parasomninin yakalanması mümkün olabilir (Vorona ve Ware, 2002).

HASTALIĞIN YÖNETİMİ

İlk basamak olası eşlik eden medikal durumun saptanıp (obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı gibi), önce onun tedavi edilmesidir. Tetikleyici olabilecek ilaçların (benzodiazepin reseptor agonistleri, antidepresanlar ve antipsikotikler) sonlandırılması gerekir.

Çoğu çocukluk çağı parasomnileri (konfüzyonel uyanma, uykuda yürüme, uyku terörü ve kâbuslar) iyi huylu durumlar olup, büyüyünce geçme eğilimindedirler. Bu durumda medikal girişim yerine güvenliği sağlamak ve eğitimli ebevynler çok daha yararlı olacaktır.

Yetişkin parasomnilerine gelince, en önemli konu; hastaların ve yatak partnerlerinin, çevre güvenliği ve bireyin güvenliği konusunda eğitimidir. Yatak alanının yakınındaki ateşli silahların, keskin nesnelerin veya mobilyaların kaldırılması tavsiye edilir. Pencerelerin kilitlenmesi ve yatak odası kapı alarmı uyurgezerlerin korunmasında önemli önlemlerdir. RDB'li hastalarda kendisi veya yatak partnerleri için çevre güvenliği tekniklerini sağlamak, yaralanma olasılığının daha yüksek olması nedeniyle çok önemlidir. Hastalar için yatak kenarlarına ekstra yastık ve dolgu maddeleri, düşme olasılığına karşık yine yatak etrafına koltuk ve yumuşak korkuluk görevi sağlayacak kenarlıklar şiddet davranışından hastayı korumada işe yarar ve hatta yatakları ayırmak da faydalı olacaktır.

Çoğu NREM-ilişkili parasomnilerde psikoterapi oldukça yardımcıdır. Süregelen parasomnilerin ana tedavisinde benzodiazepinler yer alır. Klonazepam 0,25 ile 1 mg'lık dozlarda uyanıklık reaksiyonlarını ve REM uyku disosiyasyonunu engellemekte çok işe yarar. RDB için klonazepam ve melatonin çok etkili bulunmuştur. İmipramin, levodopa, karbamazepin ve pramipeksol de önceleri kullanılmıştır fakat sınırlı etkinlik sağlamaktadır (Vorona ve Ware, 2002).

Tedavide farmakolojik olmayan girişimler işe yarar mı?

Farmakolojik ajanların etkinlikleri parasomninin tipine göre değişmektedir. Antidepresanlar, uyku teröründe olduğu gibi parasomniler için serotonerjik model örneği ile etkinliklerini genellikle vücut serotonin düzeyini etkileyerek gösterirler. Ayrıca benzodiazepinler (temel olarak klonazepam ve diazepam), antikolinerjikler ve dopaminerjik ajanlar (ör., pramipeksol), kalsiyum kanal blokörleri ve uyarıcı ajanlar (ör., gama hidroksibutirik asit) parasomnilerin bazı tiplerinde olumlu yanıtlar vermiştir (Hodoba ve Schmidt, 2012; McCarter ve ark., 2013; Escobar-Montealegre ve ark., 2019).

Farmakoterapi NREM-ilişkili parasomnilerin tamamında daima etkili olmayabilir (1/3'ünde etkili olmamaktadır), medikasyonlar bazen (ör., antidepresanlar) parasomni semptomlarını kötüleştirebilirler (Drakatos ve ark., 2018).

Farmakoterapinin bu sınırlılıklarına bağlı olarak, davranışçı terapiler, parasomnilerin ilk sıra tedavisi olarak düşünülebilir. Psikoterapi, özellikle klasik tetikleyici faktörleri (stres ve anksiyete) geriletmek amacı ile kullanıldığında yararlıdır. Psikoterapi ayrıca bireylerin kendi davranışları ve yargıları üzerindeki duygusal çatışmalarının farkındalığını arttırmaya yarar. Psikoterapi genellikle parasomni epizotları ile ilişkili olan önemli işlevsiz davranış pekiştirme yöntemi olarak yararlıdır. Bununla birlikte, parasomniler için bilişsel-davranışçı müdahalelere ilişkin literatürler olgu sunumları

ve istatistiksel olarak uygun örneklem büyüklüğü ile birkaç kontrollü çalışmadan ibarettir (Ntafouli ve ark., 2019).

Parasomniler için tedavi özeti

Bir seri terapötik stratejileri karşılaştırarak incelenecek olursa; benzodiazepinler, antidepresan ilaçlar ve L-5-hidroksitriptofan yararlı olabilir. SSRI ve topiramat uyku ile ilişkili yeme bozukluğunda yararlıdır. RDB'de klonazepam, melatonin oldukça etkili olup, tedavide daha az kullanım ile dopaminerjik ve antikolinerjik ajanlar da verilebilir.

Prazosin ve kannabinoidler kâbus bozukluklarında etkilidir. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi de antidepresan ajanlara yanıt verir. Trisiklik antidepresanlar uyku ile ilişkili halüsinasyonlar ve patlayan baş sendromunda oldukça yararlıdır. Uykuda enürezi, desmopressin, antikolinerjik ilaçlar ve imipramin ile oldukça iyi tedavi edilir (Manni ve ark., 2018).

NREM-ilişkili parasomniler, genellikle çocukluk çağına özgüdür ve farmakolojik tedavi gerekmez. NREM-ilişkiliparasomniler için uygun, güçlü bir randomize kontrollü etkinliği değerlendirilmiş farmakolojik tedavi çalışması yoktur. En yaygın kullanılan ilaçlar (eğer gerekirse) orta veya uzun etkili benzodiazepinler ve antidepresanlardır. Melatonerjik ajanlar ve hidroksitriptofanların da olgu düzeyinde olumlu etkileri bildirilmiştir.

RDB'nin de farmakolojik tedavisinin semptomatik tedavi olduğu bilinmektedir. En yaygın kullanılan ilaçlar klonazepam ve melatonindir (Proserpio ve ark., 2020).

KAYNAKLAR

- *Akindele MO, Evans JI, Oswald I. Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1970;29:47-56.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Barnett AL, Wiggs L: Sleep behaviour in children with developmental co-ordination disorder. Child Care Health Dev. 2012, 38:403-411.*
- *Besset A. Effect of antidepressants on human sleep. Adv Biosci. 1978;21:141-148.*
- *Bjørnarå KA, Dietrichs E, Toft M. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease - is there a gender difference? Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:120-122.*
- *Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S: Prevalence of different parasomnias in the general population. Sleep Med. 2010, 11:1031-4.*
- *Drakatos P, Marples L, Muza R, et al. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients. Sleep Med. 2019;53:181-188.*
- *Dumitrascu O, Schenck CH, Applebee G, Attarian H. Parasomnia overlap disorder: a distinct pathophysiologic entity or a variant of rapid eye movement sleep behavior disorder? A case series. Sleep Med. 2013;14(11):1217-1220.*
- *Ekinci O, Isik U, Gunes S, Ekinci N: Understanding sleep problems in children with epilepsy: associations with quality of life, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal emotional symptoms. Seizure. 2016, 40:108-13*
- *Escobar-Montealegre F, Brar P, Hirsch AR. "To die, to sleep - to sleep, perchance to dream..." Inhibition of Nightmares with Pramipexole: A Possible Treatment for PTSD. CNS Spectr. 2019;24(1):185-186.*
- *Evans RW, Pearce JM. Exploding head syndrome. Headache. 2001;41:602-603.*
- *Guilleminault C, Hagen CC, Khaja AM. Catathrenia: parasomnia or uncommon feature of sleep disordered breathing? Sleep. 2008;31:132-139.*
- *Heidbreder A, Frauscher B, Mitterling T. Not only sleepwalking but NREM parasomnia irrespective of the type is associated with HLA DQB1*05:01. J Clin Sleep Med. 2016;15:565-570.*
- *Heidbreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 disease. Curr Treat Options Neurol. 2018;23:29-10.*
- *Hodoba D, Schmidt D. Biperiden for treatment of somnambulism in adolescents and adults with or without epilepsy: clinical observations. Epilepsy Behav. 2012;25(4):517-528.*
- *Howell MJ. Parasomnias: an updated review. Neurotherapeutics. 2012;9:753-775.*
- *Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. Non-rapid eye movement sleep and overlap parasomnias. Continuum (Minneap Minn). 2017;23:1035-1050.*
- *Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. Neurology. 2011;76:49-52.*
- *Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH: Parasomnias. Semin Neurol. 2004, 24:283-92.*
- *Mahowald MW, Schenck CH. Status dissociatus – a perspective on states of being. Sleep. 1991;14:69-79.*
- *Malhotra RK, Avidan AY. Parasomnias and their mimics. Neurol Clin. 2012;30:1067-1094.*
- *Manni R, Toscano G, Terzaghi M. Therapeutic Symptomatic Strategies in the Parasomnias. Curr Treat Options Neurol. 2018;20(7):26.*
- *McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. Sleep Med. 2013;14(3):237-242.*
- *Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. Sleep Med. 2007;8:784-786.*
- *Nielsen TA, Zadra A. Nightmares and other common dream disturbances. Principles and practice of sleep medicine, 4th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005;926-935.*
- *Ntafouli M, Galbiati A, Gazea M, Bassetti CLA, Bargiotas P. Update on non-pharmacological interventions in parasomnias, Postgraduat Med. 2020;132(1):72-79.*
- *Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60:268-276.*
- *Oliviero A, Della Marca G, Tonali PA, et al. Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. J Neurol. 2007;254:1066-1072.*
- *Palikh GM, Vaughn BV. Topiramate responsive exploding head syndrome. J Clin Sleep Med. 2010;6:382-383.*
- *Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. Sleep Med. 2002;3:437-439.*
- *Poli F, Ricotta L, Vandi S, et al. Catathrenia under sodium oxybate in narcolepsy with cataplexy. Sleep Breath. 2012;16:427-434.*
- *Proserpio P, Terzaghi M, Manni R, Nobili L. Drugs Used in Parasomnia. Sleep Med Clin. 2020; 15:289-300.*
- *Schenck CH. Update on sexsomnia sleep related sexual seizures, and forensic implications. NeuroQuantol. 2015;13:518-541.*
- *Schenck CH, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep parasomnias. Neurol Clin. 2005;23:1107-1126.*
- *Silva GM, Pedroso JL, Dos Santos DF, et al. NREM-related parasomnias in Machado-Joseph disease: clinical and polysomnographic evaluation. J Sleep Res. 2016;25:11-15.*
- *Singh S, Kaur H, Singh S, et al. Parasomnias: A Comprehensive Review Cureus 2018;10(12):e3807.*
- *Stolz SE, Aldrich MS. REM sleep behavior disorder associated with caffeine abuse. Sleep Res. 1991;20:341.*
- *Tachibana M,Tanaka K, Hishikawa Y, et al. A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and meprobamate addiction. Adv Sleep Res. 1975;2:177-205.*
- *Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. Neurol Sci. 2005;26:225-232.*
- *Vorona RD, Ware JC. Exacerbation of REM sleep behavior disorder by chocolate ingestion: a case report. Sleep Med. 2002;3:365-367.*
- *Waters F, Moretto U, Dang-Vu TT. Psychiatric illness and parasomnias: a systematic review. Curr Psychiatry Rep. 2017;19:37.*

- *Xi Z, Luning W. REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. Sleep Med. 2009;10:143-146.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0028

Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları

Prof. Dr. Derya Karadeniz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, amaca yönelik olmayan, elementer, stereotipik özellik taşıyan ve uykuya dalmayı ya da sürdürmeyi engelleyen hareketler ile karakterize uyku hastalıklarıdır. Birbirleri ile ya da diğer uyku bozuklukları ile sıklıkla birliktelik gösterirler.

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tipleri ve tanı kriterleri, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından, son olarak 2014 yılında yayınlanan, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının üçüncü versiyonunda (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD3) tanımlanmıştır (Tablo 1) (AASM, 2014).

Tablo 1. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları.

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

1. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı
2. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
3. Uyku ile ilişkili bacak krampları
4. Uyku ile ilişkili bruksizm
5. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu
6. Yenidoğanın selim uyku miyoklonusu
7. Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus
8. Tıbbi hastalığa bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
9. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
10. Tanımlanmamış uyku ile ilişkili hareket bozukluğu

İzole semptom ve Normal varyantlar

1. Aşırı fragmanter miyoklonus
2. Hipnogojik ayak tremoru / Alternan bacak kası aktivitesi
3. Uyku (hipnik) sıçraması

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının çoğunun tanısında, klinik tanı kriterlerinin yanısıra, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından yayınlanan ve her yıl güncellenen, uyku ve ilişkili olayları kayıt ve skorlama kitapçığındaki kriterler kullanılır (Berry ve ark., 2020).

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU/WİLLİS-EKBOM HASTALIĞI

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığına (HBS/WEH) ait ilk makale, 1683 yılında, İngiliz anatomist ve hekim Thomas Willis tarafından yayınlanmış (Willis, 1685), klinik özellikleri ilk kez İsveç'li bir nörolog olan Karl-Axel Ekbom tarafından 1945 yılında tanımlanmış ve kendisi hastalığa "Huzursuz bacaklar sendromu" adını vermiştir (Ekbom, 1945). Hastalığın tarihçesindeki en önemli kaldırım taşı ise, günümüzde kullanılan tedaviyi belirlemiş olan, nöropsikiyatrist Şevket Akpınar'ın, 1982 yılında levodopa'nın, semptomlarda dramatik olumlu etkisini göstermesidir (Akpinar, 1982).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, idiopatik ve ikincil olmak üzere iki farklı tipte ortaya çıkar. İdiopatik HBS/WEH, ömür boyu süren kronik bir hastalıktır. Erken (<45 yaş) veya geç (≥45 yaş) başlangıcına göre prognoz değişiklik gösterir. Erken başlangıçlı tip, genellikle ailesel olup, hastalığın başlangıcında remisyon ve alevlenmeler ile seyreder ve yaşın ilerlemesi ile kronik progresif forma dönüşür. Geç başlangıçlı tipinde ise, ailesel özellik daha az, semptomlar genellikle başlangıçdan itibaren daha hızlı seyirli olup düşük serum ferritin değeri veya diğer komorbiditeler ile sıklıkla birliktelik söz konusudur. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı semptomlarının, haftada iki günden daha az olması intemittan form olarak tanımlanır.

İkincil HBS/WEH ise, demir eksikliği anemisi, gebelik ve kronik böbrek yetmezliğine ikincil ortaya çıkan ve bu hastalık veya durumların ortadan kalkması ile ortadan kalkan formdur. İkincil formun yanısıra HBS/WEH'in, mekanizması bilinmemekle birlikte birçok hastalıkla sıklıkla birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Bu hastalıklar, diyabetes mellitus, polinöropati, Parkinson hastalığı, migren, multipl skleroz, enflamatuar barsak hastalıkları, romatizmal hastalıklar ve somatoform ağrı bozukluklarıdır (Rinaldi ve ark., 2016).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının, kronik sempatik sinir sistemi aktivitesi artışına yol açarak, başta hipertansiyon olmak üzere, kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına dair kanıtlar artmaktadır. Uyku kalp sağlığı çalışmasında, HBS/WEH'in kardiyovasküler hastalık riskini 2,07 kat arttığı gösterilmiştir (Winkelman ve ark., 2008). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının tedavisinin ise, uzun süreli izlemde, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir (Gao ve ark., 2021).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında yaşam kalitesi, semptomların şiddeti, hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditelere göre değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, hastalığın progresyonu, dopaminerjik tedavinin komplikasyonları olan tolerans, *'rebound'* ve ogmentasyon nedeniyle de yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir. Bu nedenle HBS/WEH hastalarının düzenli aralıklarla izlenmesi ve tedavinin zaman içinde hastanın durumuna göre gözden geçirilerek düzenlenmesi gereklidir (Stevens, 2015).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının prevalansı, erişkin yaşda, ortalama %5-10 oranında bildirmiştir. Uzak Asya toplumlarında görülme sıklığı çok daha azdır. Kadınlarda, erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görülür. Yaşlanma ile görülme sıklığı artar (Ohayon ve ark., 2012). Çocuk yaş grubunda görülme sıklığı %2-4 olarak bildirilmekle bildirilmekle birlikte, bu yaş grubunda hastalığın az bilindiği ve tanı koymanın geciktiği de bilinmektedir (Picchietti ve Stevens, 2008). Türkiye'de HBS/WEH prevalansı, erişkin yaş grubunda %5,6, adolesan yaş grubunda ise %3,6 olarak saptanmıştır (Yilmaz ve ark., 2011; Demir ve ark., 2015).

İkincil HBS/WEH prevalansı, demir eksikliği anemisinde, genel nüfusa göre dokuz kat fazla, kronik böbrek yetmezliğinde genel nüfusa göre beş kat fazla, gebelikte ise son trimestirde daha sık olmak üzere genel olarak %21'dir (Allen ve ark., 2013; Tachibana, 2015; Chen ve ark., 2018).

Klinik Özellikler

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, akşam veya gece saatlerinde, uzanma veya oturma gibi istirahat veya hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkan, yürüme ya da hareket ile en azından hareket süresince, kısmen ya da tamamen rahatlayan, şart olmamakla birlikte, genellikle rahatsızlık veya hoş olmayan duyuma bağlı olarak bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize bir hastalıktır. Tanı, Tablo 2'de belirtilen klinik tanı kriterlerinin tümünün birlikte varlığında konulur (AASM, 2014).

Tablo 2. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-C kriterleri karşılanmalıdır:
A) Genellikle bacaklardaki rahatsızlık veya hoş olmayan duyumdan kaynaklandığı düşünülen bacakları hareket ettirme dürtüsü
1. Uzanma veya oturma gibi istirahat veya inaktivite dönemlerinde başlamalı veya kötüleşmeli
2. Yürüme veya germe gibi hareketler ile kısmen ya da tamamen rahatlamalı
3. Akşam saatlerinde ortaya çıkmalı veya gündüz saatlerine kıyasla akşam saatlerinde daha belirgin olmalıdır
B) Yukarıdaki özellikler başka bir medikal veya davranışsal durum ile (ör., bacak krampı, pozisyonel rahatsızlık, miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, davranışsal ayak vurma gibi) açıklanabilir olmamalıdır
C) Şikâyetler, endişe, stres, uyku bozukluğu veya mental, fiziksel, sosyal, mesleki, okul ile ilgili, davranışsal veya diğer işlevsel alanlarda bozukluğa yol açmalıdır.

Bacakları hareket ettirme isteği yani hastalığın motor semptomu rahatsızlık veren ve hoş olmayan duyuma yani duysal semptoma ikincil olarak gelişir veya birliktelik gösterir. Bundan da anlaşılacağı gibi HBS/WEH uyku ile ilişkili bir sensoriyo-motor bozukluktur. Duysal semptom her hastada farklılık gösterir ve çoğu hasta tarafından ifade edilmekte zorluk yaşanır. Tanı için şart olmamakla birlikte, var olması durumunda, bununla ilgili onlarca tanım bildirilmiştir (Didato ve ark., 2020):

- ✓Titrer gibi
- ✓Çekilme hissi
- ✓Diş ağrısı benzeri
- ✓Solucanların hareketi
- ✓Bacakların hıçkırık tutması
- ✓Elektrik akımı geçmesi
- ✓Zonklama
- ✓Sıkılaşma hissi
- ✓Kemiklerin kaşınması
- ✓Huzursuzluk
- ✓Bacakların delirmesi
- ✓Şok-benzeri his
- ✓İğnelenme
- ✓İliklerin çekilmesi
- ✓Yanma.

Duysal semptom olarak olarak "ağrı" HBS/WEH tanısını kuşkuya düşürmekle birlikte, hastaların yarıya yakınının duysal semptomu, ağrı olarak tanımladığı ve bu hastalarda ince lif tipi nöropatinin varlığı gösterilmiştir (Didato ve ark., 2020).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında istirahatin karşılığı, hem fiziksel hem de mental inaktivitedir. Hastalar istirahatte iken, mental olarak aşırı aktif ya da uyarılmış iseler semptomlar ortaya çıkmaz. Semptomların, istirahat haline geçtikten bir süre sonra başladığı yani bir latansa sahip olduğu bilinmektedir. Hastalığın şiddetinin hafif olduğu hastalarda latans uzun iken, şiddetli hastalarda kısaldığı bilinmekle birlikte literatürde henüz semptom latansına ait bir bildirim bulunmamaktadır. Duysal semptom ne kadar şiddetli ise bunu ortadan kaldırmak için gerekli motor aktivitenin de o kadar yoğun olması gerekir. Şiddetli HBS/WEH'de, hafif derecede motor aktivite duysal semptomu ortadan kaldıramadığından tanı konusunda sorun yaşanabilir. Ayrıca yeterli düzeyde motor aktivitenin devam ettiği sürece semptomların tekrar ortaya çıkmayacağı da bilinmelidir. Duysal semptom, sadece yürüme veya bacakları hareket ettirme tarzındaki motor aktivite ile değil, bazı hastalarda diğer vücut bölgelerinin hareket ettirilmesi ile de kısmen azalabilir. Ayrıca motor aktivite dışında, duysal semptomun hissedildiği vücut bölgelerine masaj yapma, ovma veya sıcak/soğuk uygulanımı gibi duysal girdiler de semptomları azaltabilir. Bu kriterin, ağır etkilenen hastalar için mevcut durumu tanımlamayabileceği de unutulmamalıdır. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının en belirleyici tanı kriteri, semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olmasıdır. Semptomlar, hastalığın başlangıcında sadece geceleri mevcut iken hastalığın ilerlemesi ile birlikte, başta akşam saatleri olmak üzere günün diğer saatlerinde de ortaya çıkabilir. Bu kriterdeki en önemli husus, semptomların en şiddetli olarak gece saatlerinde yaşanıyor olmasıdır. Hastalığın çok ileri olduğu durumlarda sirkadiyen özellik ortadan kalkabilir. Vardiyalı çalışanlarda veya sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında, semptomlar, uyku başlangıç saatine yakın zamanda ortaya çıkar ki, bu özellik HBS/WEH'nın uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğu olduğunun da bir kanıtıdır. *'Jet lag'* bozukluğu yaşayan hastalarda semptomlar, gidilen yerdeki gece saati ve uykunun geldiği zamana tekabül eder (Didato ve ark., 2020).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının adı ve tanı kriterlerinde "bacaklar" terimi kullanılmakla birlikte, hastaların %34'ünde, bacaklarının yanı sıra kollar veya diğer vücut bölgeleri de etkilenir. Genital bölge, karın, gövdenin de etkilendiğini gösteren vakalar bildirilmiştir (Akcali ve ark., 2009). Bazen, mide, barsak veya mesane gibi iç organlarda da hissedilebilir. Duysal semptomun vücudun her yerinde olabileceği ancak hiçbir zaman boyun ve yüzü içermediği unutulmamalıdır. Semptomlar herzaman alt ekstremiteden başlar. Semptomların en çok hissedildiği bölgeler, sırasıyla, baldır bölgesi, dizden aşağı ön bölüm, diz ve diz arkası, ayak bilekleri, ayak altı veya üstü, ayak parmakları ve daha nadiren dizin üstünde proksimal bacak bölgesidir. Semptomlar, mutlaka her iki alt ekstremiteyi içerir ancak aynı anda ortaya çıkmayabilir (Didato ve ark., 2020).

Hastayı hekime getiren en önemli yakınma uykusuzluktur. Bu hastalarda uykuya dalmakta zorluk, sık uyanma, gece içi uyanmalar sonrasında tekrar uykuya dalmakta zorluk gibi her türlü uykusuzluk tipi görülebilir. Diğer uyku bozukluklarına oranla, toplam uyku süresinin en az olduğu hastalıktır. Uykusuzluk şikâyetinin yanı sıra, kötü kalitede uyku, yorgun uyanma, gündüz yorgunluk, uykululuk ve kognitif bozukluklar da sıklıkla görülür. Uyku bozukluğunun varlığı HBS/WEH'ında tedaviye başlama kararında en önemli unsur olarak kabul edilmektedir (Didato ve ark., 2020).

Uyku azlığı, alkol, fiziksel yorgunluk ve psikolojik stres gibi faktörler semptomları artırır. Bazı seçici serotonin ve/veya noradrenalin geri alım inhibitörlerinin ve antipsikotiklerin de semptomları arttırdığı hatta tek başına semptomları ortaya çıkarttığı unutulmamalıdır (Didato ve ark., 2020). Psikiyatrik hastalığın eşlik ettiği hastalarda, bu ilaçların sabah veya öğlen saatinde verilmesi önerilir.

Destekleyici Tanı Kriterleri

Aile hikâyesinin varolması

İdiopatik HBS/WEH'da %40-90 oranında aile hikâyesinin varlığı gösterilmiştir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom has–

talığı hastalarında, bu hastalığa sahip birinci derece akrabaya sahip olma riski erken başlangıçlı HBS/WEH'de 6,7 kat fazla iken geç başlangıçlı HBS/WEH'de sadece 2,9 kat fazladır (Winkelmann ve ark., 2000).

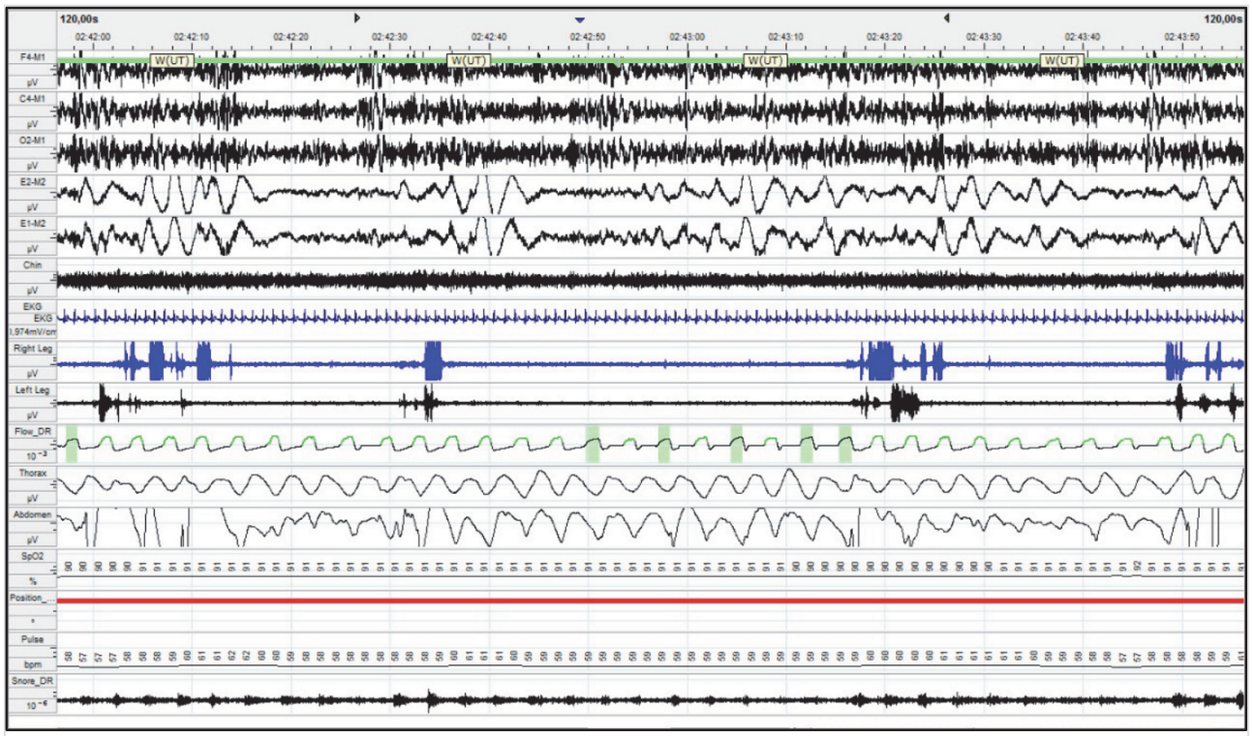
Dopaminerjik tedaviye yanıt

Dopaminerjik tedavinin hassasiyeti duysal semptom için %88, motor semptom için %80 iken, özgünlüğü hem duysal hem de motor semptom için %100 olarak gösterilmiştir (Stiasny-Kolster ve ark., 2006).

Uyanıklıkta veya uykuda periyodik bacak hareketleri

Hastaların tamamına yakınında, periyodik ekstremite hareket bozukluğu mevcuttur. Bu iki hastalığın patofizyolojilerinde ortak yolak ve mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekte ve her iki hastalık da benzer tedavilerden fayda görmektedir.

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının, özgün bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, tanıyı destekleyen en önemli elektrofizyolojik özellik, uyku öncesi uyanıklık veya gece içi uyanıklık sırasında ortaya çıkan, periyodik özellik gösteren ve sık tekrarlayan bacak hareketlerinin varlığıdır (Şekil 1). Tanının net konulamadığı durumlarda ise, bir provakasyon testi olan, "Önerilmiş Hareketsizlik Testi" (ÖHT) uygulanır. Polisomnografik (PSG) tetkikte, uyku öncesi uyanıklık sırasında yapılan bu test, bir saat süreyle, hasta 45 derece yatar durumda iken, bacaklar gergin, istemli ve zorunlu hareketsizlik istenerek uygulanır. Bu sırada her iki bacak ve gerekirse kollara konulan yüzeysel elektromiyografi (EMG) elektrotları ile hareketler ve diğer polisomnografik parametreler kaydedilir. Bir saatlik test süresince, 0,5-15 saniye süreli, 5-90 saniye aralıklarla tekrarlayan en az 40 hareketin varlığı HBS/WEH'in motor semptomunun varlığını ortaya koyar. Test sırasında, mutlak istirahat sırasında ortaya çıkan duysal semptomun varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde ise, eş zamanlı olarak görsel analog skalası kullanılır. Derecesi 0-10 arasında değişen bu skala, her 5 dakikada bir hasta tarafından işaretlenir ve 12 skorun ortalaması hesaplanır. Duysal ve motor semptomun her ikisi de test süresince hareketsizlik süresinin uzaması ile birlikte artış gösterir (Michaud ve ark., 2002). Önerilmiş hareketsizlik testinin, öğlen 12:00 de başlamak üzere, iki saat ara ile altı kez uygulandığı çoklu tipinin ise, gün içinde de semptomları olan hastalarda, daha güvenilir olduğu bilinmektedir (Garcia-Borreguero ve ark., 2013).



Şekil 1. HBS/WEH hastasında uyanıklıkta periyodik bacak hareketleri. İki dakikalık süreyi kapsayan epokta, gece içi uyanıklık sırasında, hem sol hem sağ anterior tibial yüzeysel EMG kayıtlarında, periyodik özellik gösteren ve hastanın uykuya dalmasını ve sürdürmesini engelleyen periyodik bacak hareketleri.

Patofizyoloji

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının patofizyolojisinde üç temel özellik rol alır.

Genetik özellikler

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında yapılan genetik çalışmaları dört ana grupta toplamak mümkündür: (1) fenotipleme çalışmaları, (2) kalıtım şekli çalışmaları, (3) bağlantı (linkage) çalışmaları ve (4) geniş genom ilişkilendirme (association) çalışmaları (aday ve şüpheli genlerin araştırılması).

Fenotipleme çalışmaları

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, %60 oranında ailesel özellik gösterir ve aile hikâyesinin varolması HBS/WEH riskini yaklaşık 3-5 kat arttırır. Aile hikâyesi olan HBS/WEH'de başlangıç yaşı gençdir. Birinci derece akrabada HBS /WEH varlığı, erken başlangıçlı tipte 6,7, geç başlangıçlı tipde 2,9 kat yüksektir (Cuellar, 2009). İkiz çalışmalarında da %60'lara varan oranlarda HBS/WEH varlığı ortaya konmuş, konkordans oranı monozigotlarda %61, dizigotlarda ise %45 olarak bildirilmiştir (Trenkwalder ve ark., 1996; Ondo ve ark., 2000).

Kalıtım şekli çalışmaları

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Özellikle ilk yıllarda yapılan çalışmalarda kalıtım şekli otozomal dominant olarak tanımlanmış, ancak diğer çalışmalarda otozomal resesif ve yalancı dominant geçiş şekli de gösterilmiştir. Günümüzde, %90 oranında, değişken ekpresyona sahip otozomal dominant geçiş gösterdiği kabul edilir (Winkelmann ve ark., 2001).

Bağlantı (linkage) çalışmaları

Bağlantı çalışmalarında, HBS/WEH yatkınlığını belirleyen, farklı kromozomlarda 7 gen lokusu (*HBS1*, *HBS2*, *HBS3*, *HBS4*, *HBS5*, *HBS6* ve *HBS7*) tanımlanmış ancak HBS/WEH'e neden olan tek bir genin varlığı kesinleşmemiştir (Winkelmann, 2008).

Geniş genom ilişkilendirme (association) çalışmaları

Bu çalışmalarda, tek nükleotit polimorfizmi gösteren altı farklı genomik bölgenin HBS/WEH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar, *BTBD9*, *MEIS1*, *PTPRD*, *MAP2K5*, *SKOR1* ve *TOX3* genleridir. Çoğu uykuda periyodik ekstremite hareketleri ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar içinde kromozom 2p14 üzerindeki *MEIS1* geni, HBS/WEH için en güçlü risk faktörüdür. *MEIS1*, uzuv gelişimi ve beyin demir homeostazisini regüle eder. *BTBD9* ise, azalmış serum ferritini ve uykuda periyodik ekstremite hareketleri ile güçlü ilişkili bulunmuştur (Winkelmann ve ark., 2007).

Beyin Demir eksikliği

Sistemik demir eksikliği olmaksızın, beyne has demir eksikliği, HBS/WEH'nin patofizyolojisindeki temel özelliktir. Postmortem çalışmalarda, substansiya nigrada, H-ferritin ve demir boyanmasında azalma ile birlikte, nöromelanin içeren hücrelerin transferrin reseptör boyanmasında azalma saptanmıştır (Connor ve ark., 2003). Beyin omurilik sıvısında (BOS), ferritin düzeyleri düşük, transferrin düzeyleri ise yüksektir. Beyin görüntüleme çalışmalarında da, substansiya nigrada, daha az olarak da putamen, kaudat çekirdek ve talamusta anlamlı demir azlığı gösterilmiştir (Allen ve ark., 2001). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, beyindeki demir azlığı, transferrin reseptör düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle, nöromelanin içeren hücrelerin demir tutamaması ile ilişkilidir (Connor ve ark., 2004).

Demir, beyne, damarların endotelyal hücrelerindeki transferrin reseptörlerine bağlanarak, serebral ventrikül içindeki koroid pleksus üzerinden geçer. Postmortem çalışmalarda, HBS/WEH hastalarında, koroid pleksus ve beyin damarlarında transferrin ve reseptörlerinin ekspresyon ve aktivitesinin düşük olduğunun gösterilmesi ile kan-beyin bariyerinden demirin taşınmasında bozukluk sonucu gelişen, beyne özel demir eksikliğinin varlığını kanıtlamıştır (Connor ve ark., 2011b).

Beyinde substansiya nigrada ve daha az olarak da putamen, kaudat çekirdek ve talamustaki bölgesel demir azlığı, mikrodamarlarda bulunan, beyne demirin transport ve depolanmasından sorumlu demir düzenleyici protein-1'in azlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle sistemik demir azlığı olmaksızın, endotelyal hücreler ve kan-beyin bariyerinde azalmış tranferrin reseptörleri nedeniyle, belli beyin bölgelerine demirin alımı ve depolanması azalmıştır. Beyin demir azlığının iki temel sonucu hipoksi ve miyelin kaybıdır. Demir, mikrodamarlar üzerinden, nöral hücrelere oksijen transportunu sağlar ki bu durumda HBS/WEH'de demir azlığının hipoksik yolağı aktive etmesi de söz konusudur. Ayrıca, postmortem çalışmalarda gösterilmiş olankorpus kallozum, ön singulum ve presantral girusta miyelin kaybı HBS/WEH'de sensorimotor integrasyonun değiştiğinin bir göstergesidir (Connor ve ark., 2011a).

Dopaminerjik sistem

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, BOS'da dopaminin metabolitlerinden homovanilik asitin (HVA) artmış olması, dopaminin aşırı üretimi ve hiperdopaminerjik duruma işaret eder. Ayrıca, floro-levodopa (fDOPA) çalışmalarında, hücre kaybı olmaksızın azalmış striatal fDOPA alımının gösterilmiş olması, dopamin üretimin artışı ve hızlı dönüşümü ile uyumludur. Kraniyal görüntülüme çalışmaları da, striatal dopaminin artığını göstermektedir (Earley ve ark., 2013). Beyin pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single-photon emission computed tomography, SPECT) çalışmaları, striatumda, sinaps içerisinde dopamin seviyesinin arttığını ancak D2 reseptörlerinin azaldığını göstermiştir. Dopamin taşıyıcıları (dopamine transporters, DAT) görüntülemesi ve SPECT çalışmaları ise, DAT'ı normal ancak zara bağlı DAT'ın azaldığını göstermiştir (Earley ve ark., 2011).

Tüm bu bulgular, dopaminerjik tedaviye yanıt veren bu hastalık ile çelişkili görünmekte olup, artmış dopaminin, striatal D2 reseptörlerinin aşağı yönde düzenlenmesine (*'down'* regülasyona) yol açtığını göstermektedir. Dopamin, sabah saatlerinde en yüksek ve akşam ve gece saatlerinde en düşük olmak üzere fizyolojik sirkadiyen ritme sahiptir. Sabahları yüksek olan dopamin, bu saatlerde, aşağı yönde düzenlenmeyi kompanse ettiğinden, sabah saatlerinde semptomlar ortaya çıkmaz.

Dopamin metabolizmasındaki bu kararsız durumun HBS/WEH patofizyolojisindeki karşılığı ile ilgili üç hipotez mevcuttur:

1- İnen hipotalamo-dopaminerjik yolakda değişiklik (dorsoposterior hipotalamusdaki A11 hücre grubu). Bu yolak, spinal korda uzantılar göndererek spinal köklerde inhibisyon yapar. Motor semptomu açıklayan hipotezdir. HBS/WEH'in sıçan modelinde, A11 dopaminerjik çekirdeklerinin subkortikal lezyonunun uyanıklık ve uykuda periyodik özellik gösteren hareketlere neden olduğu gösterilmiştir (Ondo ve ark., 2000).

2- İnen hipotalamo-dopaminerjik yolak ile ilişkili olarak, intraspinal dopaminerjik reseptörlerden, arka boynuzdaki D3 (duysal semptom) ve ön boynuzdaki D1 (motor semptomlar) reseptörleri arasındaki dengesizlik (Meneely ve ark., 2018). Bu hipotez, duysal ve motor semptomların birlikteliğini destekler.

3- Transkraniyal manyetik uyarım çalışmalarında (TMU) gösterilmiş olan, striatal ve striatal olmayan aktarımdaki (transmission) değişiklik sonucu ortaya çıkan artmış sensorimotor uyarılabilirlik (Gündüz ve ark., 2012). Bunun, beyin demir eksikliği ile ilişkisi de kraniyal görüntüleme çalışmalarında, miyelin ve ak madde değişiklikleri ile desteklenmiştir.

Beyne has demir eksikliği, dopamin metabolizmasındaki enzimatik kaskadı aktive ederek, dopamin sentezini arttırır. Aynı zamanda hipoksi üzerinden, nitrik oksit ve adenozinin rol oynadığı hücre içi mekanizmaları aktive ederek de, dopamin sentezini arttırıcı rol oynar. Beyne has demir eksikliği ve dopamin ilişkisi, adenozinerjik, opioiderjik, glutamaterjik sistemleri de etkileyerek, HBS/WEH'de, hipoadenozinerjik, hipoopioiderjik ve hiperglutaminerjik duruma sebep olur. Seçici glutamat reseptör antagonisti perampanel ve adenozinerjik agonist dipiridamolun, HBS/WEH tedavisi ile ilgili çalışmaları başlamıştır.

Ayırıcı Tanı ve Taklitler

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının ayırıcı tanısında, onu taklit eden hastalıklar düşünülmelidir. Bunlar:

- ✓Bacak krampları
- ✓Akatizi
- ✓Pozisyonel rahatsızlık
- ✓Ağrılı bacaklar ve hareket eden parmaklar sendromu
- ✓Streotipik bacak sallama
- ✓Hipnagojik ayak tremoru
- ✓Periferik nöropati
- ✓Radikülopati
- ✓Artritik, musküler veya vasküler hastalıklar
- ✓Anksiyete bozuklukları.

Bu hastalıkların hiçbirisinde, HBS/WEH tanı kriterlerinin tümü birliktelik göstermez. Bununla birlikte başta periferik nöropati ve anksiyete bozukluğu olmak üzere tüm bu hastalıkların HBS/WEH-'e eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Çocuklarda HBS/WEH, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve büyüme ağrıları ile karışabilir. Özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ayırıcı tanısını yapmak güç olabilir ve yanlış pozitif veya negatif tanıya yol açabilir. Meta-analiz çalışmalarında HBS/WEH ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun sıklıkla birlikteliği gösterilmiştir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığı %13-25 iken, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların üçte birinde HBS/WEH ve %26-64 oranında da uykuda patolojik düzeyde periyodik bacak hareketleri saptanmıştır (Picchietti ve ark., 2007).

Tanı

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının tanısı, klinik tanı kriterine dayanarak konulur (AASM, 2014). Tanı koymada destekleyici tanı kriterleri ve eşlik eden özellikler çok yardımcıdır. Aktigrafi tarama işlemi olarak kullanılabilir. Polisomnografi rutin olarak gerekli olmamakla birlikte, tanı koymanın mevcut kriterler ve özellikler ile mümkün olmadığı durumlarda, yukarıda anlatılmış olan ÖHT yapılabilir.

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, fizik ve nörolojik muayene normaldir. Buna karşın hastalığın patofizyolojisinde rol alan demir metabolizması bozukluğu nedeniyle tüm hastalarda serum ferritin değerleri araştırılmalıdır. Serum ferritin değerinin 75 µg/ml'den düşük olması durumunda eşlik eden aneminin olması şartı aranmaksızın demir replasman tedavisi uygulanır. Serum ferritin değeri, ilaç tedavisinde dozaj ve pozolojiyi önemli ölçüde etkiler. Seçilmiş hastalarda, B12 vitamini, D vitamini, magnezyum ve folik asit değerlerinin de bilinmesi tedaviye cevap açısından önem arz eder.

Tedavi

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı tedavisi çok dikkat ve düzenli izlem gerektirir. Tedaviye başlama kararı, hastalığın, uyku ve günlük aktiviteleri etkilemesine göre alınır. Tedaviyi izlemde, remisyon dönemlerinin olabileceği akılda tutulmalı, hastanın tedavi öncesi klinik özelliklerine göre, serum ferritin değerinin normal olması durumunda ilaç azaltma ve/veya kesme düşünülmelidir.

Tedavi öncesinde, semptomları arttıran, kafein, alkol ve uyaranların, akşam saatlerinde kullanılan, antidepresan, antipsikotik ve dopamin engelleyici ilaçların sorgulanması ve bunların akşam saatlerinde alımı sonlandırılmalıdır. Eşlik eden diğer uyku hastalıkları veya diğer medikal hastalıkların varlığı tedavide kullanılacak ilaç seçiminde önemlidir.

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının son tedavi rehberi 2018'de yayınlanmıştır (Winkelmann ve ark., 2018).

Serum ferritin <75 µg/ml ise, ana tedaviye ek olarak demir tedavisi başlanır. Oral demir tedavisinde, 100-200 mg elementer demir içeren, demir sülfat, demir fumarat veya demir glukonat önerilmektedir. Hasta, oral demiri, yan etkileri nedeniyle tolere edemez ise veya on iki haftalık oral demir tedavisi ile klinik düzelme sağlanamaz ise intravenöz demir tedavisine geçilir. Demir emilim bozukluğuna yolaçan gastointestinal bir hastalığın varlığında, başlangıçtan itibaren intravenöz demir tedavisi uygulanır. İntravenöz demir tedavisinde, anaflaksi riski en düşük olan, demir karboksimaltoz (2 doz/hafta) veya demir sükroz (5 doz/2 hafta) önerilmektedir. Amaç, serum ferritin seviyesini, 75 µg/ml'ın üstüne çıkartmaktır. Bu seviye elde edildiğinde, ana tedavide doz azaltımı veya gerekirse tedaviyi sonlandırma yapılabilir. Serum ferritin değerleri, demir tedavisi sırasında üç ay aralıklarla izlenmelidir (Winkelmann ve ark., 2018).

Hem idiopatik hem de semptomatik HBS/WEH'in, ana tedavisinde, dopamin agonistleri ve alfa 2 delta (α2δ) ligandları kullanılır. Her iki sınıf ilaçta da, tedaviye, semptomların başlama zamanına göre en düşük dozda başlanır ve doz titrasyonu yapılarak etkili doza ulaşılır. Tedavi yanıtı altı aylık aralıklarla izlenir ve semptomların ortadan kalkması ve serum ferritin düzeyinin 75 µg/ml'ın üstünde olması durumunda, hastanın remisyon dönemine girmiş olabileceği öngörülerek tedaviyi azaltma ve sonlandırma denemesi yapılır (Winkelmann ve ark., 2018).

Dopamin agonistlerinden, pramipeksol 0,125-0,750 mg doz aralığında, ropinirol 0,25-4 mg doz aralığında ve deri üstüne yapıştırılan yama (patch) formunda kullanılan rotigotin ise 1-3 mg doz aralığında verilir. Dopamin agonistleri, şiddetli HBS/WEH hastalarında ve obezite, komorbid depresyon, düşme riski, kognitif bozukluk ile birliktelik durumlarında birinci seçenek tedavidir (Winkelmann ve ark., 2018).

Alfa 2 delta ligandlarından gabapentin, 300-2400 mg doz aralığında (>65 yaş için başlangıç dozu 100 mg), gabapentin enakarbil 600-1200 mg doz aralığında (>65 yaş için başlangıç dozu 300 mg) ve pregabalin 75-450 mg doz aralığında (>65 yaş için başlangıç dozu 50 mg) kullanılır. Alfa 2 delta ligandları, HBS/WEH'-den bağımsız olarak, insomni, anksiyete, ağrı yakınmaları olan veya öncesinde dopamin disregülasyon sendromu hikâyesi olan hastalarda birinci seçenek tedavidir (Winkelmann ve ark., 2018).

Opioidler, dirençli HBS/WEH veya dopaminerjik tedavi ile komplikasyon geliştiren hastalarda kullanılır. Bağımlılık etkileri nedeniyle bir aydan daha uzun süreli kullanımları önerilmemektedir. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavide etkinliği kanıtlanmış olan opioid, uzun salınımlı oksikodon/naloksan olup, önerilen doz aralığı 5 mg oksikodon / 2,5 mg naloksan - 40 mg oksikodon / 20 mg naloksandır. Ayrıca, propoksifen, metadon, kodein, morfin de kullanılabilinir. Klonazepam, özellikle periyodik ekstremite hareket bozukluğunun eşlik ettiği ve ana tedaviye komplikasyon geliştiren hastalarda kısa süreli olarak kullanılabilir (Winkelmann ve ark., 2018).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının farmakolojik olmayan tedavilerinde, plaseboya göre anlamlı etkisi gösterilmiş olanlar, bacak veya ayağa uygulanan kompresyon cihazları, tekrarlayıcı transkraniyal magnetik uyarım ve hareket tedavisidir. Bunun yanısıra, transkraniyal direkt akım uyarımı, akupunktur, kızılötesi ışık tedavisi, vibrasyon cihazları, subtalamik çekirdek veya bilateral internal globus pallidusun derin beyin uyarı-

mının etkili olduğunu gösteren vaka bildirimleri mevcuttur (Harrison ve ark., 2019).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının, dopaminerjik ilaçlarla tedavisinde, zaman içinde bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar, tolerans, dopamin disregülasyon sendromu, *'rebound'* ve ogmentasyondur.

Tolerans, ilacın etkinliğinin ortadan kalkması olarak tanımlanır. Levodopa ve kısa etkili dopamin agonistleri ile uzun süreli tedavinin komplikasyonudur. Bu durumda, serum ferritin <75 µg/mL ise oral demir replasmanı ile birlikte, mevcut tedavinin en fazla kabul edilen doza kadar yükseltilmesi veya tercihen düşük dozda farklı sınıf ilaca geçilerek doz titrasyon yapılması önerilir (Winkelmann ve ark., 2018).

Dopamin disregülasyon sendromu, dürtü kontrol bozukluğu olarak da tanımlanır. Kompulsif yeme, patolojik kumar oynama veya hiperseksüelite şeklinde ortaya çıkabilir. Bu durumda dopaminerjik tedaviye son verilerek farklı grup ilaca geçilir (Winkelmann ve ark., 2018).

'Rebound', ilacın etki süresinin kısalmasına bağlı olarak, semptomların tedavi öncesine göre daha erken saatlerde ortaya çıkması olarak tanımlanır. İlacın yarılanma ömrü veya doz tekrarına bağlıdır. Bu durumda, uzun etkili dopamin agonistlerine geçilir veya α2δ ligandlar ile kombinasyon tedavisi yapılır (Winkelmann ve ark., 2018).

Altı ay ve daha uzun süreli ve yüksek dozda dopaminerjik tedavi uygulanımındaki en önemli komplikasyon ogmentasyondur. Semptomların daha erken saatlere kayması, semptom latansının kısalması, semptomların daha şiddetli olması, tedavinin etki başlama süresinin uzaması ve semptomların kol, gövde veya karın gibi diğer vücut bölgelerine yayılması ile şekillenir. Ogmentasyon tanısında Max Planck Enstitüsü kriterleri veya Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) kriterleri kullanılır (Allen ve ark., 2003; García-Borreguero ve ark., 2007).

Max Planck Enstitüsü kriterleri, 2007

A. Aşağıdakilerin tümü:

1- Semptom artışının en az bir hafta ve minimum beş gün süreli olması

2- Semptom artışının medikal durum, yaşam şekli değişikliği veya hastalığın progresyonu ile açıklanamaması

3. Önceden tedaviye (+) yanıt

+ B veya C

B. Semptomlarda doz artışı ile kötüleşme, doz azaltımı ile düzelme

C.

1- Semptomların en az dört saat önce ortaya çıkması

veya

2- Semptomların en az 2-4 saat önce ortaya çıkması ile birlikte

- a- semptom latansının kısalması veya
- b- diğer vücut bölgelerine yayılması.

Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri, 2003

1- Semptomların tedavi öncesine göre en az iki saat önce ortaya çıkması

VEYA

2-Aşağıdakilerden en az 2'si:

- Semptomlarda doz artışı ile kötüleşme, doz azaltımı ile düzelme
- Semptom latansının kısalması
- Vücudun diğer bölgelerine yayılması
- Tedaviye cevap süresinin kısalması
- Uyanıklıkta periyodik ekstremite hareketlerinin ortaya çıkması veya artması

VE (A+B)

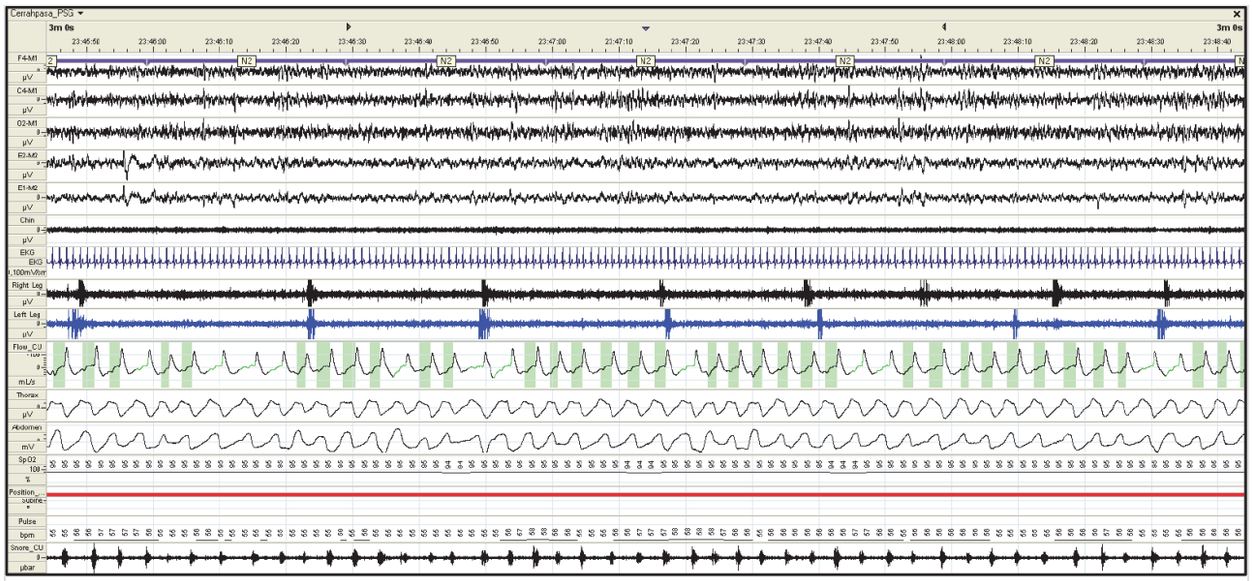
A- En az bir hafta ve minimum beş gün olması

B- Diğer medikal, psikiyatrik, davranışsal veya farmakolojik nedenlerin dışlanması.

Ogmentasyon ortaya çıkması halinde, öncelikle serum ferritin değeri kontrol edilir ve 75 µg/ml'ın üzerine çıkıncaya kadar demir tedavisi uygulanır. Dopaminerjik tedavinin en önemli komplikasyonu olduğundan, amaç dopaminerjik tedaviyi mümkün olduğunca çabuk sonlandırmaktır. Ancak dopaminerjik tedavinin ani kesilmesi, semptomların tolere edilemeyecek düzeyde şiddetli olmasına neden olacağından, mevcut kısa etkili dopaminerjik tedaviyi iki doza bölerek, ilk dozun ikinci dozdan daha yüksek olması kaydıyla ve ilk dozun daha erken saatde verilmesi ve buna opioiderjik tedavinin eklenmesi önerilmektedir. Bunun yanısıra, uzun etkili dopamine agonistlerine geçmek veya α2δ ligandlarına geçmek veya uzun etkili dopamine agonistleri ile α2δligandları kombinasyonu yapmak da diğer seçenekler arasında yer alır (Winkelmann ve ark., 2018).

PERİYODİK EKSTREMİTE HAREKET BOZUKLUĞU

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB), uykuda ortaya çıkan, özellikle alt ekstremitelerde, daha nadiren üst ekstremitelerde, periyodik, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler ile karakterize bir hastalıktır (Şekil 2). Hareketler, ayak parmaklarının dorsifleksiyonu, ayak bileği dorsifleksiyonu ve/veya diz, bazen de kalça ekleminde kısmi fleksiyon ile şekillenir. İlk kez Symonds tarafından "noktürnal miyoklonus" adıyla tanımlanmış, ilk PSG kaydı ise Lugaresi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Symonds, 1953; Lugaresi ve ark., 1972). Uykuda periyodik bacak hareketleri skorlamasında yıllarca Coleman kriterleri kullanılmış olup, 2007 yılından beri, skorlama kriterleri, her yıl yenilenen, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kriterlerine göre yapılmaktadır (Coleman ve ark., 1983; Berry ve ark., 2020). Periyodik ekstremite hareketleri uyku esnasında sıklıkla kortikal ve/veya otonom uyanıklık reaksiyonlarına yol açsa da, hastalık olarak tanımlanabilmesi için, uykuyu sürdürmede zorluk, yorgun uyanma veya gün içinde uykululuk gibi yakınmalara veya mental, fiziksel, sosyal, iş, okul, davranışsal ve diğer fonksiyonel alanlarda etkilenmeye yol açması gerekmektedir. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu tanısının konulabilmesi için, uykuda ekstremite hareketlerine neden olabilecek altta yatan diğer tüm nedenlerin dışlanması şarttır.



Şekil 2. Üç dakikalık süreyi kapsayan epokta, hastanın her iki bacağında sekiz kez tekrarlayan, periyodik özellik gösteren periyodik bacak hareketleri.

Son yıllarda, uykuda artmış sempatik aktiviteye yol açması sebebiyle, özellikle hipertansiyon olmak üzere diyabet ve metabolik sendrom ile sıklıkla birlikteliğine dikkat çekilmektedir (Haba-Rubio ve ark., 2018).

Epidemiyoloji

Periyodik ekstremite hareket bozukluğunun, erişkin nüfusta prevalansı %4-11 olarak bildirilmektedir (Hornyak ve ark., 2006). Çocukluk ve ergenlik döneminde nadir görülür. Uyku bozuklukları birimine sevk edilen çocuklarda yapılan PSG kayıtlarında, %5 hastada periyodik hareket indeksi 5 ve üzerinde bulunmuş, ancak klinik bulguların eşlik etmesi yani hastalık olarak prevalansı %0,3-1,5 olarak bildirilmiştir (Marcus ve ark., 2014).

Çocuklarda PEHB, sıklıkla, pediyatrik HBS/WEH, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nöropsikiyatrik hastalıklar, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, antidepresan, antipsikotik veya nöbet önleyici ilaç kullanımına eşlik eder (Delrosso ve ark., 2020). Periyodik ekstremite hareket bozukluğu, çocuklarda genellikle çok hareketli ve huzursuz uyuma, terleme veya sabah bacak ağrısıyla uyanma yakınmalarına yol açar.

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu prevalansı, yaşla birlikte artar. Artmış periyodik hareket indeksinin uyku şikâyetleri olan ileri yaştaki hastaların %80'den fazlasında görüldüğü unutulmamalıdır.

Klinik Özellikler

Öznel (sübjektif) uyku şikâyetleri ile PEHB arasındaki ilişki çelişkilidir. Uykuda periyodik ekstremite hareketleri, gece içi sık uyanma, sabah erken uyanma, kötü uyku kalitesi, gündüz yorgunluk ve uykululuk gibi birçok uyku ve uyanıklık şikâyetleriyle birliktelik gösterebilir. Uykusuzluk şikâyeti olan hastaların %13,3'ünde, aşırı uykululuk şikâyeti olan hastaların ise %6,9'unda PEHB'nin varlığı saptanmıştır.

Periyodik ekstremite hareketlerine, çoğunlukla kortikal ve otonom uyanıklıklar eşlik eder. Dinlendirici olmayan uyku şikâyetinin, kortikal uyanıklıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uykusuzluk şikâyeti, uyku başlangıcından sonra artmış uyanıklık süresi, artmış uyanıklık sayısı, artmış hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uykusu NREM-1 süresi ve azalmış uyku etkinliği ile ilişkilidir. Hareketlerin sıklığı, süresi ve kortikal uyanıklıklarla birlikteliği, NREM-1 ve 2 uyku evrelerinde, REM uykusuna göre daha fazladır. Gerek uykunun içyapısının bozulması ve gerekse periyodik hareketlere eşlik eden otonom uyanıklık reaksiyonları, kalp atım hızı değişiklikleri ve sempatik aktivite artışı, kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Periyodik ekstremite hareket bozukluğunun, koroner arter hastalık riskini 1,5 kat, kardiyovasküler hastalık riskini ise 1,2 kat arttırdığı gösterilmiştir (Huang ve ark., 2019). Diğer yandan, uykuda periyodik hareket indeksi, uyanıklık reaksiyonuyla ilişkili periyodik hareket indeksi, hareketler arası süre ve farklı uyku parametreleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır (Karadeniz ve ark., 2000a).

Patofizyoji

Patofizyolojisinde HBS/WEH'e benzer şekilde dopaminerjik sistem etkilenimi söz konusudur. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olanların %90'ında, patolojik düzeyde uykuda periyodik ekstremite hareketleri saptanır. Ailesel HBS/WEH tanısı alan hastaların ailelerinde, HBS/WEH olmayan ancak PEHB tanısı alan bireyler tanımlanmıştır. Geniş genom ilişkilendirme çalışmalarında, HBS/WEH için tanımlanan polimorfizmlerden *BTBD9* ve *MEIS1* polimorfizmlerinin PEHB için de yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (Winkelmann ve ark., 2007). Bu bulgular, HBS/WEH ve PEHB'nun benzer patofizyolojik mekanizmalardan türeyen bir hastalık spektrumunun parçaları olduğunu desteklemektedir. Buna karşın, HBS/WEH'den farklı olarak, uykuda ortaya çıkması, periyodik özelliğe sahip olması ve siklik alternan patern (SAP) gibi beyin sapı kökenli ritimler ile birliktelik göstermesi, PEHB'nin kendine özgü farklı bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Uykuda ortaya çıkan periyodik ekstremite hareketlerinin, kortikal kökenli olmadığı elektroensefalografiye (EEG) yönelik geri-averajlama çalışmaları ile gösterilmiştir. Ekstremite hareketleri ile uyanıklık reaksiyonlarının ilişkisine bakıldığında ise, uyanıklık reaksiyonlarının sadece ekstremite hareketlerinin sonrasında değil, hareket öncesi ve sırasında da varolduğu gösterilmiştir (Karadeniz ve ark., 2000b). Ekstremite hareketleri ile kalp hızı ve kan basıncı gibi otonom değişikliklerin ilişkisi incelendiğinde ise, otonom değişikliklerinin bacak hareketleri öncesinde ortaya çıktığı görülmüştür (Sforza ve ark., 2002). Bu bulgular, hareketlerin, kardiyak ve EEG aktivasyonu için tetikleyici faktör olmadığını, aksine

hem EEG hem de otonom fonksiyonları düzenleyen santral osilatuar bir mekanizma tarafından yönetildiğini göstermektedir.

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının patofizyolojisinde tanımlanan diensefalik A11 nöronları, PEHB'nin patofizyolojisinde de benzer şekilde rol oynar. Diensefalik A11 alanından arka boynuz hücrelerine inen engelleyici dopaminerjik yolakların etkilenmesi, arka köke iletilen duysal verilerin entegrasyonunda disinhibisyona yol açar. Diensefalo-spinal fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanan bu durumda, omurilikteki somatoduysal yolaklarda ve kaslarda aktivasyon artışı meydana gelir. Periyodik ekstremite hareketlerinin, spinal motor merkezler üzerindeki diensefalik kontrolünün bozulmasına bağlı olarak, omurilikteki aktivite artışı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, bozulmuş santral somato-duysal işlemleme sonucunda omurilik seviyesinde spinal sensorimotor entegrasyonun etkilenmesi söz konusu iken, PEHB'de, diensefalo-dopaminerjik sistemden iletilen supraspinal inhibisyon etkisinin azalması söz konusudur (Ondo ve ark., 2000). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığında, kortikal aktivasyon ya da inhibisyon kaybı, TMU çalışmalarında kortikal sessiz dönemde azalmanın gösterilmesi ile ortaya konmuş ancak PEHB'de kortikal sessiz dönemde bir patoloji saptanmamıştır. Bu bulgu, HBS/WEH'de rol oynayan engelleyici yolaklar ile PEHB'deki ekstremite hareketlerine yol açan engelleyici yolakların farklı olabileceği görüşünü ortaya çıkartmıştır (Nardone ve ark., 2013)**.**

Sistemik ve pulmoner arter basıncı, solunum, ventrikül içi basınç, kalp atım hızı ve pupilla çapı gibi birçok fizyolojik aktivite, PEHB'deki ektremite hareketlerinin ritmi ile benzer şekilde, 20-40 saniye aralıklarla değişim gösteren bir patern gösterir. Benzer şekilde, beyin sapından kaynaklanan SAP'ın periyodik ektremite hareketleri ile birliktelik gösterdiği, periyodik ekstremite hareketlerinin çok büyük oranda SAP ritminin aktif A fazında ortaya çıktığı gösterilmiştir (Parrino ve ark., 1996). Bu bulgular, uykuda periyodik ektremite hareketlerinin beyin sapı seviyesinde yerleşen ve retiküler aktive edici sistem üzerinde uyarılabilirlik artışı ile birlikte ritmik değişikliklere neden olan bir ritim tarafından ortaya çıkarıldığına işaret eder (Oakson ve ark., 2004). Nitekim fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında, HBS/WEH'de anormal duymun giderilmesi için yapılan istemli hareketler sırasında izlenen aktivasyona benzer şekilde, periyodik ekstremite hareketleri sırasında da kırmızı çekirdek ve beyin sapı retiküler aktive edici sistemde aktivasyon artışı saptanmış, beyin sapının PEHB'yi ortaya çıkmasından sorumlu bölge olabileceği hipotezi desteklenmiştir (Liu ve ark., 2015).

Periyodik ekstremite hareket bozukluğunun patofizyolojisinde, omuriliğin de önemli rolü olduğu kabul edilir. Omurilik tam kesilerinden sonra, multipl skleroz, sirengomiyeli veya miyelopati gibi spinal lezyonların varlığında ya da spinal anestezi sonrasında ortaya çıkan PEHB olguları bildirilmiştir (Lee ve ark., 1996). Hareketlerin spinal merkezinin, kas rekrütman paterni göz önüne alındığında, L3 ile S1 arasındaki segmentlerde yer aldığı ve internal ve/veya eksternal bir uyarana yanıt olarak ortaya çıkan spinal fleksör refleks olduğu öne sürülmüştür. Hareketlerin fenomenolojisinin, ekstansör plantar yanıt ya da üçlü fleksiyon yanıtı olarak bilinen Babinski cevabına benzemesi de bu görüşü desteklemektedir. Uyku esnasındaki bazı pozisyonlar ve yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan osteoartritik dejenerasyonlar, omurilik ve sinir köklerinde iritasyona yol açarak bu refleksi başlatabilir. Bununla birlikte, periyodik ektremite hareketlerinin sempatik hiperaktivasyon ile birliktelik göstermesi, sempatik pregangliyonik nöronların yerleştiği torako-lomber bölgeyi de içine alan daha geniş bir alanın aktivasyonuna işaret etmektedir (Provini ve ark., 2001).

Omurilikte uyarılabilirlik artışı, PEHB patofizyolojisinde öne sürülen bir diğer hipotezdir. Supraspinal inhibitör yolakların, uykuda fizyolojik baskılanmasının, PEHB'de paradoksal olarak artışı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Medial plantar sinirin elektriksel olarak uyarımı ile elde edilen bilateral antagonist bacak ve baldır kaslarından yapılan EMG kayıtlamalarında, PEHB'de, omuriliğin uyarılabilirliğinin anlamlı düzeyde arttığı ve buna bağlı olarak uyku esnasında çoklu geç latanslı yanıtların ortaya çıktığı gösterilmiştir (Bara-Jimenez ve ark., 2000).

Günümüzde, patofizyolojide ortak görüş, PEHB'nin beyin sapı düzeyinde ortaya çıkan ve omuriliğin uyarılabilirliğinde artışa neden olan supraspinal bir ritmin parçası olduğu ve bunda diensefalo-dopaminerjik sistemde fonksiyon bozukluğu ile santral demir azlığının rol oynadığı şeklindedir.

Tanı

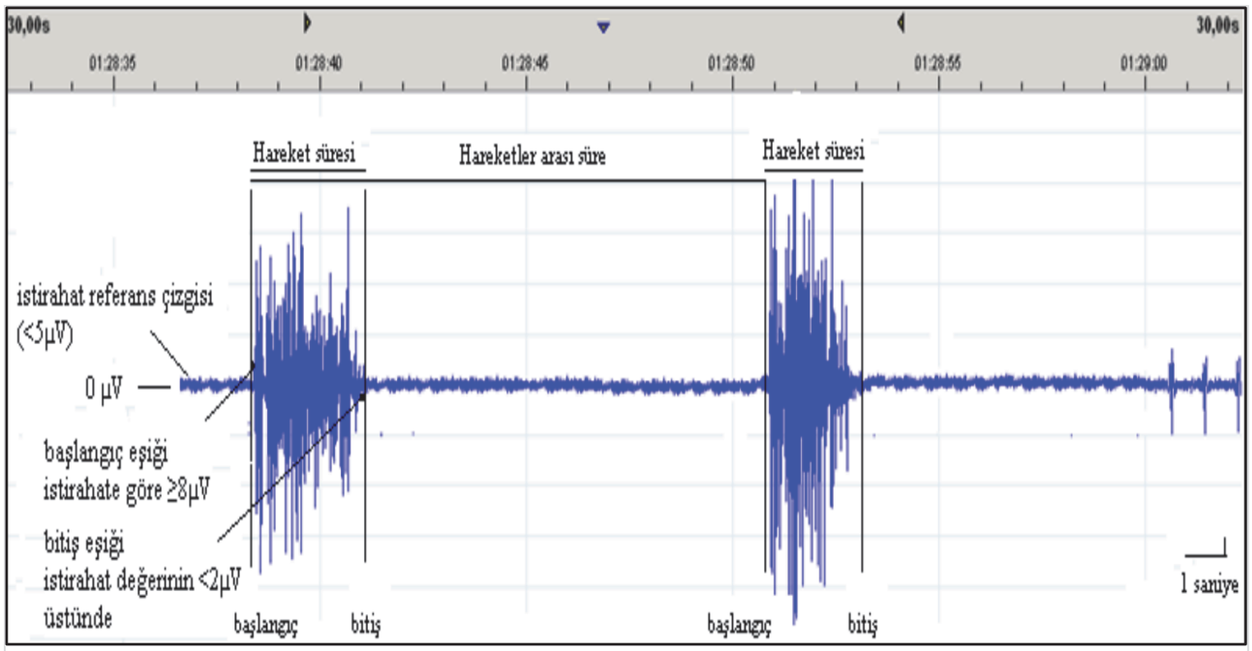
Periyodik ekstremite hareket bozukluğu tanısı, klinik ve polisomnografik tanı kriterleri birlikteliğiyle konulur (AASM, 2014; Berry ve ark., 2020) (Tablo 3) (Şekil 3).

Tablo 3. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-D kriterleri karşılanmalıdır:
A) Polisomnografide AASM kurallarına göre periyodik bacak hareketleri skorlanır

1. Hareketin başlangıç noktası yüzeysel ekstremite EMG kaydında amplitüdün en az 8 µV arttığı yer olarak kabul edilir
2. Hareketin bitiş noktası yüzeysel ekstremite EMG kaydında amplitüdün 2 µV ve altına düştüğü yer olarak kabul edilir
3. Her bir hareket en az 0,5 saniye ve en fazla 10 saniye sürmelidir
4. En az 4 veya daha fazla hareket olmalıdır
5. İki hareket arasındaki süre en az 5 saniye, en fazla 90 saniye olmalıdır

B) Uykuda periyodik bacak hareketlerinin indeksi çocuklarda saatte 5 ve üstü, yetişkinlerde ise saatte 15 ve üstü olmalıdır
C) Uykuda periyodik bacak hareketleri, uyku bozukluğuna veya mental, fiziksel, sosyal, mesleki, eğitimsel, davranışsal veya diğer işlevsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmalıdır
D) Uykuda periyodik bacak hareketleri ve hastanın öznel şikâyetleri başka bir eşlik eden uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk veya mental bir bozukluk ile daha iyi açıklanamamalıdır.



Şekil 3. Hareket başlangıç ve bitişinin gösterildiği iki periyodik hareket. Hareket süresi 0,5-10 saniye, hareketler arası süre 5-90 saniye kriterlerini karşılayan en az dört hareket, periyodik olarak skorlanır.

Hareketlerin, periyodik hareket olarak skorlanabilmesi için, hareketin süresi 0,5-10 saniye, birbirini izleyen hareketler arası süre 5-90 saniye ve birbirini izleyen hareket sayısı en az dört veya daha fazla olmalıdır. Hareketin başlangıcı yüzeysel ekstremite EMG kayıtlarında istirahat seviyesinden itibaren ≥8 mV artışın olduğu an, bitişi ise amplitüdünün 0,5 saniye süreli olarak istirahat seviyesinin <2 mV üzerinde seyretmesi olarak kabul edilir (Şekil 3). Bu kriterlere uyan hareketlerin, bir saatlik uykudaki sayısı, uykuda periyodik ekstremite hareket indeksi (UPEHİ) indeksi olarak adlandırılır.

Başka bir nedenle açıklanamayan uykusuzluk ve/veya aşırı uykululuk şikâyetleri olan hastalarda, UPEHİ çocuklarda 5 ve üzeri; erişkinlerde 15 ve üzeri ise PEHB tanısı konur. Klinik olarak, eşlik eden bir yakınma yok ise, UPEHİ patolojik de olsa, bir hastalık değil, polisomnografik bir bulgu olarak kabul edilir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda en önemli özellik, periyodik ekstremite hareketlerinin, başta anormal solunum olayları olmak üzere uykuda herhangi bir başka olay ile birliktelik göstermemesidir.

Tedavi

Periyodik ektremite hareket bozukluğunun tedavisinde, dopamin agonistleri ve α2δ ligandlarından pregabalin kullanılır. Serum ferritin <75 μg/ml'nin altında olması durumunda, oral demir replasmanı yapılmalı ve serum ferritin >75 μg/ml'nin üzerine çıkarılıncaya kadar üç aylık dönemler ile izlenmelidir.

Dopamin agonistlerinden, pramipeksol 0,125-0,750 mg doz aralığında, ropinirol 0,25-4 mg doz aralığında, α2δligandlarından pregabalin ise 75-450 mg doz aralığında önerilir (Winkelmann ve ark., 2018).

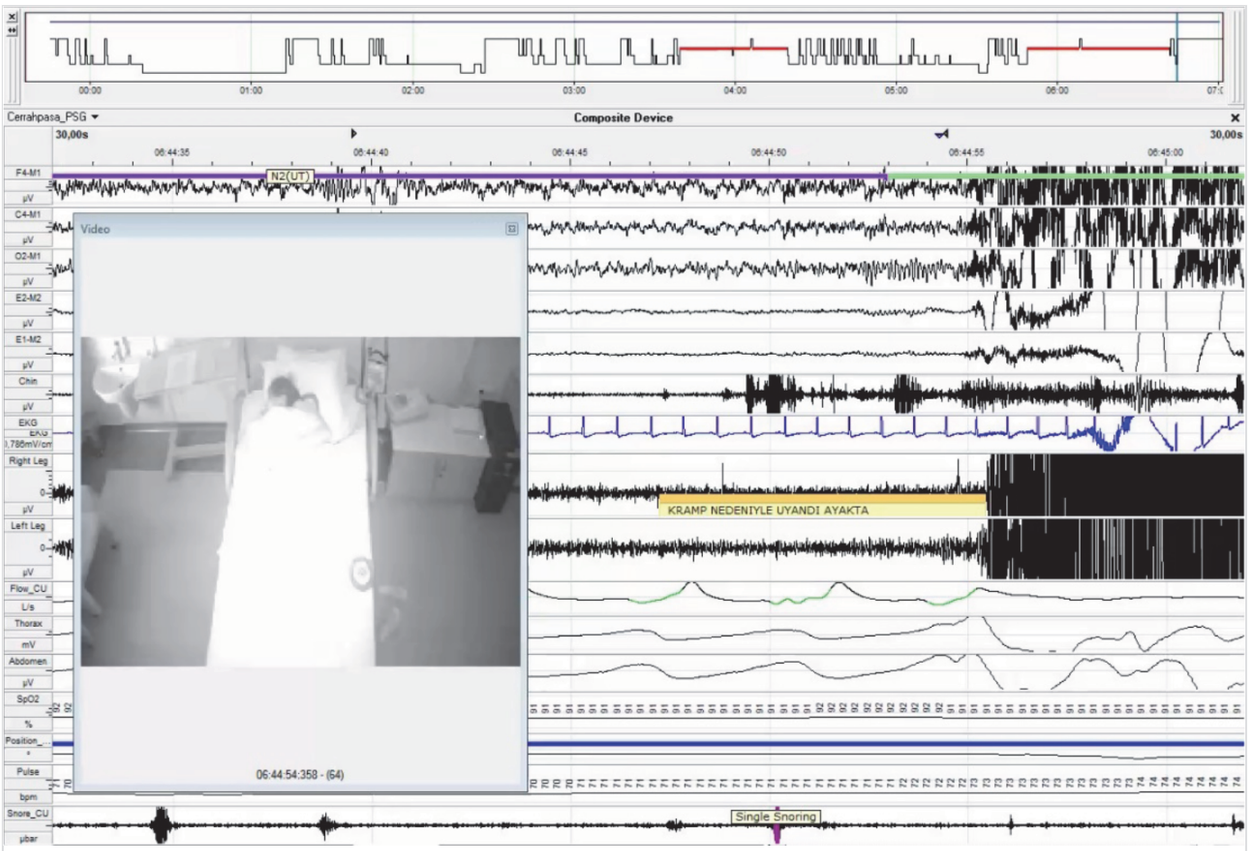
UYKU İLE İLİŞKİLİ BACAK KRAMPLARI

Uyku ile ilişkili bacak krampları, uyku sırasında bacak veya ayakta, ani ve şiddetli istemsiz kas kasılması ve etkilenen kasın zorlu pasif gerilmesi ile rahatlayan şiddetli ağrı ile şekillenir. Bacak krampları esnasında elde edilen yüzeysel EMG kayıtlamalarında yüksek frekanslı (300 Hz) kas kasılmaları izlenir (Şekil 4). Kastaki aşırı aktivasyona bağlı lokal iskemi ve metabolit birikimi şiddetli ağrının kaynağını oluşturur.

Uyku ile ilişkili bacak krampları idiopatik ya da diğer tıbbi durumlara ikincil olarak ortaya çıkabilir. Bilinen ailesel bir formu bulunmamaktadır. Yatkınlık oluşturan faktörler arasında diyabet, amyotrofik lateral skleroz, miyelopati, omuriliği etkileyen patolojiler, periferik nöropati, periferik vasküler hastalıklar, elektrolit dengesizliği ve metabolik hastalıklar yer alır. Sıklıkla eşlik ettiği hastalıklar, konjenital miyotoni, katı kişi (stiff person) sendromu, miyokimi, McArdle hastalığı, hipoparatiroidi, tetanus, kurşun zehirlenmesi ve Parkinson hastalığıdır. Gebelikte, %25-40 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmiş, doğum sonrası ise çoğunlukla kendiliğinden ortadan kalktığı görülmüştür. Oral kontraseptifler, intravenöz demir tedavisi, diüretikler, uzun etkili beta-agonistleri, klofibrat ve statinler gibi bazı ilaçların da bacak kramplarını tetikleyebileceği bilinmelidir (Leung ve ark., 1999).

Epidemiyoloji

Uyku ile ilişkili bacak kramplarının prevalansı sağlıklı erişkinlerde %50-60, çocukluk çağında %7'dir. Kadınlarda biraz daha sık görülmekte olup, görülme sıklığı yaşla paralel olarak artar. Hastaların %20'sinden fazlasında, semptomlar tedaviye ihtiyaç duyacak düzeyde şiddetlidir (Abdulla ve ark., 1999; Leung ve ark., 1999).



Şekil 4. Uykuda ortaya çıkan sağ bacakta kramp aktivitesi. NREM-2 uyku evresinde ağrı hissi ile hastayı uyandıran, sağ anterior tibial kasında ortaya çıkan ve diğer tüm PSG kanallarına yansıyan, süregen tonik aktivite.

Klinik Özellikler

Uyku ile ilişkili bacak krampları, uyku sırasında aniden ortaya çıkan ve hastayı uyandıran, özellikle baldır kasında, genellikle tek taraflı ani bir kasılma ve şiddetli ağrı ile karakterizedir. Genellikle kısa sürelidir. Otuz dakikadan kısa ve uzun olmak üzere iki farklı formu tanımlanmışsa da, bunun klinik ya da patofizyolojik anlamı bilinmemektedir. Hastaların %99'unda tek taraflı olup, %20 hastada aynı taraflı ayak etkilenimi de söz konusudur. Kramplar ayağın ekstrem plantar fleksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Sıklığı değişken olup, haftada 1-2'den, yılda 3-4'e kadar değişir. Nadiren aynı tipte kramplar gün içinde de ortaya çıkabilir (Leung ve ark., 1999).

Patofizyoloji

Patofizyolojisinde, kalsiyum metabolizmasında, bir bozukluk sonucu, kas zarı uyarılabilirliğinin özellikle gece uykuda artması sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir (Cutler, 1984).

Anatomik lokalizasyona yönelik yapılan çalışmaların çoğu, omurilikten kaynaklandığını desteklemektedir. Kramp esnasındaki yüzeysel EMG kayıtlarında, farklı motor ünitlerinde eş zamanlı deşarjlar kaydedilmiş, karşı taraftaki ekstremitede homolog kasın istemli olarak kasılması ile kramp aktivitesinin arttığı ve yine karşı taraftaki ekstremitede antagonist kasın istemli olarak kasılması ile kramp aktivitesinin azaldığı izlenmiştir. Motor ünit aktivitesini kaydeden çok sayıdaki çalışma da, kramp esnasındaki motor ünit potansiyellerinin şekillerinin, istemli kasılma esnasında izlenen ile aynı olduğu ancak ateşleme hızı değişkenliğinin kramp aktivitesinde çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Spinal refleks çalışmaları da, omuriliğin kas krampları patofizyolojisindeki rolünü direkt olarak ortaya koymuştur. Transkutan sinir uyarımı ile aferent sinyallerin spinal nöral aktiviteyi etkileyerek kramp aktivitesini engellemesi de bu hipotezi desteklemiştir. Bir kas krampı esnasındaki aksiyon potansiyellerinin motor nöron gövdesinden kaynakladığı ve bu durumun da muhtemelen kas iğciklerinden (Ia) kaynaklanan aktive edici uyarılar ile Golgi tendon cisimciğinden kaynaklanan engelleyici uyarılar arasındaki dengenin bozulması ile birliktelik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Günümüzde kabul edilen görüşe göre, aferent nöronlar ile motor nöronlar arasında, pozitif geri bildirim yoluyla iletilen presinaptik girdilerdeki artış ya da henüz ispatlanmayı bekleyen GABAerjik ara nöronların fonksiyon bozukluğu sonucunda, omurilik ön boynuzunda motor nöronlarda artmış bir uyarılabilirlik hali, kramp aktivitesini ortaya çıkartmaktadır.

Kas krampları periferik mekanizmalar ile de ortaya çıkabilir. Periferik sinir blokajında, duysal reseptörlerin aferent verileri omuriliğe, motor nöron havuzundan gelen eferent sinyaller de kasa ulaşamaz. Bu koşullar altındaki bir periferik sinirin distaline tekrarlayıcı sinir uyarımı verildiğinde, kramp aktivitesinin ortaya çıktığı ve böylelikle spinal/supraspinal etkilenme olmaksızın da kas kramplarının ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Burada kramp aktivitesinden sorumlu anatomik bölgenin kas içerisindeki sinir uçları olabileceği öne sürülmüştür (Giuriatoa ve ark., 2018).

Kas yorgunluğunun da, kas kramplarına neden olabileceği öne sürülmüştür. Yorgun bir kasta nöromusküler kontrolün bozulduğu, kas iğciği aktivitesinin arttığı, Golgi tendon organ aktivitesinin azaldığı ve bunun sonucunda motor nöron aktivitesinde tonik bir artış ile birlikte kas kramplarının meydana geldiği düşünülmektedir (Jansen ve ark., 1999).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanısında, kladikasyo gibi periferik vasküler hastalık, osteoartrit, miyozit, miyalji ve periferik nöropati düşünülmelidir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olan hastalar, bazen duysal komponenti, kramp şeklinde tanımlayabilir.

Tanı

Uyku ile ilişkili bacak kramplarının tanısı klinik özelliklerine dayanılarak konulur. Tanı için PSG gerekmez. Tanı kriterleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Uyku ile ilişkili bacak krampları tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-C kriterleri karşılanmalıdır:
A) Bacakta veya ayakta ağrılı bir his ile birlikte, kuvvetli kas kasılmasını gösteren istemsiz, ani kas sertliği veya gerginlik olur
B) Ağrılı kas kasılmaları istirahatte ortaya çıkar, uyku veya uyanıklıkta olabilir
C) Ağrı, etkilenen kasların kuvvetlice gerilmesi ile kasılmayı gevşeterek ortadan kalkar.

Tedavi

Kramp sırasında ektremiteyi ters yönde pasif germe ve masaj atağın bitmesini çabuklaştırabilir. Özellikle, kuvvetli ayak dorsifleksiyonu veya baldır kasının gerilmesi önerilmektedir. Kininin oldukça etkili olduğu bilinmekle birlikte, oküler toksisite, hepatik yetmezlik ve trombositopeni yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Sık tekrarlayan kramplarda, karbamazepin, karisoprodol, diltizem, gabapentin, orfenadrin, verapamil, B12 vitamini, E vitamini, magnezyum, difenhidramin ve prokainamidin etkili olduğunu bildiren vaka bildirimleri vardır (Katzberg ve ark., 2010).

UYKU İLE İLİŞKİLİ BRUKSİZM

Uyku ile ilişkili bruksizm, uykuda dişlerin birbirine sürtünmesi veya artmış oranda çene sıkma ile karakterize bir uykuda hareket bozukluğudur. Çeneyi kapatan kaslarda fazik veya tonik olarak ortaya çıkan artmış kas aktivitesi olarak tanımlanmaktadır.

Bruksizm idiopatik olabileceği gibi medikal hastalıklara, uyku hastalıklarına ikincil veya iyatrojenik olarak da ortaya çıkabilir. İdiopatik bruksizm ailesel olma eğilimi gösterir ve hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü mevcuttur. Bruksizm, HBS/WEH, PEHB, obstrüktif uyku apne sendromu ve REM uykusu davranış bozukluğu gibi birincil uyku bozukluklarına sıklıkla eşlik eder. Bu hastalıklarda, uykuda ortaya çıkan anormal solunum olayları veya ekstremite hareketlerine ikincil gelişen biyoelektriksel uyanıklıklar, bruksizm epizotları ile birliktelik gösterebilir. Bu durumlarda, birincil uyku bozukluğunun tedavisi bruksizmin de ortadan kalkmasını sağlayacaktır. Gilles de la Tourette sendromu, oromandibuler distoni, hemifasiyal spazm, Huntington hastalığı, tardif diskinezi ve Parkinson hastalığı gibi hareket bozuklukları, demans, koma gibi diğer nörolojik hastalıklar da bruksizmin sıklıkla eşlik ettiği hastalıklar olarak bildirilmiştir. İkincil formda, çocuk yaş grubunda serebral felç veya mental gerilik en sık nedenlerdir. Bruksizm, antidopaminerjik ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, alkol, kafein, sigara, kokain ve amfetamin kullanımına ikincil olarak da gelişebilir (Kato ve Lavigne, 2010).

Epidemiyoloji

Erişkin nüfusta yapılan prevalans çalışmaları %8-15 gibi bir oranı göstermektedir. Her iki cinsiyette de eşit oranda görülür. Yaşlanma ile prevalansı azalır. Geriatrik nüfusta %3 oranında görülmektedir (Manfredini ve ark., 2013).

Çocuklarda, erişkinlerden daha sık görülür. Çocuklukta genel prevalansı %5,9-49,6 olarak bildirilmiştir (Machado ve ark., 2014).

Bruksizm, gündüz uyanıklıkta ortaya çıkan diş sıkmadan ayırdedilmelidir. Bu durum, daha sıklıkla kadınlarda görülen ve toplumdaki prevalansı %20 olarak bildirilen başka bir bozukluktur. Genellikle emosyonel bir faktöre ikincil olarak gelişir. Bruksizm ise uyku ile ilişkili istemsiz bir hareket bozukluğudur.

Klinik özellikler

Bruksizmin en önemli klinik özellikleri, sabah temporo-mandibuler eklemde ağrı, dişlerde hassasiyet ve zaman içinde gelişen dişlerde ve temporo-mandibuler eklemde şekil bozukluğudur. Bruksizm hastalarında sabah uyanıklıkta ortaya çkan temporal başağrısı dikkat çeken önemli bir diğer semptomdur. Hasta bazen kendi diş gıcırdatması ile uyandığını söyleyebilir. Uykuda diş gıcırdatma sesi, hastayı gece gözleyen veya hasta ile uyuyan kişiler tarafından sıklıkla bildirilir. Maseter kas hipertrofisi, dil kenarlarında ısırma izleri tanıyı destekleyen fizik bulgulardır (Beddis ve ark., 2018).

Patofizyoloji

İdiopatik bruksizmin patofizyolojisi çok faktörlü olup, bu faktörler genetik yatkınlık, uyanıklık reaksiyonları ve uyku homeostazisi (korteks ve beyin sapı retiküler formasyonu), nörokimyasal aktiviteler (bazal gangliyonlar), kişilik yapısı ve psikopatoloji, oromotor uyarılabilirlik artışı ve orofarengeal fonksiyonlar (periferik sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi) olarak sayılabilir.

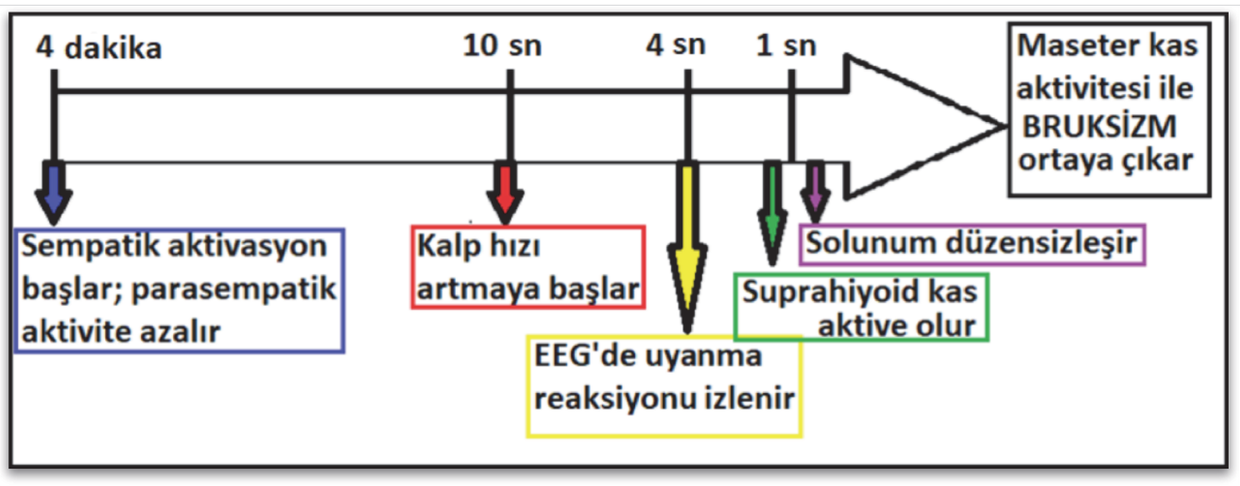
Hastaların %25-50 oranında en az bir aile bireyinde de bruksizm öyküsünün olması, genetik veya ailesel yatkınlığı ortaya koymaktadır. İkiz çalışmalarında, dizigot ikizlere kıyasla monozigot ikizlerde daha fazla görülmesi, genetik faktörlerin rolünü destekler. Buna karşın, çocukluk çağında başlayıp erişkin döneme kadar devam eden bruksizm epizotlarının sıklığının veya şiddetinin aynı bireyde oldukça büyük değişkenlikler göstermesi, bu hastalığın patofizyolojisinde çevresel faktörlerin de etkili olduğuna işaret eder.

Sağlıklı bireylerin %60'ında, uykuda, fizyolojik olarak ortaya çıkan ve görevi ağız içi nemi sağlamak olan, ritmik çiğneme kası aktivitesinin (rhythmic masticatory muscle activity, RMMA) varlığı bilinmektedir. Bu aktivite aynı zamanda çiğneme otomatizması olarak da adlandırılmakta olup, uykuda yürüme veya REM uykusu davranış bozukluğu gibi diğer parasomnilere de sıklıkla eşlik eder. Bruksizm, fizyolojik olan RMMA'nın aşırı oranda artması ve patolojik düzeye ulaşıp bruksizm şeklini alması olarak açıklanmaktadır (Kato ve Lavigne, 2010).

Uykuda kortikal aktivasyon ve deaktivasyonu gösteren SAP ritminde, RMMA'nın, SAP'ın kortikal aktivasyonunun hemen öncesinde ortaya çıktığının ve bruksizm hastalarında SAP oranının arttığının gösterilmesi, bruksizmin uykuda kortikal aktivasyon ile birliktelik gösterdiği fikrini gündeme getirmiştir (Kato ve ark., 2001). Bu hipoteze göre bruksizm, uykuda artmış oranda ortaya çıkan uyanıklık reaksiyonlarına ikincil gelişen bir hareket bozukluğudur.

Uykunun mikroorganizasyonu incelendiğinde, bruksizmin, kısa süreli kortikal uyanıklık reaksiyonları, kardiyak etkilenmeye neden olan artmış sempatik kardiyak aktivite ve motor aktivasyon ile birliktelik gösterdiği izlenmiştir. EEG frekans analiz çalışmalarında, bruksizm esnasında, uykuda, %80'den fazla oranda, hızlı frekans aktivitelerinin arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde kalp hızının, bruksizm öncesi döneme göre en az %25 artış gösterdiği, yine bu esnada çok büyük oranda bir ekstremite hareketi veya diğer vücut hareketi şeklindeki motor aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Bu olayların fizyolojik olarak sıralaması incelendiğinde, bruksizmde izlenen RMMA'dan 10 saniye öncesinde taşikardi ile şekillenen

kalp hızı frekans değişikliklerinin ortaya çıktığı, dört saniye öncesinde EEG aktivitesinde frekans değişiklikleri, bir saniye öncesinde kas aktivitesinin meydana geldiği ve son olarak 0,8 saniye öncesinde derin bir soluk alma çabası görülmüştür (Benbir Şenel ve Karadeniz, 2019) (Şekil 5). Çoğu bruksizm epizodunda da, uyku evresinde yüzeyselleşme şeklinde bir uyku evre değişikliği meydana gelir (Lavigne ve ark., 2008).



Şekil 5. Bruksizm ile ilişkili nörofizyolojik değişikliklerin zamansal organizasyonu (Benbir Şenel ve Karadeniz, 2019).

Uyku ile ilişkili bruksizm, çoğunlukla, uykunun NREM-1 veya 2 evrelerinde ve özellikle bir uyku siklusunun yukarı çıkan bacağında ortaya çıkmaktadır. Uykunun bu dönemleri, artmış uyanıklık reaksiyonları ve sempatik aktivasyon ile ilişkilidir. Bruksizm hastalarında, uyanıklık reaksiyonları esnasında RMMA'nın ortaya çıkması yedi kat daha fazla olarak izlenmiş ve bu durum, uyanıklık reaksiyonlarına karşı çene kaslarındaki motor uyarılabilirlik artışı ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bir deyişle, bruksizm, kortikal uyanıklık reaksiyonlarının artması ile şekillenen, uyku homeostazis bozukluğuna karşı verilen fizyolojik yanıtın artmasıdır (Lavigne ve ark., 2008).

Bruksizmde, kaudal ve oral retiküler pontin çekirdeklerde, ritmik çiğneme kası aktivitesine neden olan bir uyarılabilirlik artışı gösterilmiştir. Patofizyolojisinde beyin sapında oromandibuler santral patern jeneratörlerindeki bir uyarılabilirlik artışının rol oynadığı öne sürülmektedir (Huang ve ark., 2014).

Özellikle dopamin başta olmak üzere, noradrenalin ve serotonin gibi nörotransmiterlerin bruksizmin patofizyolojisinde rol aldığı pek çok çalışmada bildirilmiştir. Bruksizm hastalarında, striatal dopamin reseptör yoğunluğunun normal sınırlarda olduğu ancak bağlanma noktalarının asimetrik olarak dağıldığı izlenmiştir. Levodopanın tedavi edici etkisi olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca noradrenerjik beta blokörlerinin veya alfa reseptör agonistleri ile bruksizm aktivitesinde azalma olduğu da bildirilmiştir. Serotonin ile bruksizm arasındaki ilişki çok daha karmaşıktır. Zira serotonin geri alım inhibitörlerinin hem bruksizmi tetikleyici hem de engelleyici etkileri farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. GABAerjik etkiye sahip klonazepamın da bruksizm aktivitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Lavigne ve ark., 2008). Genel olarak, uyanıklık-uyku döngüsünde, otonom ve motor fonksiyonlarda ve stresin nörobiyolojisinde rol oynayan düzenleyici nörotransmiterlerin, bruksizm patofizyolojisindeki varlığından bahsetmek mümkün olmakla birlikte, bu durum halen net olarak ortaya konulamamıştır (Lavigne ve ark., 2008).

Orofarengeal bölgede ortaya çıkan anatomik ve/veya fonksiyonel değişikliklerin de bruksizmi tetikleyebileceği bildirilmektedir. Dikkat edilmesi gereken husus, bruksizmin tedavisinde kullanılan diş plaklarının orofarengeal yapıları etkileyerek, tedavi amacının aksi yönünde, bruksizmi arttırabileceğidir. Diş hekimlerince yaygın bir kanı olan oklüzyon problemlerinin bruksizmi tetikleyebileceği hipotezi, günümüz bilgilerinin ışığında pek mümkün görünmemektedir. Nitekim uyku esnasında kas atonisi nedeniyle dişlerin birbirleri ile teması yoktur, bunun tek istisnası uyanıklık reaksiyonları esnasındaki motor aktivasyon ve yutma fonksiyonudur. Bir diğer deyişle, fizyolojik sıralama incelendiğinde, dişlerin oklüzal temasının bruksizm öncesinde değil, uyanıklık reaksiyonları sonrasında ve bruksizm esnasında olduğu bilinmektedir (Lavigne ve ark., 2008).

Psikososyal faktörler ve özellikle artmış anksiyete ve gerginliğin, parasomnilerde olduğu gibi bruksizmi de tetiklediği bilinmekle birlikte, bu ilişkide rol alan mekanizmalar henüz aydınlatılamıştır (Lavigne ve ark., 2008).

Tanı

Bruksizm tanısı, klinik özelliklere dayanılarak konulur (AASM, 2014). Tanıda PSG'ye gerek yoktur. Tanı kriterleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

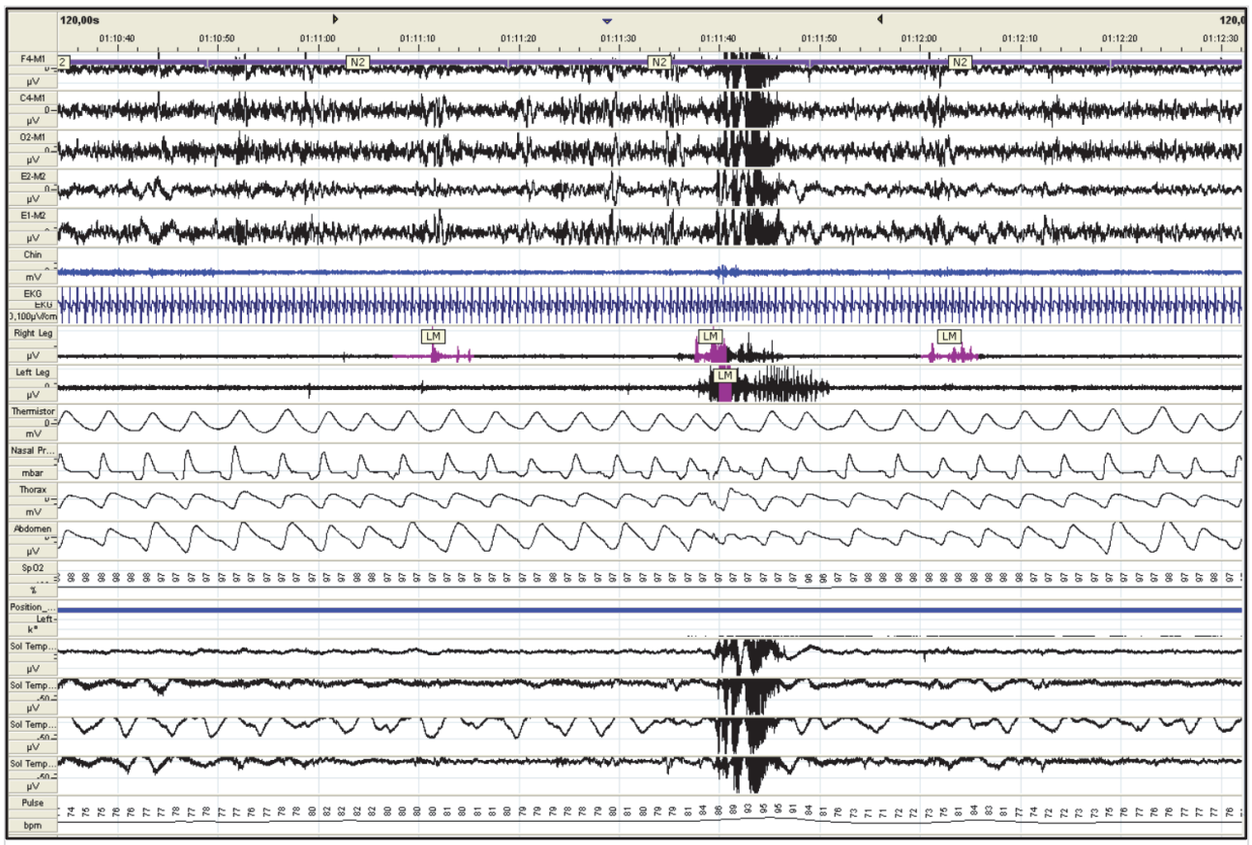
Tablo 5. Uyku ile ilişkili bruksizm tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-B kriterleri karşılanmalıdır:
A) Uyku sırasında sık ve düzenli bir şekilde diş gıcırdatma izlenir
B) Aşağıdakilerden en az bir tanesi olmalıdır:

1. Uykuda diş gıcırdatma öyküsüne eşlik eden dişlerde aşınma ve/veya
2. Uykuda diş gıcırdatma öyküsüne eşlik eden sabah çene kasında ağrı veya yorgunluk hissi ve/veya temporal yerleşimli başağrısı ve/veya uyanırken çenenin kilitlenmesi.

Tanı kriterlerinden anlaşılacağı üzere, uyku ile ilişkili bruksizm tanısı klinik değerlendirme ile konulabilmektedir. Polisomnografi tetkiki tanı için şart değildir. Ancak, PSG kayıtlarında maseter (ve temporal) kas kayıtlamalarında ritmik çiğneme kası aktivitesinde artış kaydedilir (Şekil 6). Bu aktivite, sağlıklı bireylerde de zaman zaman (saatte bir veya daha az) izlenir. Ritmik çiğneme kası aktivitesi, tonik (>2 saniye) veya fazik (0,25-2 saniye arasında en az 3

boşalım) özelliğinde olabilir, bir saatlik uyku süresince kaç kez ortaya çıktığı hesaplanarak bruksizm indeksi elde edilir. Bruksizm indeksi hastalığın şiddetini gösterir.



Şekil 6. Bilateral maseter ve temporal yüzeysel EMG kayıtlarında, iki dakikalık epokta, fazik ve tonik bruksizm epizotları. Bruksizme bacak hareketlerinin ve EEG kanallarında kas artefaktlarının eşlik ettiği görülmektedir.

Bruksizm skorlamasında çene EMG veya tercihen maseter veya temporal EMG kayıtları kullanılır (Berry ve ark., 2020). Bruksizm, istirahat amplitüdünün en az iki katı amplitüdünde fazik veya tonik aktivite artışı şeklinde ortaya çıkar. Fazik bruksizm epizodu, çene EMG aktivitesinde birbirini izleyen, 0,25-2 saniye süreli en az üç aktivite artışı, tonik bruksizm epizodu ise çene EMG aktivitesinde iki saniyeden daha uzun süreli aktivite artışı olarak tanımlanır. Yeni bir bruksizm epizodunu skorlamak için en az üç saniye süreli temel EMG aktivitesine ihtiyaç vardır (Berry ve ark., 2020).

Tedavi

Farmakolojik tedavide, etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, amitriptilin, bromokriptin, klonidin, propronalol, levodopa ve triptofanın, plaseboya göre etkili olduğu bildirilmiştir. Klonazepamın da etkili olduğunu gösteren vaka çalışmaları vardır (Macedo ve ark., 2014).

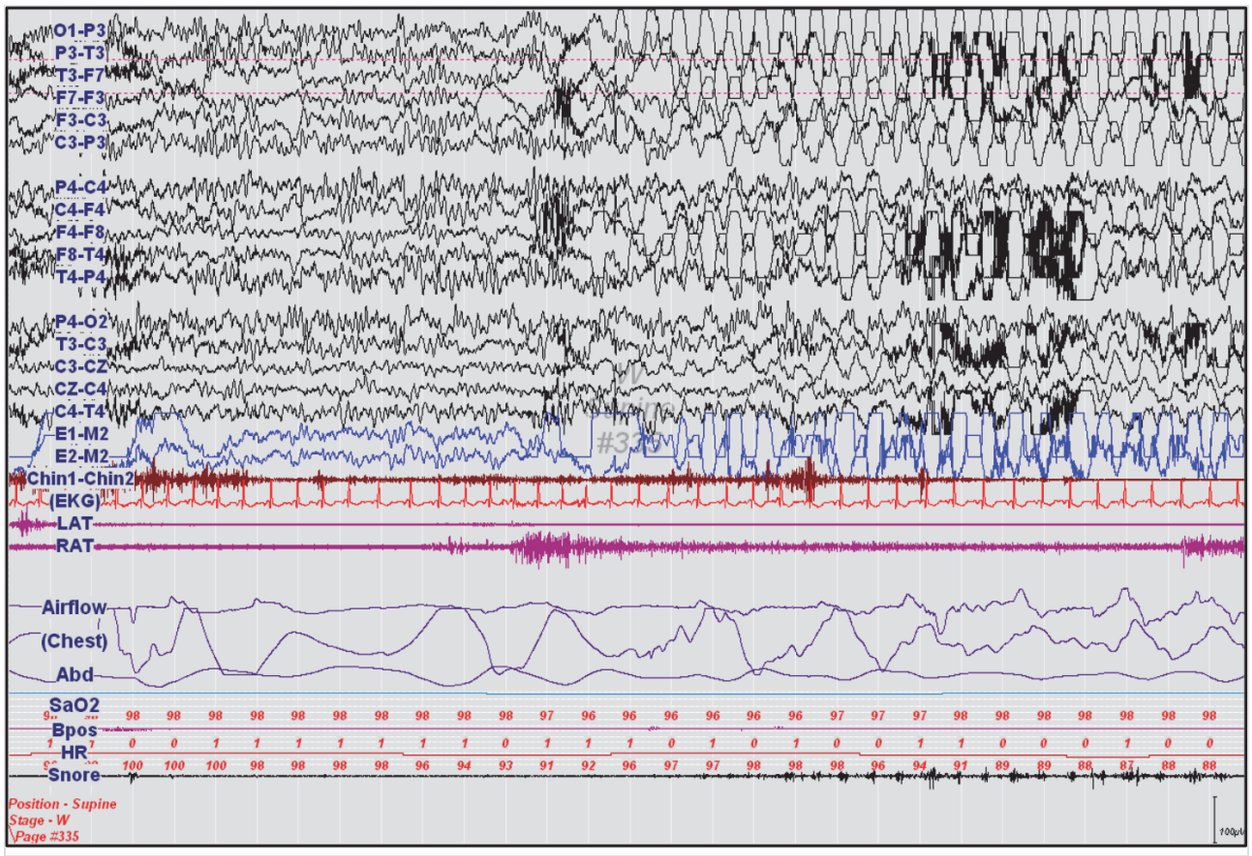
Temporomandibuler eklemi ve dişleri korumaya yönelik hastanın diş ve çene yapısına uygun, özel olarak hazırlanmış oral apareylerin kullanımı önerilmektedir. Bu apareyler, maksiler ve mandibuler arkı kavrayarak dişlerin birbirine temasını engeller ve gece tüm uyku süresince kullanılır. Ancak, sadece dişlerin birbirine sürtünmesini engelleyen apareyler, bruksizmi artırabileceğinden, önerilmemektedir.

Davranış tedavileri içinde, biyo-geribildirim (biofeedback), gevşeme tedavileri, akupunktur ve uyku hijyen düzenlenmesinin faydalı olduğu bilinmektedir.

En etkin tedavinin, maseter kasına uygulanan botulinum tip A toksini olduğu bilinmektedir (Shim ve ark., 2020). Bu uygulamanın etki süresi her hastada farklılık gösterir. Ortalama altı aylık tekrarlama gereklidir.

UYKU İLE İLİŞKİLİ RİTMİK HAREKET BOZUKLUĞU

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu (URHB), daha sıklıkla uykuya dalış veya yüzeysel NREM uyku evrelerinde ortaya çıkan, büyük kas gruplarında tekrarlayıcı ve stereotipik hareketler ile karakterizedir. Hareketler özellikle gece uykusunda görülür ancak gündüz şekerleme esnasında, yatma vaktinde ya da kişinin uykusu geldiğinde de ortaya çıkabilir (Şekil 7).



Şekil 7. 30 saniyelik bir epoğun ikinci yarısında, NREM-1 evresinde, 1-1,5 Hz frekansında tekrarlayan, düzenli, ritmik, vücut sallanmasının neden olduğu EEG kanallarında hareket artefaktları görülmektedir.

Epidemiyoloji

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, çocukluk çağında görülen bir hastalık olup, genellikle yeni doğan döneminde ortaya çıkar. Görülme sıklığı yenidoğan döneminde %59 iken, 4 yaş civarında %5'e dek düşer (Stepanova ve ark., 2005). Toplumdaki prevalansı ve cinsiyet özelliklerine dair yapılmış bir çalışma henüz yoktur. Nadiren erişkinlerde de görülebilir.

Klinik Özellikler

Gövde, baş, kol veya bacak gibi büyük kas gruplarında ortaya çıkan, belli frekanks tekrarlayan, dikey veya yatay pozisyonlardaki ritmik hareketler özellikle NREM-1 ve daha az sıklıkla NREM-2 evresinin başlangıcında görülür. Nadiren derin NREM ve REM uykusunda da ortaya çıkabilir. Polisomnografik olarak, ritmik hareketlerin %46'sının uykuya geçiş veya NREM-1 ve 2 evresinde, %30'unun hem NREM hem de REM uyku evrelerinde, %24'ünün ise sadece REM uyku evresinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hareket frekansı 0,5-2 Hz arasında değişir. Ritmik hareketlerin tipi ve morfolojisi hastadan hastaya değişir. Ritmik hareketler başta, ekstremitelerde, gövdede veya birden fazla bölgede aynı anda görülebilir. Gövde veya başın, öne arkaya, yan pozisyonlara ritmik sallanmasından veya vurulmasından sadece biri olabileceği gibi, aynı hastada birden fazla hareket tipi de görülebilir (Khan ve ark., 2008).

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu hastalarında, hareketler bazen uyanıklıkta da tekrarlayabilir. Şimdiye kadar yapılmış vaka çalışmalarının tümüne bakıldığında, uykuda hareket süresi 3-130 saniye aralığında değişmekte olup, uyanıklıktaki hareket süresinin genelikle daha uzun sürdüğü, hatta 1,5 saate kadar uzayabileceği bildirilmiştir. Emosyonel faktörler, özellikle psikojenik stres ile tetiklenebilir (Khan ve ark., 2008).

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu mental rötardasyon, otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya kafa travmasına eşlik edebilir veya bunlarla birliktelik gösterebilir. Bu hastalıklara eşlik eden URHB, genellikle erişkin dönemde de devam eder. Bu nedenle bu hastaların kognitif ve psikiyatrik muayenelerinin ayrıntılı bir şekilde yapılması önerilmektedir. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, ayrıca HBS/WEH, PEHB veya REM uykusu davranış bozukluğu gibi birincil uyku bozuklukları ile birliktelik gösterebilir (Khan ve ark., 2008).

Patofizyoloji

Altta yatan mekanizmanın, baş veya vücudun ritmik sallanmasının, vestibüler uyarım sağlayarak motor gelişim ve becerileri arttırması olduğu bildirilmiştir. Bunda, kişiye özel vestibülo-oküler refleks mekanizmasının rol oynadığı ve vestibüler sistemin aşırı uyarımı sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür.

Daha farklı bir görüş ise, bu hareketlerin, çocuğun daha erken yaşlarında, ebeveyninin ayağında sallanarak uyuma gibi alışagelmiş olduğu uyku öncesi ritüellerin ortadan kalkması sonucu, stereotipik davranış paterninin algısal girdiler ile güçlendirilmesi sonucunda, istemli veya istemsiz, "bilinçaltında" oluşturulan özuyarım (self-stimülasyon) sonucu erişkin yaşa kadar devam edebileceği şeklindedir.

Parasomniler, PEHB ve noktürnal nöbetler gibi, uyku ile ilişkili paroksismal motor olaylarda, motor santral patern jeneratörlerinin rol oynadığı bilinmektedir. Motor santral patern jeneratörleri, beyin sapı ve spinal kaynaklı bir nöronal ağ olup, lokomotor akti–

vite gelişimini sağlayan ve retiküler sistem ile de bağlantıları olan bir yapıdır. Fizyolojik olarak korteksin inhibisyonu altındadır. Korteksin yeni doğan dönemindeki immatüritesi, URHB'yi ortaya çıkarabilir ve yaşın ilerlemesi ile bazı patolojik ve/veya parafizyolojik durumlar bu immatüriteyi devam ettirerek, URHB'nin daha ileri yaşlarda da devam etmesine neden olabilir (Tassinari ve ark., 2003).

Bazı çocuklarda ritmik hareketlerin, yaşın ilerlemesi ile ortadan kalkmaması veya ilk kez erişkin yaşta ortaya çıkması veya bazı hastalarda HBS/WEH gibi diğer uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ile birliktelik göstermesi, uyku ile ilişkili ritmik hareketlerin, uyku esnasındaki motor kontrol bozukluğu sonucu ortaya çıkan bir bozukluk olduğu hipotezini destekler. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu, obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonlarını takiben veya narkolepside uyku paralizisi atağının bitiminde de ortaya çıkabilir.

Tanı

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu tanısı, klinik özelliklere dayanılarak konulur (AASM, 2014). Tanı için PSG gerekli değilir (Tablo 6).

Tablo 6. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-D kriterleri karşılanmalıdır:
A) Büyük kas gruplarını etkileyen, tekrarlayıcı, stereotipik ve ritmik motor hareketler izlenir:

1. Kayıtlama major kas gruplarından yapılmalıdır
2. Hareketlerin frekansı 0,5–2 Hz arasındadır
3. En az 4 ardışık ritmik hareket olmalıdır
4. Minimum hareket amplitüdü, temel EMG aktivitesinin en az iki katı büyüklüğünde olmalıdır

B) Hareketler özellikle uyku ile ilişkilidir, gündüz veya gece uykusunda veya hasta uykulu ya da uykuya dalarken ortaya çıkabilir
C) Davranışlar aşağıdakilerden en az birinde belirgin bir yakınmaya neden olmalıdır:

1. Normal uykunun bölünmesi
2. Gündüz işlevlerinde belirgin bozulma
3. Önleyici tedbirler alınmadığı takdirde kendine zarar verme veya zarar verme ihtimali

D) Ritmik hareketler başka bir hareket bozukluğu veya epilepsi ile daha iyi açıklanamamalıdır.

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu tanısı için, ritmik hareketlere bağlı olarak kişinin kendine zarar vermesi, uykunun veya gündüz fonksiyonlarının bozulması gibi bir şikâyetin varlığı gerekir.

Tedavi

Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğunun farmakolojik tedavisi yeni doğan veya çocukluk döneminde gerekli değildir. Adolesan ve erişkin dönemde davranışçı ve farmakolojik tedaviler önerilmektedir.

Davranışçı tedavi olarak, ritmik hareketin uyku öncesinde taklidinin yapılmasının faydalı olacağı öne sürülmüştür. Emosyonel stresten uzak durmak ve gerekirse buna yönelik psikoterapi faydalı olabilir.

Farmakolojik tedavide, düşük dozda klonazepama çok iyi yanıt verir. Klonazepama yanıtın düşük olduğu vakalarda imipraminin de etkili olduğu bildirilmiştir.

YENİDOĞANIN SELİM UYKU MİYOKLONUSU

Yenidoğanın selim uyku miyoklonusu, yenidoğan döneminde, uyku esnasında ortaya çıkan tekrarlayan miyoklonik sıçramalar ile şekillenir. Tekrarlayıcı miyoklonik sıçramalar iki yanlı simetrik olarak ekstremiteleri, gövdeyi ya da tüm vücudu etkileyebilir. Tipik olarak doğum ile ilk altı ay arasında olmak üzere erken bebeklik döneminde ve sadece uykuda ortaya çıkar. Bebek uyarıldığında ya da kendiliğinden uyandığında kaybolur. Sağlıklı bebeklerde görülür. Ses gibi, her türlü dış uyaranlar ile tetiklenebilir. Nadir görülen selim bir tablodur. Patofizyolojisi bilinmemektedir. Diğer uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının patofizyolojisinden yola çıkarak, motor korteksin inen yolaklarının erken bebeklik döneminde henüz immatür olmasına ve miyelinizasyonunun tamamlanmamış olmasına bağlı olarak, servikal omurilik bölgesindeki santral patern jeneratörlerinin etkin bir şekilde engellenememesi hipotezi öne sürülmektedir (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019). Tanı kriterleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Yenidoğanın selim uyku miyoklonusu tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-E kriterleri karşılanmalıdır:
A) Ekstremiteleri, gövdeyi veya tüm vücudu etkileyen tekrarlayıcı miyoklonik atımlar gözlenir
B) Tipik olarak erken bebeklik döneminde – doğum ile 6 ay arasında görülür
C) Hareketler sadece uykuda ortaya çıkar
D) Bebek uyandırıldığında mutlaka ani bir şekilde kesilir
E) Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk ya da ilaç kullanımı ile daha iyi açıklanamamalıdır.

UYKU BAŞLANGICINDA PROPRİOSPİNAL MİYOKLONUS

Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus, uyanıklıktan uykuya geçiş sırasında, aksiyel kaslarda ortaya çıkan, rostral ve kaudal yayılım gösteren ve genellikle fleksör tipte izlenen miyoklonik sıçramalar ile şekillenir Nadiren vokalizasyon eşlik edebilir. Sıçramalar uyku öncesi sakin uyanıklık veya uykuya geçiş esnasında, özellikle karın, gövde ve boyun bölgesinde ortaya çıkar. Spinal yayılım hızı 2-16 m/sn olarak bildirilmektedir. Uykuya dalma güçlüğüne neden olabilir, ancak stabil uykunun başlaması ile veya zihinsel aktivite ile kaybolur. Patofizyolojisinde, propriospinal yolakların, uyku-uyanıklık geçişi ile ilişkili aşırı aktivasyonu sözkonusudur. Bunda, diğer uyku ile ilişkili hareket bozukluklarına benzer şekilde, supraspinal inhibisyon mekanizmalarındaki bozukluğa bağlı olarak, spinal patern jeneratörün aktif hale gelmesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık veya ailesel formları bildirilmemiştir (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019). Tanı kriterleri Tablo 8'de verilmiştir. Tanının net konulabilmesi için, PSG tetkikine ihtiyaç duyulabilir. Bu durumda, aksiyel kasların yüzeysel EMG kayıtlaması önerilir.

İZOLE SEMPTOM VE NORMAL VARYANTLAR

Uykuda ortaya çıkan ancak hastalık değil, izole semptom ya da izole polisomnografik bulgu olarak kabul edilen ve normal varyant adı verilen dört klinik tablo mevcuttur.

Aşırı fragmanter miyoklonus (AFM), hipnogojik ayak tremoru (HAT), alternan bacak kası aktivitesi (ABKA), çok dikkatli bakılmadıkça ya da palpasyon ile muayene edilmedikçe fark edilemez. Hipnik sıçrama ise kişi tarafından farkedilen ve genel nüfusta oldukça sık olarak karşılaşılan selim bir durumdur (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019; Berry ve ark., 2020).

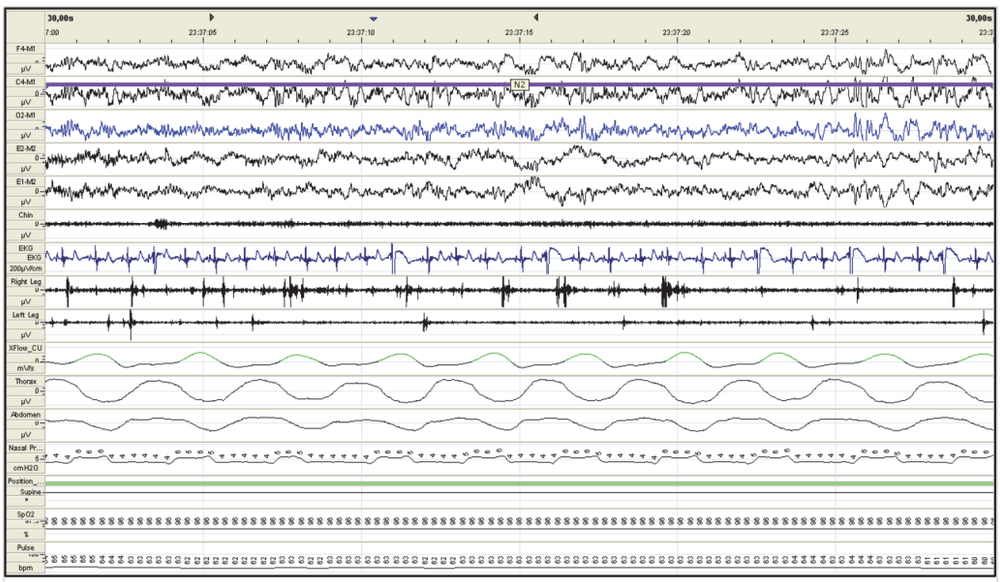
Tablo 8. Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus tanı kriterleri (AASM, 2014).

A-E kriterleri karşılanmalıdır:
A) Hasta özellikle karın, gövde ve boyun bölgesini etkileyen ani sıçramalardan şikâyet eder
B) Sıçramalar sakin uyanıklıkta ve hastanın uyumaya çalıştığı dönemde (uyku sersemliğinde) ortaya çıkar
C) Mental aktivasyon ve stabil uykunun başlaması ile hareketler sona erer
D) Sıçramalar uykuya başlama zorluğuna neden olur
E) Bozukluk, başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik/mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamamalıdır.

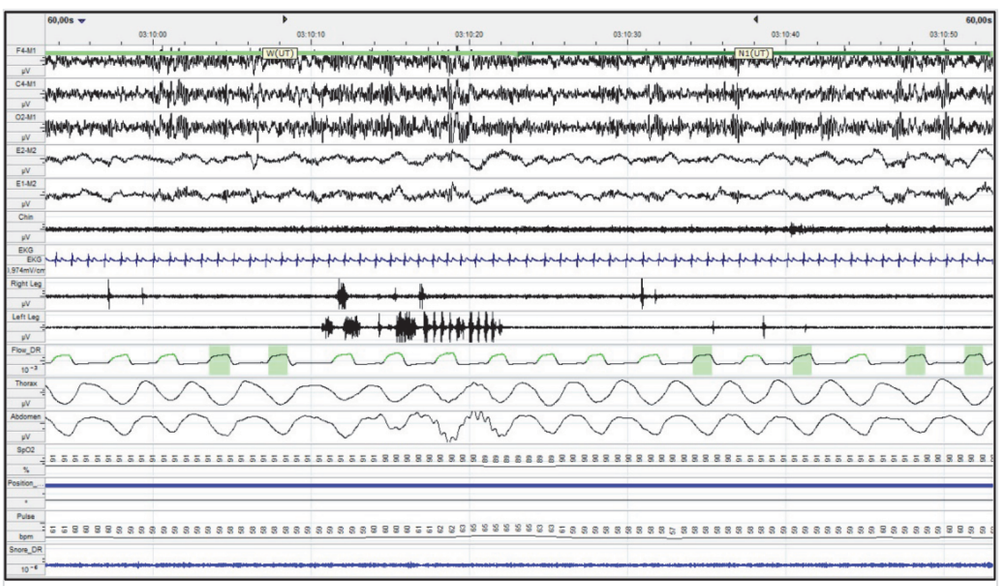
Aşırı fragmanter miyoklonus, yüzeysel çene veya ektremite EMG kayıtlarında 150 milisaniyeden kısa süren kas aktivitesi olarak tanımlanır. NREM uyku evresi süresince, en az 20 dakika süre ile izlenmeli ve dakikada en az beş EMG aktivitesi kaydedilmelidir (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019; Berry ve ark., 2020) (Şekil 8).

Hipnogojik ayak tremoru, yüzeysel bacak EMG kayıtlarında, ardışık olarak en az dört kez tekrarlayan kas aktivitesi olarak tanımlanır. Hareket frekansı 0,3-4,0 Hz, her bir hareketin süresi 250-1000 ms olarak izlenir (Şekil 9). Uyku-uyanıklık geçişleri veya NREM evrelerinde görülür (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019; Berry ve ark., 2020) (Şekil 9).

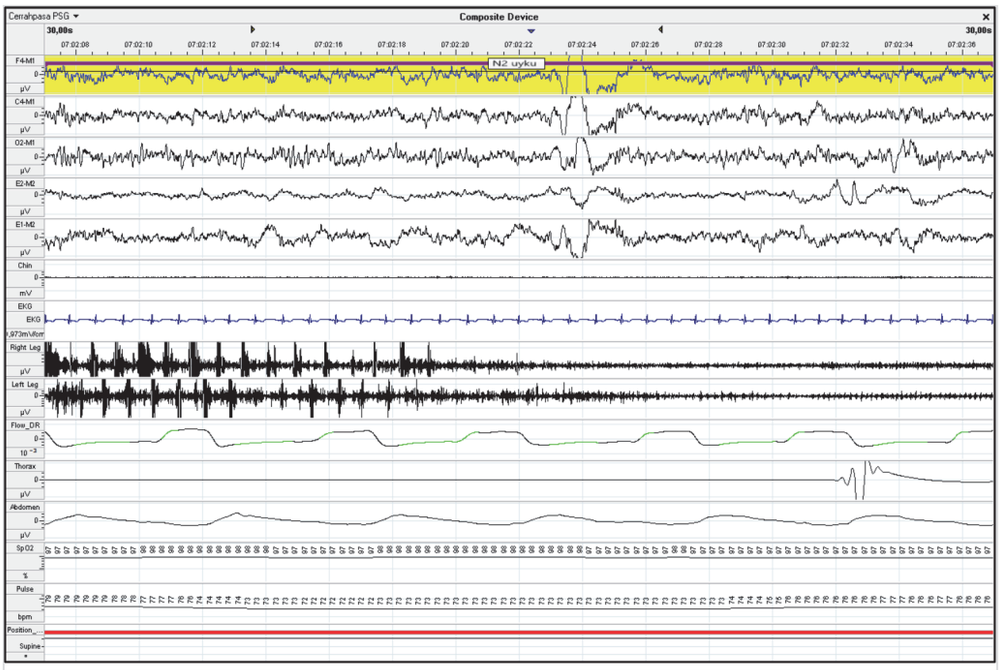
Alternan bacak kası aktivitesi, yüzeysel bacak EMG kayıtlarında, her iki bacakta alternan olarak ortaya çıkan, birbirinden farklı, en az dört hareket şeklinde izlenir. Hareket frekansı 0,5-3 Hz, hareket süresi ise 100-500 ms'dir (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019; Berry ve ark., 2020) (Şekil 10).



Şekil 8. 30 saniyelik epokta, her iki bacak EMG kayıtlarında ortaya çıkan artmış fragmenter miyoklonus aktivitesi.



Şekil 9. 30 saniyelik epokta, uyanıklıktan NREM-1 evresine geçiş esnasında, sol bacakta ortaya çıkan, hipnogojik ayak tremoru.



Şekil 10. Alternan bacak kası aktivitesi. Otuz saniyelik epokta, NREM-2 evresinde, her iki bacakta alternan olarak ortaya çıkan kas aktivitesi.

Hipnik sıçrama, uyku başlangıcında özellikle bacaklarda veya kollarda kısa süreli ani sıçrama olarak tanımlanır. Sıçrama, öznel bir düşme hissi, duysal bir ışık çakması veya hipnogojik bir rüya şeklinde ortaya çıkabilir. Otonom aktivasyon eşlik edebilir ve bu durum kişinin endişelenmesine yol açabilir. Çok sık tekrarlayarak uykuya dalmakta zorluk yakınmasına yol açmadıkça tedavi gerektirmeyen selim bir klinik tablodur (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019; Berry ve ark., 2020).

Normal varyantlar, uyku ile ilişkili bir bozukluk olarak sınıflandırılmamakla birlikte, klinik tabloda ya da PSG kayıtlarında ayırıcı tanı açısından bilinmeleri gereken durumlardır. Belirgin bir klinik karşılıkları yoktur ve tedavi gerektirmezler. Kronik uyku fragmantasyonu, aşırı kafein tüketimi, uyarıcı madde kulanımı, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, Niemann-Pick tip C gibi metabolik hastalıklar, amyotrofik lateral skleroz gibi nöromusküler hastalıklar gibi bazı durum ve hastalıklarla sıklıkla birliktelik gösterirler (AASM, 2014; Stefani ve ark., 2019).

KAYNAKLAR

- *Abdulla AJ, Jones PW, Pearce VR. Leg cramps in the elderly: prevalence, drug and disease associations. Int J Clin Pract. 1999;53(7):494-496.*
- *Akcali A, Ferini-Strambi L, Kaynak H, Karadeniz D, Akcali C. Genital restlessness (vulvodynia) events accompanying restless legs syndrome. Sleep Med. 2009;10(3):395-396.*
- *Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. Arch Neurol. 1982;39:739.*
- *Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2013;88(4):261-264.*
- *Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome.Neurology.*
- *Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4(2):101-119.*
- *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. Neurology. 2000;54(8):1609-1616.*
- *Beddis H , Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. Br Dent J. 2018;225(6):497-501.*
- *Benbir Şenel G, Karadeniz D. Uyanıklık ve Uykuda Hareket Nörofizyolojisi. Klinik Nörofizyoloji EEG – EMG Derneği Yayınları, İzmir, 2019.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020.*
- *Chen SJ, Shi L, Bao YP, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018;40:43-54.*
- *Coleman RM, Bliwise DL, Sabjen N. Epidemiology of periodic movement during sleep. In: Guilleminault C, Lugarasi E (eds). Sleep Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evaluation. Raven Press, New York, 1983;217-229.*
- *Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. Neurology. 2003;61(3):304-309.*
- *Connor JR, Ponnuru P, Lee BY, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. Sleep Med. 2011a;12:614-619.*
- *Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. Brain. 2011b;134(Pt 4):959-968.*
- *Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. Neurology. 2004;62:1563-1567.*
- *Cuellar NG. Advances in the Science of Genomics in Restless Legs Syndrome. Biol Res Nur. 2009;12(2):178-187.*
- *Cutler P. Cramps in the legs and feet. JAMA. 1984;252:98.*

- *Delrosso LM, Lockhart C, Wrede JE, et al. Comorbidities in children with elevated periodic limb movement index during sleep. Sleep. 2020;13:43(2).*
- *Demir AU, Ardic S, Firat H, et al,; for the TAPES Investigation Committee. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. Sleep Biol Rhythms. 2015;13(4):298-308.*
- *Didato G, Giacomo R, Rosa GJ, Dominese A, Curtis M, Lanteri P. Restless Legs Syndrome across the Lifespan: Symptoms, Pathophysiology, Management and Daily Life Impact of the Different Patterns of Disease Presentation. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:3658.*
- *Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, et al. The Dopamine Transporter is Decreased in the Striatum of Subjects with Restless Legs Syndrome. Sleep. 2011;34:341-347.*
- *Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, et al. Increased Synaptic Dopamine in the Putamen in Restless Legs Syndrome. Sleep.2013;36:51-57.*
- *Ekbom KA. Restless legs. Acta Med Scand. 1945;158(Suppl.):1-23.*
- *Gao X, Ba DM, Bagai K, Liu G, Ma C, Walters AS. Treating Restless Legs Syndrome Was Associated With Low Risk of Cardiovascular Disease: A Cohort Study With 3.4 Years of Follow-Up. J Am Heart Assoc. 2021;10(4).*
- *García-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group.Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. Sleep Med. 2007;8(5):520-530.*
- *Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Boothby L, Tzonova D, Larrosa O, Dunkl E. Validation of the Multiple Suggested Immobilization Test: A Test for the Assessment of Severity of Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease). Sleep.2013;36(7):1101-1109.*
- *Giuriatoa G, Pedrinollaa A, Schenaa F, Venturellia M. Muscle cramps: A comparison of the two-leading hypothesis. J Electromyogr Kinesiol. 2018;41:89-95.*
- *Gündüz A, Adatepe NU, Kızıltan ME, Karadeniz D, Uysal Ö. Circadian changes ın cortical excitability in restless legs syndrome. J Neurol Sci. 2012;316:122-125.*
- *Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, et al. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study Sleep Med. 2018;41:45-50.*
- *Harrison EG, Keating JL, Morgan PE. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. Disabil Rehabil. 2019;41(17):2006-2014.*
- *Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. Sleep Med Rev. 2006;10(3):169-177.*
- *Huang H, Song YH, Wang JJ, Guo Q, Liu WC. Excitability of the central masticatory pathways in patients with sleep bruxism.Neurosci Lett. 2014;558:82-86.*
- *Huang TC, Tseng PT, Wu MN, et al. Periodic limb movements during sleep are associated with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. J Sleep. 2019;28(3):e12720.*
- *Jansen PH, Lecluse RG, Verbeek AL. Past and current understanding of the pathophysiology of muscle cramps: why treatment of varicose veins does not relieve leg cramps. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(3):222-229.*
- *Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (UPBH) responsible for sleep disruption in insomnia patients? Eur J Neurol. 2000a;7:331-336.*
- *Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. J Sleep Res. 2000b;9(3):273-277.*
- *Kato T, Lavigne GJ. Sleep Bruxism: A Sleep-Related Movement Disorder. Sleep Med Clin. 2010;5:9-35.*
- *Kato T, Rompere P, Montplaisir JY, Sessle BJ, Lavigne GJ. Sleep bruksizm: an oromotor aktivity secondary to micro arousal. J Dent Res. 2001;80:1940.*
- *Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74(8):691-696.*
- *Khan A, Auger RR, Kushida CA, Ramar K. Rhythmic movement disorder. Sleep Med. 2008;9:329-330.*
- *Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. J Oral Rehab. 2008;35:476-494.*
- *Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions, Mov. Disord. 1996;11:719-722.*
- *Leung AK, Wong BE, Chan PY, Cho HY. Nocturnal leg cramps in children: Incidence and clinical characteristics. J Natl Med Assoc. 1999;91:329.*
- *Liu C, Dai Z, Zhang R, et al. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. Sleep Med. 2015;16:785-791.*
- *Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun, R. Some periodic phenomena arising durino drowsiness and sleep in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972;32:701-705.*
- *Macedo CR , Macedo EC, Torloni MR, Silva AB, Prado GF. Pharm acotherapy for sleep bruxism. Cochrane Database Syst Rev.2014;10.*
- *Machado E, Dal-Fabbro C, Cunali PA, Kaizer OB. Prevalence of sleep bruxism in children: A systematic review. Dental Press J Orthod. 2014;19(6):54-61.*
- *Manfredini D, Winocur E, Guarda–Nardini L, Paesani D, Lobbezoo F. Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. J Orofac Pain. 2013;27:99–110.*
- *Marcus CL, Traylor J, Gallagher PR, et al. Prevalence of Periodic Limb Movements during Sleep in Normal Children. Sleep. 2014;37(8):1349-1352.*
- *Meneely S, Dinkins ML, Kassai M, et al. Diferential Dopamine D1 and D3 Receptor Modulation and Expression in the Spinal Cord of Two Mouse Models of Restless Legs Syndrome. Front Behav Neurosci. 2018;12.*
- *Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. Mov Disord. 2002;17(1):112-115.*
- *Nardone R, Höller Y, Brigo F, Tezzon F, Golaszewski S, Trinka E. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights. Sleep Med. 2013;14(11):1047-1058.*
- *Oakson G, Steriade M. Slow rhythmic oscillations of EEG slow-wave amplitudes and their relations to midbrain reticular discharge. Brain Res. 1983;269:386-390.*
- *Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. Sleep Med Rev. 2012;16:283-295.*
- *Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. Mov Disord. 2000;15(1):154-158.*
- *Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. Neurology. 2000;55:1404-1406.*
- *Parrino L, Boselli M, Buccino GP, et al. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. J Clin Neurophysiol. 1996;13:314-323.*
- *Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents. The Peds REST study. Pediatrics. 2007;120(2):253-266.*
- *Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome childhood and adolescence. Sleep Med. 2008;9:770-781.*
- *Provini F, Vetruno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E. Motor pattern of periodic limb movements during sleep, Neurology, 2001;57:300-304.*
- *Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, et al. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease (RLS/WED): A clinical and polysomnographic study. J Neurol. 2016;263:396-402.*
- *Sforza E, Juony C, Ibanez V. Time-dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanisms. Clin Neurophysiol. 2002;113:883-891.*

- *Shim YJ, Lee HJ,Park KJ, Kim HT, Hong H, Kim ST. Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: A Randomized and Placebo – Controlled Trial. Toxins (Basel). 2020;12(3):168.*
- *Stefani A, Hogl B. Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, and Treatment of Minor Motor Activity and Less Well-Known Movement Disorders of Sleep. Curr Treat Options Neurol. 2019;21:1.*
- *Stepanova I, Nevsimolava S, Hanusowa J. Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood. Sleep. 2005;28:851-857.*
- *Stevens MS. Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease Morbidity Burden, Quality of Life, Cardiovascular Aspects, and Sleep. Sleep Med Clin. 2015;10:369-373.*
- *Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Möller JC, Trenkwalder C, Oertel WH. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. Mov Disord. 2006;21(9):1333-1339.*
- *Symonds CP. Nocturnal Myoclonus. J Neurochem. 1953;16:166-171.*
- *Tachibana N. Living with Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. Sleep Med Clin. 2015;10(3):359-367.*
- *Tassinari CA, Gardella E, Meletti S, Rubboli G. The neuroethopathologic interprettion of motor behaviours in "nocturnal-hyperkinetic-frontal seizures": emergence of 'innate' motor behaviours and role of central pattern generators. In: Frontal seizures and epilepsies in children. Zifkin B (ed). John Libbey Eurotext, Montrougue, 2003;43-48.*
- *Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. Mov Disord. 1996;11(4):389-394.*
- *Willis T. The London Practice of Physicks: Contained in the Works of Dr. Willis, London, 1685.*
- *Winkelmann JW. Genetics of restless legs syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008;8:211-216.*
- *Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). Mov Disord. 2018;33(7):1077-1091.*
- *Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, et al. Segregation analysis of families with restless legs syndrome provides evidence for a single gene and autosomal-dominant mode of inheritance. Neurology. 2001;56(Suppl 3):A5.*
- *Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genomewide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. Nat Genet. 2007;39:1000-1006.*
- *Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovasculardisease in the Sleep Heart Health Study. Neurology. 2008;70:35-42.*
- *Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. Sleep. 2000;23(5):597-602.*
- *Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, Kor D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. Dev Med Child Neurol. 2011;53(1):40-47.*

KISIM 5

UYKU VE NÖROFARMAKOLOJİ

Bölüm 29. Uykuda beynin elektrofizyolojisi 254

Bölüm 30. Uyku, anestezi, bilinç durumları ve hipnotik ilaçlar 261

Bölüm 31. Gündüz aşırı uykululuk tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları 274

Bölüm 32. Uykunun farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri 286

BÖLÜM 29
Uyku ve Nörofarmakoloji

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0029

Uykuda Beynin Elektrofizyolojisi

Prof. Dr. Adile Öniz[1], Yrd. Doç. Dr. Gonca İnanç[1,2]

[1] Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kıbrıs

[2] Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Kıbrıs

UYKU VE ELEKTROFİZYOLOJİYE TARİHSEL BAKIŞ

Uyku tarih boyunca merak edilen süreçlerden birisidir ve uyku süreçlerinin ölçülmesini gerekli kılmıştır. Uyku ile ilgili araştırmaların hangi tarihe ve sürece dayandığı kesin olarak bilinmemektedir. 19. yüzyılda uyku süreci ile ilgili araştırmaların sayısının artmasıyla birlikte uyku bozuklukları konusuna ilgi duyulmaya başlamış ve araştırmacılar uyku bozukluklarını aydınlatmak için beyin fonksiyonlarını incelemeye başlamışlardır (Dement, 1990). Beynin elektriksel aktivitesi ilk kez hayvanlarda 1875 yılında kaydedilirken, 1929 yılında Hans Berger tarafından insanda ilk kez beynin elektriksel aktivitesi kayıt edilmiş ve uyku uyanıklık süreçlerinde beyin dalgalarının birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir (Blake ve Gerard, 1937). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile uyku sırasında beynin elektriksel aktivitelerinin değiştiği, uykunun farklı dönemlerinde farklı elektriksel aktivitelerin görüldüğü ve uykuda yüksek genlik, kısa dalga boyuna sahip dalgalar görülürken, uyanıklıkta düşük genlikli dalgaların görüldüğü belirtilmiştir (Dement, 2005; Shepard ve ark., 2005).

Yirminci yüzyıl sonrası yapılan uyku araştırmaları ile uyku sürecinin pasif ve ölüme yakın bir süreç olmadığı gösterilmiştir. Uyku ile ilgili yapılan araştırmalar son zamanlarda hız kazanmış olsa da uyku süreci hala net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle farklı elektrofizyolojik yöntemler ile sağlıklı veya hasta bireylerin uyku sırasında beyin yanıtları incelenmektedir. Bu çalışmalarda bazen uyaran kullanılmadan beynin uyku sırasında spontane aktivitesi incelenirken, bazı araştırmalarda ise uyku sırasında bireylere işitsel, dokunsal vb. uyaranlar uygulanarak uyku sırasında dış uyaranların beyinde nasıl işlemlendiği incelenmektedir. Sonuçta uyku sırasında beyinde işlemlemenin sürdüğü ve dış uyaranları işlemlemenin uykuda uyanıklıktan farklı olduğu gösterilmektedir (Özgören ve ark., 2008; Kocaaslan ve ark., 2010; İnanç ve ark., 2014a; Oniz ve ark., 2016).

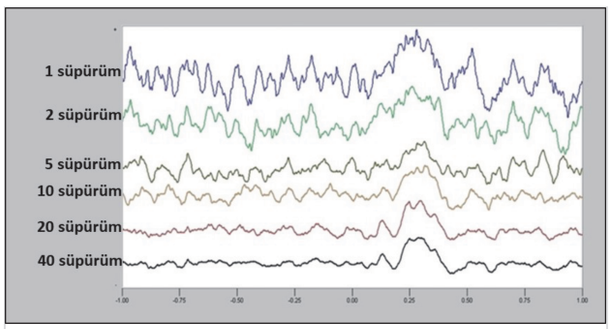
ELEKTROFİZYOLOJİ YAKLAŞIMI VE ANALİZİ

Uyku sürecinde farklı birçok fizyolojik değişkenin aynı anda kayıt ve analiz edilmesinde polisomnografi (PSG) sistemi kullanılmaktadır. Elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), ve elektrookülografi (EOG) PSG'nin temel kayıt bileşenleridir ve uyku evrelerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Temel kayıt bileşenlerinin yanı sıra uyku fizyolojinin ve bozukluklarının tanımlanmasında kullanılan solunumsal parametrelerin, kas aktivitesinin, kan basıncının, horlamanın, vücut pozisyonunun kaydedilmesinde kullanılan bileşenler de bulunmaktadır. Beyin yanıtlarının incelendiği araştırmalarda genellikle temel polisomnografi bileşenleri kullanılmaktadır (Öztura, 2010). EEG'de kulak memesi gibi elektriksel olarak aktif olmayan bir dokuya yerleştirilen referans elektrodu ile saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar arasında potansiyel farkları kaydedilmektedir. Farklı bilinç durumlarında, herhangi iki elektrot arasında oluşan elektriksel potansiyellerdeki salınımların frekansları ve genlikleri değişiklik göstermektedir. EEG, kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan ve uygun maliyette bir yöntem olması nedeniyle beyin araştırmalarında önemli bir yer almakta ve aynı zamanda klinik gözlemlerde tanı ve tedavi izlem açısından önemli bir ışık tutmaktadır. EEG ile epilepsi ve uyku bozukluklarının tanısı konulabilmekte ayrıca koma ve beyin ölümü gibi durumlar hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Pozitif iyonların hücre içine girmesiyle eksitatör postsinaptik potansiyeller başlar ve hücre dışı, hücre içine göre negatif hale gelir. Hücre içi akım somaya doğrudur ve hücre dışı (ekstrasellüler) volümetrik akım dendritlere doğrudur. Bu akımlar kısa süreli ve hızlı olduğundan dolayı aksiyon potansiyeli kayıtları EEG ile yapılmaktadır (Hillyard ve Kutas, 1983). EEG aktivitesi birçok hücrenin eş zamanlı deşarjıyla meydana gelmektedir. Kortikal aktivite, piramidal nöronlar ve nöronların korteksin derin tabakaları ile yaptıkları bağlantılar ile oluşmaktadır. Ayrıca bu sistemler üzerinde retiküler aktive edici sistemler ve talamus da etkilidir. Bu nedenle EEG kayıtlarında elektromanyetik dalgalardan ve elektriksel gürültüden yalıtılmış özel izole odalara gereksinim vardır.

EEG'de sinyallerinin gerçek ve doğal frekansı, farklı frekans aralıklarındaki salınımlardan oluşmaktadır. Bu salınımlar; delta (0,5-3,5 Hz frekans aralığında), teta (4-7 Hz frekans aralığında), alfa (8-13 Hz frekans aralığında), beta (15-30 Hz frekans aralığında) ve gama (30-48 Hz frekans aralığında) ritimleridir.

Delta ve teta ritimleri genellikle derin uykuda gözlemlenirken, yeni doğanlar hariç uyanıklıkta çok düşük seviyede gözlemlenmektedir. Sağlıklı bireylerde gözler kapalı dinlenme durumunda alfa ritimleri baskın olarak gözlemlenmektedir. Alfa ritimleri belirgin olarak pariyetal ve oksipital bölgelerde gözlemlenirken, beta ritimleri ise uyanıklıkta beynin ön bölgelerinde belirgin olarak gözlenmektedir. Uykunun evrelerinde, EEG sinyallerinde farklılıklar meydana gelmekte, uyku başlangıcı ile birlikte alfa ritminin genliğinde azalma ile birlikte düşük genlikli teta aktivitesi gözlenirken, uyku derinleştiğinde 1-3 Hz delta dalgaları ortaya çıkmaya başlar.

Uygulanan uyarana karşı oluşan beyin yanıtlarını inceleyebilmek için sürekli EEG kaydının üzerine uyaranların uygulandığı zamanla eş zamanlı olarak işaretlerin konulabileceği özel sistemler geliştirilmiştir (Ozgoren ve ark., 2009). EEG kayıtlarında bu işaretleri içine alan süpürümler (epoklar) oluşturulmaktadır. Süpürümleri etkileyen gürültüler (ter, göz ve kas hareketleri gibi) elle veya otomatik olarak dışlanmakta (artifact rejection) ve kalan süpürümlerin ortalaması (averaging) alınmaktadır (Şekil 1). Uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları ve alt bileşenleri bu yöntemler ile incelenmektedir.



Şekil 1. EEG'de ortalama işlemi. Yukarıdan aşağıya sırasıyla 1, 2, 5, 10, 20 ve 40 süpürüme ait ortalamalar gösterilmektedir.

Literatürde, uykunun öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin incelendiği araştırmaların yanı sıra uyku sırasında dış uyaranlara verilen beyin yanıtlarının incelendiği araştırmalar da bulunmaktadır (Stickgold ve ark., 2002; Özgören ve ark., 2008; Ozgoren ve ark., 2009; Ozgoren ve ark., 2010; Oniz ve ark., 2015; Oniz ve ark., 2016). Uykuda bilişsel işlevler ağırlıklı olarak öğrenme ve bellek üzerine olup bazı uyku evrelerinin ya da tüm uykunun yoksunluğunda çalışılmıştır (Stickgold ve ark., 2002; Gosselin ve ark., 2005).

Beynin spontane aktivitesi sırasında dışarıdan uygulanan uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarına uyarılma potansiyeli denir. Santral sinir sisteminde oluşan birçok elektriksel değişimi kapsayan uyarılma potansiyelleri uygulanan duysal uyaranın ismi ile adlandırılmaktadır. Örneğin, dokunsal uyaranlar için dokunsal uyarılma potansiyeli (somatosensory evoked potential, SEP), işitsel uyaranlar için işitsel uyarılma potansiyeli (auditory evoked potential, AEP) gibi isimlendirmeler yapılmaktadır. Uyaranlar, basit veya karmaşık sinyaller olarak kullanılmaktadır. Uyanıklık sürecinde uyaran uygulandıktan yaklaşık 1000 milisaniye içinde beyin yanıtları oluşurken uyku sürecinde bu süre 1500 milisaniyelere kadar uzamaktadır. Uyarana karşı oluşan beyin yanıtları eksojen potansiyelleri içermektedir.

Uygulanan uyarana karşı beyinde oluşan yanıtlardan algılama, bellek, karar verme, öğrenme ve planlama gibi bilişsel fonksiyonlar ile ilgili olanlarına olay ilişkili potansiyeller (OİP, event related potentials) denilmektedir ve alınan beyin tepkileri endojen potansiyelleri de içermektedir. Sutton ve arkadaşları tarafından OİP'ler ilk kez kaydedilmiştir (Sutton ve ark., 1965).

OİP'ler farklı paradigmalar kullanılarak elde edilmektedir. En sık kullanılan paradigmalar; seyrek uyaran (oddball) paradigması, uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity, MMN) paradigması ve atlanılan uyaran (omitted) paradigmasıdır.

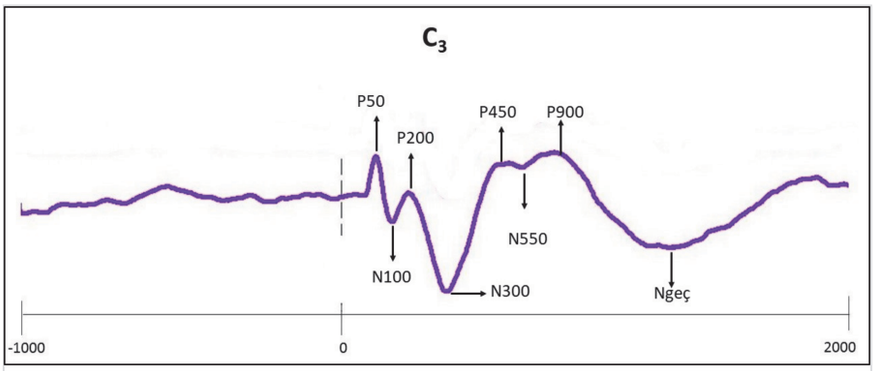
Seyrek uyaran paradigmasında iki uyaran çeşidi vardır. Bunlar; hedef (target, seyrek) ve hedef olmayan (non-target, sık, standart) uyaranlardır. Bu uyaranlar hedef uyaranın uygulanma sırasının değiştiği belli bir düzen içerisinde bireylere uygulanmaktadır. Uyanıklık durumunda bireylerin hedef uyaranları saymaları veya hedef uyaranlar uygulandığında tuşa basmaları istenir.

Uyumsuzluk negativitesi paradigması, seyrek uyaran paradigmasına benzerdir. Ancak bu paradigmada katılımcıların dikkati değiştirilmiş uyarandan başka bir tarafa yönlendirilir. Näätänen ve arkadaşları tarafından geliştirilen optimum-1 MMN işitsel paradigması bu paradigmaya örnek olarak verilebilir (Näätänen ve ark., 2004). Bu işitsel paradigmada, her bir standart tondan sonra değiştirilmiş ton gelmektedir. Tonlarda, şiddet, süre, yön ve frekans olmak üzere farklı değişme tipleri ve her değişme tipinin üç farklı büyüklük derecesi bulunmaktadır. Oturum art arda uygulanan dört standart tonun ardından bir standart bir değiştirilmiş ton arka arkaya gelecek şekilde toplam 484 standart, 480 değiştirilmiş ton içermektedir. Bir standart tondan önceki ve sonraki iki tonun değişim tipleri birbirinden farklıdır.

Atlanılan uyaran paradigması, düzenli bir şekilde ardışık olarak bireylere uygulanan uyaranlarda yeni bir uyaranın beklenen anda uygulanmaması ile oluşturulan bir paradigmadır.

BEYİN YANIT BİLEŞENLERİ VE UYKUDA YAPILMIŞ ÖRNEK ÇALIŞMALAR

Uykuda yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde P50 ile başlayan beyin yanıtları geç yanıtlara kadar (P900, Ngeç) devam eder ve iyi bir laboratuvar ve ölçüm ortamında pek çok yanıt paketi net olarak gözlenebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Dokunsal uyaranlara karşı uykuda oluşan beyin yanıt bileşenleri. Santral bölgeye ait C_3 elektrodundaki beyin yanıt bileşenleri gösterilmektedir. Düşey eksen genlik (µV) değerlerini, yatay eksen ise uyaran öncesi 1000 ms, uyaran sonrası 2000 ms olmak üzere zaman eksenini temsil etmektedir. Şekilde "0,0" noktasındaki kesikli çizgiler ile uyaranın uygulandığı an gösterilmiştir. Üst taraf pozitif yönü işaret ederken, alt taraf ise negatif yönü işaret etmektedir.

P50 yanıt bileşeni uyarandan yaklaşık 50 ile 120 ms sonra ortaya çıkan pozitif bir bileşendir (Öniz ve ark., 2009). P50 yanıt bileşeni uykuda ağrısız dokunsal uyaranlara karşı beyin yanıtlarının incelendiği bir araştırmada ilk kez gösterilmiştir (Oniz ve ark., 2016). Söz konusu çalışmada P50 yanıt bileşenin genliğinin derin uykuda diğer evrelere göre daha büyük olduğu ve uyku başlangıcı olan hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan

(non-REM, NREM) NREM-1'de (N1) ise diğer evrelere göre daha geç ortaya çıktığı bulunmuştur. P50 yanıt bileşeni duysal işlemleme ile ilgili bir bileşendir. Öniz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ise en derin uyku olan NREM-3'de (N3) bile duysal işlemlemenin devam ettiğini göstermiştir.

N100 yanıt bileşeni, uyarandan 75 ile 150 ms sonra hem uyanıklık hem de uykuda ortaya çıkan negatif bir bileşendir (Ibáñez ve ark., 2009). N100 yanıt bileşeni uyarandaki enerji değişikliği ile özgün olmayan biçimde tetiklenen, fiziksel analizin yapıldığı, dikkat öncesi otomatik bir tepkidir. Daha çok orta hatta (Fz, Cz, Pz) gözlenmiştir ve duysal kayıt ile ilişkilendirilir. N100 yanıt bileşeni, uyaranın enerji değişikliği şiddetine bağlı yaygın bir genel uyarılmışlık hali oluşturur. Genel uyarılmışlık, uyarana karşı motor ve algısal tepkilerin yapılmasını ve dikkatin ilgili uyarana odaklanmasını kolaylaştırır. N100 bileşeninin erken bölümü ayrıntılı duysal analizle bağlantılıdır. Yeni gelen uyaran ile daha önceki uyaran arasındaki farkı algılamakla ilişkilidir. N100 yanıt bileşeni bilinçli durumlar ile ilişkili bir yanıt bileşenidir. Literatürde, uyku derinleştikçe N100 yanıt bileşenin genliğinin azaldığı ve REM'de genliğinin arttığı ve bu bileşenin bilinç durumuna bağlı olduğu belirtilmiştir (Bastuji ve García-Larrea, 1999; Colrain ve ark., 2000; Colrain ve Campbell, 2007). Uykuda uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtlarının incelendiği çalışmalarda N100 yanıt bileşenin uykuyu devam ettirmek için dış uyaranların baskılanması ile ilişkili bir bileşen olduğu öne sürülmüştür (Kocaaslan ve ark., 2010; Oniz ve ark., 2016).

N200 yanıt bileşeni sadece uyanıklık sürecinde ortaya çıkan bir bileşendir. Bu bileşen görev sırasında uyarandan ortalama 200-250 ms ortaya çıkan negatif bir bileşendir. Uyaranın modalitesi ve şiddetinin yanı sıra uyarana dikkat edilmesine, art arda gelen uyaranlar arasındaki farka ve uyaranın sıklığına duyarlılığın sonucu olarak düşünülmektedir. Uyaranların değişmesi ve uyaranların sınıflandırılması ile ilişkilendirilmiştir (Kramer ve Donchin, 1987).

P200 yanıt bileşeni hem uyanıklıkta hem de uykuda uyarandan yaklaşık 200 ms sonra ortaya çıkan ilk pozitif bileşendir. Bu bileşen literatürde P210 veya P220 olarak da adlandırılmaktadır (Kocaaslan ve ark., 2010). P200 yanıt bileşeni, uyaran hakkında karar verilmesi, uyaranın tanımlanması ve farklı uyaranların karşılaştırılması durumlarında gözlemlenmektedir (Başar, 1998). Literatürde, P200 yanıt bileşeninin genliğinin derin uykuda diğer evrelere göre daha büyük olduğu belirtilmiş ve bu durum kortikal uyarılabilirliğin azalması ve buna ek olarak baskılayıcı işlemlemenin bir artışı olarak açıklanmıştır (Vallar ve Baddeley, 1984; Başar-Eroglu ve Başar, 1991). Laurino ve arkadaşları, P200 bileşeninin uyku sürecinin devam etmesi için kortikal bir uyarım başlattığını iddia etmiştir (Laurino ve ark., 2014).

P300 yanıt bileşeni, uyarandan ortalama 200 ile 800 ms sonra ortaya çıkan pozitif bir bileşendir. Bu bileşen bilişsel süreçlerle en çok ilişkilendirilen olay ilişkili potansiyel bileşenidir. P300 bileşeni uyaran sınıflaması, beklenti ve gelen uyaranın farkına varma durumunda ortaya çıkan bir bilişsel bileşen olduğu düşünülmektedir. Bu bileşen ayrıca hedef uyaranlara karşı bir ayırt etme tepkisi olarak ortaya çıkmaktadır. P3a, uyarandan 250-300 ms sonra ortaya çıkarken frontosantral ve pariyetal bölgelerden, farklı ve sürpriz değeri olan ancak bir tepkinin yapılmadığı uyaranlara karşı elde edilmektedir. P3b ise P3a ya göre daha geç daha geç (300–800 ms) ortaya çıkarken, uyaran ile ilgili bir görevin yerine getirildiği seyrek uyaran paradigmasında, santral ve pariyetal bölgelerden kaydedilmektedir. P300'ün uyaran sınıflaması, beklenti ve gelen uyaranın farkına varma değişimleri sonucunda ortaya çıkan, odaklanmış dikkatle, bilişsel çaba gerektiren ve belleğin güncelleştirilmesi ile ilgili bir olay ilişkili potansiyel bileşeni olduğu kabul edilmektedir (Polich, 1986; Başar-Eroglu ve Başar, 1991; Karakaş ve ark., 2000a; Karakaş ve ark., 2000b). P300 yanıt bileşeninin latansı, belleğin güncelleştirilmesi ve davranışa karar vermenin; genliği ise dikkatin ölçüsü kabul edilmektedir (Başar-Eroglu ve ark., 1992; Karakas, 1997). Uyanıklık sürecinde seyrek uyaran paradigmasının kullanıldığı araştırmalarda ortaya çıkan bu bileşenin, uykunun başlaması ile birlikte yerini uykuya özgü bileşenlere bıraktığı bilinmektedir. Uykuya özgü bu bileşenlerin seyrek (hedef) uyarana karşı daha büyük genliğe sahip olduğu bildirilmiş ve bu bileşenlerin sadece uyarana verilen bir tepki olmadığı aynı zamanda primitif bir ayırt etme sürecini yansıttıkları belirtilmiştir (Hull ve Harsh, 2001).

N300 yanıt bileşeni sadece uykuda uyarandan ortalama 300 ms sonra ortaya çıkan negatif bir bileşendir. N1'i %50-%80 alfa içeren N1a ve %50'den az alfa içeren N1b olarak iki alt evreye ayıran bir çalışmada N300 yanıt bileşeninin ilk olarak N1b'de ortaya çıktığı gösterilmiştir (Harsh ve ark., 1994). Literatürde, N300 yanıt bileşeninin dış uyaranlara cevap vermede davranışsal bir başarısızlık ile ilgili olduğunu belirten araştırmalar bulunmaktadır (Ogilvie ve ark., 1991). Uyku başlangıcında işitsel uyaranlara karşı oluşan yanıt bileşenlerinin incelendiği bir araştırmada N1, N1 alfa ve N1 teta olarak iki alt evreye ayrılmış ve bu yanıt bileşeninin N1 alfada ortaya çıkmadığı, N1 tetada net olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir. Aynı araştırmada hem sık hem de seyrek uyaranlara karşı N300 yanıt bileşeninin ortaya çıktığı da belirtilmiştir (Colrain ve ark., 2000). Literatürde N350 bileşenin N1 dışındaki diğer evrelerde K komplekslerinin ortalamalarında ortaya çıkan bir bileşen olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Crowley ve ark., 2002). Literatürde N300 yanıt bileşeninin verteks keskin dalgalar ile ilişkili olabileceği öne süren araştırmalar yer almaktadır (Salisbury ve ark., 1992). Yapılan araştırmalar N300 yanıt bileşeninin genliğinin santral bölgelerde en büyük olduğu ve santral bölgeden öne, arkaya ve yanlara doğru gidildikçe bileşenin genliğinin küçüldüğü bildirilmiştir.

P450 yanıt bileşeni uyarandan ortalama 350 ile 450 ms sonra ortaya çıkan pozitif bir bileşendir. Literatürde söz konusu bileşenin N550 yanıt bileşeni ile ilişkili olduğu ve N550 yanıt bileşeni olmadığında P450 yanıt bileşeninin de ortaya çıkmadığı belirtilmiştir (Atienza ve ark., 2001). P450 yanıt bileşeninin genliğinin uygulanan uyaran özelliklerine bağlı olarak değiştiğini gösteren araştırmaların yanı sıra genliğinin uyaran özelliklerinden etkilenmediğini gösteren araştırmalarda bulunmaktadır (Salisbury ve ark., 1992; Harsh ve ark., 1994; Hull ve Harsh, 2001).

N550 yanıt bileşeni uyarandan ortalama 550 ms sonra ortaya çıkan negatif bir bileşendir. İşitsel uyaranların uygulandığı bir çalışmada K komplekslerinin çıkarıldığı yanıtlarda N550 yanıt bileşenin genliğinin ya çok küçük görüldüğü ya da hiç görülmediği bildirilmiştir (Colrain ve ark., 1999). Literatürde N550 yanıt bileşeninin genliğinin üç faktörden etkilendiği belirtilmiştir. Bu faktörlerden ilki K kompleksinin boyutudur. K kompleksinin boyutu büyüdükçe N550 yanıt bileşeninin genliğinin büyüdüğü belirtilmiştir. İkinci faktör K kompleksinin sayısıdır. Uygulanan uyarana karşı oluşan yanıtta K kompleksinin sayısı arttıkça N550 yanıt bileşeninin genliğinin arttığı belirtilmiştir. Üçüncü faktör ise K kompleksinin uygulanan uyaranla tutarlı bir geçici ilişki gösterme derecesidir (Crowley ve ark., 2002).

P900 yanıt bileşeni uyarandan 750 ile 950 ms sonra, N550 yanıt bileşeninden sonra ortaya çıkan pozitif bir bileşendir. P900 yanıt bileşeninin genliğinin farklı şiddetteki uyaranlardan etkilenmediği belirtilmiştir (Bastien ve Campbell, 1992). Yapılan araştırmalar uygulanan uyaranlar arası süre arttıkça yanıt bileşeninin genliğinin büyüdüğü belirtilmiştir (Bastien ve Campbell, 1992). Söz konusu bileşenin uykuyu başlatmak için uyaranlara bir inhibisyon tepkisi olduğu belirtilmiş ve uyku derinleştikçe yanıt bileşeninin genliğinin arttığı gösterilmiştir (Oniz ve ark., 2016).

Ngeç yanıt bileşeni uyaran uygulandıktan 1000 ile 1300 ms sonra uykuda ortaya çıkan çok geç negatif bir bileşendir ve sınırlı sayıda çalışmada bahsedilmiştir (Pratt ve ark., 1999; Oniz ve ark., 2016). Söz konusu bileşenin genliğinin uyku derinleştikçe arttığı ve uyku başlangıcında çok geç ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Oniz ve ark., 2016). Bu bilgiler ışığında Ngeç yanıt bileşeninin P900 yanıt bileşeni ile aynı özellikler taşıdığı söylenebilir.

Uyku öncesi uyanıklık ve uyku sırasında ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıt bileşenlerinin incelendiği araştırmada P300 ve N450 yanıt bileşenlerinin sadece uyku öncesi uyanıklıkta, P450 ve N550 yanıt bileşenlerinin sadece uykuda, P50, N100, P200, N300, P900 ve Ngeç yanıt bileşenlerinin ise hem uyku öncesi uyanıklıkta hem de uykuda ortaya çıktığı gösterilmiştir (Oniz ve ark., 2016). Araştırmada ayrıca duysal işleme ile ilgili P50, N100 ve P200 yanıt bileşenlerinin genliklerinin, uykuya göre uyku öncesi uyanıklıkta daha büyük genliğe, N300, P450, P900 ve Ngeç yanıt bileşenlerinin ise uyku sırasında en büyük genliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Oniz ve ark., 2016).

Uykuda ağrısız dokunsal olay ilişkili potansiyel uyaranlarına karşı oluşan beyin yanıt bileşenlerinin incelendiği bir araştırmada, bireylerin baskın olarak kullandıkları (sağ) ellerinin iki parmağına (işaret ve orta) sabit basınçta ağrısız dokunsal uyaranlar uygulanmıştır. Hem yüzeysel hem de derin uykuda, seyrek (hedef) ve sık (hedef olmayan) uyaranlara karşı oluşan beyin yanıt bileşenlerin genlikleri birbirine benzer bulunmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre, uykuda beyin yanıtlılığının devam ettiği, ancak baskın olarak kullanılan elde uyaranların ayırt edilemediği bildirilmiştir (İnanç ve ark., 2014a).

NREM uykunun ilk ve ikinci yarısında ağrısız dokunsal uyarılma potansiyeli uyaranlarına karşı meydana gelen beyin yanıt bileşenlerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, P900 yanıt bileşeninin NREM uykunun ilk yarısında, ikinci yarıya göre daha erken ortaya çıktığı bulunurken, N300 ve P900 yanıt bileşenlerinin genliklerinin ise uykunun ilk yarısında ikinci yarısına göre daha büyük olduğu bulunmuştur. Bu araştırmada uykuda ağrısız dokunsal uyaranlara oluşan beyin yanıtlarının uyku evreleri dışında, uyku süresinden de etkilendiği gösterilmiştir (İnanç ve ark., 2014b).

Literatürde bir çalışmada katılımcılara uyumadan önce iki ellerine buton verilmiştir. Bu çalışmada uyanıklık ve uyku sürecinde hemisferik asimetriyi ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Uyumadan önceki uyanıklık döneminde sol hemisferde önemli üstünlük gözlenirken uyku başlangıcında bu durumunun tersine döndüğü gösterilmiştir. Hem REM hem de NREM uykusundan uyanışta sağ hemisfer baskınlığı, takip eden uyanıklık döneminde sol hemisfer tekrar baskınlığı olduğu gösterilmiştir. Bu araştırma ile uyanıklık-uyku-uyanıklık durumlarında genel bir yanallık söz konusu olduğu ve sağ hemisfer baskınlığının, uykuya başlama periyodunun sonunda ve uyanış periyodunun son kısmında görüldüğü belirtilmiştir (Casagrande ve Bertini, 2008).

On iki erkek katılımcı ile yapılan bir çalışmada toplam delta dalga sayısı oksipitalde sol-sağ hemisferler arası anlamlı bulunmamış, ancak santral bölgede sağ hemisferde sol hemisferden anlamlı büyük bulunmuştur. Dil işlevi dışında sağ hemisferin, uyanıklık sırasında sol hemisferden daha aktif olduğu bildirilmiştir (Sekimoto ve ark., 1999).

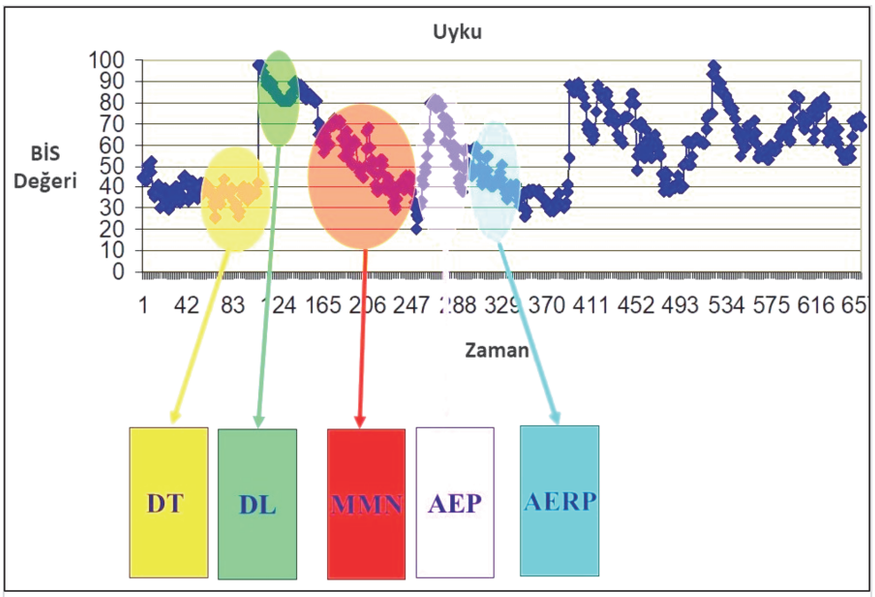
Uykuda frontal, santral, pariyetal, oksipital, anterotemporal, posterotemporal sol ve sağ hemisferlerdeki delta dalgalarının incelendiği bir araştırmada toplam delta sayısının frontal bölgede en fazla olduğu, frontal ve santral bölgede toplam delta sayısının sağ hemisferde sol hemisferden fazla bulunduğu belirtilmiştir. Bu araştırmada ön-arka bölgelerde yavaş dalga uykusu için kullanılan delta dalga sayılarının sol hemisferde üstün olduğu gösterilmiş ve sağ ön-orta bölgelerde daha yüksek delta sayısı, sol hemisfer alanında daha yüksek frekans aktivitesinin veya sağ hemisferde sola göre yüksek frekans aktivitesinin göreceli olarak azalmasının sonucu olabileceği bildirilmiştir (Sekimoto ve ark., 2000).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak polisomnografi temelinde gerçekleştirilmiştir. Hedef uyku tıbbı hastalıklarında tanının konması ve hastalık süreçlerinin izlenmesidir, ancak günümüz biliminde gelişen teknoloji ve araştırma yöntemleri sayesinde birçok yeni yöntem bilim ortamına kazandırılmıştır. Buna bispektral indeks, eş zamanlı beyin yanıtlarını ölçmek amaçlı kullanılan yeni nesil elektroensefalografi cihazları sayılabilir. Bu yeni sistem sayesinde sadece hastalık süreçleri değil normal insanda uyku süreçlerinin hem makro hem mikro süreçlerde incelenmesi olanaklı kılınmıştır.

BİSPEKTRAL İNDEKS VE UYKU ÖLÇÜMLERİ

Literatürde Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) sistemi ile yapılan araştırmalarda söz konusu sistemin zaman çözünürlüğünün düşük olduğu ve araştırmacılar arasında farklı sonuçların ortaya çıkabileceği belirtilmekte ve uyku kayıtlarının skorlanması için yeni elektrofizyolojik sistemler önerilmektedir (Shirakawa ve ark., 2000; Nieuwenhuijs, 2006; Nasibov ve ark., 2010). Uyku kayıtlarının skorlamasında kullanılması önerilen yöntemlerden bir tanesi de "Bispektral İndeks Sistemi"dir (BİS) (Benini ve ark., 2005; Nieuwenhuijs, 2006; Özgören ve ark., 2008). Anestezi derinliğinin monitörizasyonunda kullanılan BİS cihazının değerleri, EEG verilerinin işlenmesi ile elde edilmekte ve 0 ile 100 arasında değişen değerler elde edilmektedir. BİS'de, AASM ile incelenen makro süreçlerinin yanı sıra mikro süreçler de incelenebilmektedir (Özgören ve ark., 2008).

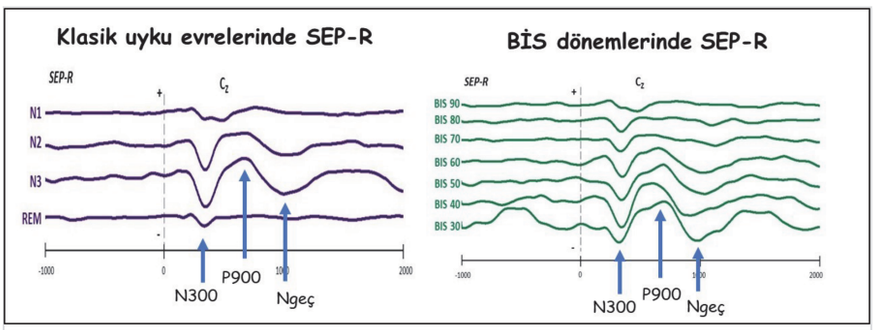
Yapılan bir araştırmada, Ozgoren ve arkadaşları, uyku boyunca farklı deney desenleri uygulayarak yaptıkları ölçümlerde beynin her farklı deney desenine geçtiğinde uyanıklığa yaklaştığını ve uyaranlar monotonlaştıkça uyku derinliğinin tekrar arttığını BİS ölçümleri ile göstermişlerdir (Ozgoren ve ark., 2009; Ozgoren ve ark., 2010) (Şekil 3). Uykunun dinamik bir süreç olduğu ve yapılan çalışmalarda çekim odalarının özel izole yapılarla hazırlanması gibi detayların ve eş zamanlı uyaran verme ve analize olanak sağlayan sistemlerin varlığının önemi bir kez daha görülmüştür.



Şekil 3. Uykuda uygulanan farklı uyaranlara karşı BİS değerlerinin değişimi (DT: Dikotik Ton, DL: Dikotik Linguistik (Dinleme), MMN: uyumsuzluk negativitesi, AEP: İşitsel Uyarılma Potansiyeli, AERP: İşitsel Olay İlişkili Potansiyel paradigmalarını temsil etmektedir. Dikey eksen BİS değerlerini göstermektedir, 100 tam uyanık olma durumunu 0 ise beyin ölümünün gerçekleştiği durumu göstermektedir.

İnanç ve arkadaşları, uykuda katılımcılara dokunsal uyaran uyguladıkları ve eş zamanlı EEG-BİS kaydı aldıkları çalışmalarında klasik skorlama sistemine göre yüzeysel uyku ve derin uykuyu, BİS indeksleri göre ise tüm alt BİS gruplarını (90, 80, 70, 60, 50, 40, 30) incelenmişlerdir. Klasik uyku evrelerinde uyku derinleştikçe ve BİS sisteminde BİS değerleri küçüldükçe N300, P900 ve Ngeç yanıt bileşenlerinin genliklerinin arttığı bulmuşlardır. Ayrıca araştırmacılar BİS 60 üstünü yüksek BİS, BİS 60 altı ise düşük BİS olarak değerlendirmişler ve yüksek BİS değerleri ile yüzeysel uyku (r=0,85) ve düşük BİS değerleri ile derin uyku (r=0,96) arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (İnanç ve ark., 2018) (Şekil 4).

Uyanıklık sürecinde elde edilen EEG kayıtlarında düşük genlikli ve yüksek frekanslı aktivitenin baskın olduğu ve bunun sebebinin desenkronize olan birçok nöron grubunun aktivitesinin olduğu bilinmektedir. Uykunun başlaması ile birlikte beyin aktivitesinin frekansında bir miktar azalma başlamakta ve baskın olarak 8-16 Hz frekansında alfa olarak adlandırılan uyanıklıktakinden daha yüksek genlikli salınımlar gözlenmektedir. Bu salınımlar uykunun derinleşmesi ile birlikte yerini genliği artan ve frekansı giderek azalan beyin aktivitesine bırakmaktadır. Uyku sürecinde EEG'de görülen bu aktivite değişikliğinin ağırlıklı olarak teta (4-7Hz) ve delta (0.5-3Hz) frekans bandında olduğu gözlenmektedir. Uyku evreleri, uykuda çeşitli beyin yapılarının nöral aktivitelerindeki değişikliklerin EEG frekans bantlarına yansımasından yararlanılarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle klasik evreleme yöntemine eşlik eden BİS (veya BİS benzeri) sistemi ile bireylerin uyku süreçleri mikro süreçlerde de incelenebilmektedir. BİS sisteminin, klasik evreleme sistemine yardımcı bir sistem olarak kullanılabileceği söylenebilir.



Şekil 4. Klasik uyku evrelerinde ve BİS dönemlerinde ağrısız dokunsal uyaranlara karşı oluşan beyin yanıtları.

UYKU VE HEMODİNAMİK DEĞİŞİMLER

Uyku sırasında beynin nörofizyolojik işlevleri, sinirbilimde daha az bilinen ve anahtar konulardan biri olmaya devam etmektedir. Nörofizyolojiye ek olarak, uyku sırasındaki beyin hemodinamiği değişimleri hala belirsizdir veya iyi tanımlanamamıştır. Son on yılda, uyku evrelerini otomatik olarak belirlemek için bir dizi sinyal işleme tekniği uygulanmaktadır. Hemodinamik sinyalleri ölçmek, gelecekteki teknolojiler için adaylardan biri gibi görünmektedir. Literatürde uyku sürecini nörofizyoloji (Harris, 2005; Schwartz ve Roth, 2008) ve hemodinamik değişiklikler (Klingelhöfer, 2012) açısından netleştirmeyi amaçlayan bazı çalışmalar bulun–

maktadır. Teknolojinin ileri düzeyde gelişmesiyle birlikte, beyin hemodinamiği yanıtlarının araştırılması alanında çeşitli nörogörüntüleme teknikleri gelişmiştir. Uyku ile ilgili çalışmalarda, evre geçişlerinin özellikleri ve olası belirteçlerinin çeşitli görüntüleme teknikleriyle araştırılması planlanmıştır; fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopi (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) gibi (Braun ve ark., 1997; Kjaer ve ark., 2002; Kaufmann ve ark., 2006; Horovitz ve ark., 2008; Laffan ve ark., 2010). Örneğin, çok düşük frekanslı salınıma sahip olan uykunun en derin evrelerinde glikoz metabolizmasının oldukça azaldığı görülmektedir (Dang-Vu ve ark., 2005).

Literatürde, fNIRS ve fMRG yöntemleri arasında yüksek bir korelasyon olduğu bulunmuş ve fNIRS yönteminin, fMRG yerine güvenilir bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (Strangman ve ark., 2002). Buna göre fNIRS gelecek vaat eden bir araç haline gelmiş ve son yıllarda uyku araştırma alanında da karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, sağlıklı katılımcılarda uyku sırasında uyku aşamaları arasındaki beyin hemodinamiği değişikliklerini araştırmak için birkaç fNIRS çalışması yapılmıştır. Hatta beyin ve kas hemodinamiği fNIRS tarafından farklı aşamalara göre karşılaştırılmıştır (Zhang ve Khatami, 2015). Bir çalışmada, uykudan sonra beyin dokusunun oksijen satürasyonu, uykudan önceki ile karşılaştırılmıştır (Metz ve ark., 2013). REM uyku evresinde oksihemoglobin (HbO) ve toplam hemoglobin (HbT) değerlerinin diğer uyku evrelerine ve uyanıklığa göre daha düşük olduğu bulunurken, deoksihemoglobin (HbR) değerinin uyku evreleri arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Uykunun sonundaki tüm uyku evreleri ve uyanıklık evresi, uykunun başlangıcına göre daha yüksek HbO ve daha düşük HbR'ye sahip olduğu bulunmuştur (Oniz ve ark., 2019).

KAYNAKLAR

- *Atienza M, Cantero JL, Escera C. Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials. Clin Neurophysiol. 2001;112(11):2031-2045.*
- *Başar E. Brain function and oscillations: volume I: brain oscillations. Principles and Approaches. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.*
- *Başar-Eroglu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. Int J Neurosci. 1991;60(3-4):227-237.*
- *Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. Int J Psychophysiol. 1992;13(2):161-179.*
- *Bastien C, Campbell K. The evoked K-complex: all-or-none phenomenon? Sleep. 1992;15(3):236-245.*
- *Bastuji H, García-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. Sleep Med Rev. 1999;3(1):23-45.*
- *Benini F, Trapanotto M, Sartori S, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. Anesth Analg. 2005;101(3):641-644.*
- *Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. Am J Physiol-Legacy Cont. 1937;119(4):692-703.*
- *Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. Brain. 1997;120(7):1173-1197.*
- *Casagrande M, Bertini M. Night-time right hemisphere superiority and daytime left hemisphere superiority: A repatterning of laterality across wake–sleep–wake states. Biol Psychol. 2008;77(3):337-342.*
- *Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. Sleep Med Rev. 2007;11(4):277-293.*
- *Colrain IM, Di Parsia P, Gora J. The impact of prestimulus EEG frequency on auditory evoked potentials during sleep onset. Can J Experiment Psychol. 2000;54(4):243-254.*
- *Colrain IM, Webster KE, Hirst G. The N550 component of the evoked K-complex: a modality non-specific response? J Sleep Res. 1999;8(4):273-280.*
- *Crowley K, Trinder J, Colrain IM. An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly. J Sleep Res. 2002;11(2):129-140.*
- *Dang-Vu TT, Desseilles M, Laureys S, et al. Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. NeuroImage. 2005;28(1):14-21.*
- *Dement WC. A personal history of sleep disorders medicine. J Clin Neurophysiol. 1990;7(1):17-47.*
- *Dement WC. History of sleep medicine. Neurol Clinics. 2005;23(4):945-965.*
- *Gosselin A, De Koninck J, Campbell KB. Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. Clin Neurophysiol. 2005;116(1):211-222.*
- *Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. Respir Care Clin North Am. 2005;11(4):567-586.*
- *Harsh J, Voss U, Hull J, Schrepfer S, Badia P. ERP and behavioral changes during the wake/sleep transition. Psychophysiol. 1994;31(3):244-252.*
- *Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. Ann Rev Psychol. 1983;34:33-61.*
- *Horovitz SG, Fukunaga M, Zwart JA, et al. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. Hum Brain Mapp. 2008;29(6):671-682.*
- *Hull J, Harsh J. P300 and sleep-related positive waveforms (P220, P450, and P900) have different determinants. J Sleep Res. 2001;10(1):9-17.*
- *Ibáñez AM, Martín RS, Hurtado E, López V. ERPs studies of cognitive processing during sleep. Int J Psychol J Int Psychol. 2009;44(4):290-304.*
- *İnanç G, Özgören M, Öniz A. Ağrısız Dokunsal Uyaranlar ve Uyku. J Turk Sleep Med. 2014a;1(1):9-15.*
- *İnanç G, Özgören M, Öniz A. Variations of Simple Somatosensory Evoked Potentials in the First and Second Halves of Sleep. J Turk Sleep Med. 2014b;1(3):77-81.*
- *İnanç G, Özgören M, Öniz A. Non-hızlı göz hareketi uykuda elektroensefalografi ve bispektral indeks sistemi ilişkisi. J Turk Sleep Med. 2018;4(Suppl 1):98.*
- *Karakas S. A descriptive framework for information processing: an integrative approach. Int J Psychophysiol. 1997;26(1):353-368.*
- *Karakaş S, Erzengin OU, Başar E. The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. Neurosci Lett. 2000a;285(1):45-48.*
- *Karakaş S, Erzengin OU, Başar E. A new strategy involving multiple cognitive paradigms demonstrates that ERP components are determined by the superposition of oscillatory responses. Clin Neurophysiol. 2000b;111(10):1719-1732.*
- *Kaufmann C, Wehrle R, Wetter TC, et al. Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. Brain. 2006;129(3):655-667.*
- *Kjaer TW, Law I, Wiltschiøtz G, Paulson OB, Madsen PL. Regional cerebral blood flow during light sleep – a H215O-PET study. J Sleep Res. 2002;11(3):201-207.*
- *Klingelhöfer J. Cerebral blood flow velocity in sleep. Perspect Med. 2012;1(1):275-284.*
- *Kocaaslan S, Öniz A, Özgören M. Uykuda işitsel uyarılma potansiyelleri. ADÜ Tıp Fak Derg. 2010;11(3):49-56.*
- *Kramer AF, Donchin E. Brain potentials as indices of orthographic and phonological interaction during word matching. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1987;13(1):76-86.*
- *Laffan A, Caffo B, Swihart BJ, Punjabi NM. Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. Sleep. 2010;33(12):1681-1686.*
- *Laurino M, Menicucci D, Piarulli A, et al. Disentangling different functional roles of evoked K-complex components: Mapping the sleeping brain while quenching sensory processing. NeuroImage. 2014;86:433-445.*
- *Metz AJ, Pugin F, Huber R, Achermann P, Wolf M. Brain tissue oxygen saturation increases during the night in adolescents. Adv Exp Med Biol. 2013;789:113-119.*

- *Nasibov E, Ozgören M, Ulutagay G, Oniz A, Kocaaslan S. On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering. Biomed Tech (Berl). 2010;55(3):147-153.*
- *Nieuwenhuijs DJ. Processed EEG in natural sleep. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006;20(1):49-56.*
- *Ogilvie RD, Simons IA, Kuderian RH, MacDonald T, Rustenburg J. Behavioral, event-related potential, and EEG/FFT changes at sleep onset. Psychophysiol. 1991;28(1):54-64.*
- *Öniz A, Güdücü Ç, Bayazıt O, Özgören M. Dokunsal olay ilişkili yanıtlar ışığında öğrenme sürecinin irdelenmesi. ADÜ Tıp Fak Derg. 2009;10(2):19-25.*
- *Oniz A, Inanc G, Guducu C, Ozgoren M. Explicit and implicit memory during sleep. Sleep Biol Rhythms. 2015;13(4):380-386.*
- *Oniz A, Inanc G, Guducu C, Ozgoren M. Brain responsiveness to non-painful tactile stimuli prior and during sleep. Sleep Biol Rhythms. 2016;14(1):87-96.*
- *Oniz A, Inanc G, Taslica S, Guducu C, Ozgoren M. Sleep Is a Refreshing Process: An fNIRS Study. Front Hum Neurosci. 2019;13:160.*
- *Ozgoren M, Bayazit O, Kocaaslan S, Gokmen N, Oniz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomed Phys. 2010;4(Suppl 1):S6.*
- *Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. Comput Biol Med. 2009;39(10):879-888.*
- *Özgören M, Kocaaslan S, Öniz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. Sleep Biol Rhythms. 2008;6(4):249-255.*
- *Öztura İ. Polisomnografi. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2010;3(3):11-6*
- *Polich J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1986;63(3):251-259.*
- *Pratt H, Berlad I, Lavie P. 'Oddball' event-related potentials and information processing during REM and non-REM sleep. Clin Neurophysiol. 1999;110(1):53-61.*
- *Salisbury D, Squires NK, Ibel S, Maloney T. Auditory event-related potentials during stage 2 NREM sleep in humans. J Sleep Res. 1992;1(4):251-257.*
- *Schwartz JRL, Roth T. Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. Curr Neuropharmacol. 2008;6(4):367-378.*
- *Sekimoto M, Kajimura N, Kato M, et al. Laterality of delta waves during all-night sleep. Psychiatr Clin Neurosci. 1999;53(2):149-150.*
- *Sekimoto M, Kato M, Kajimura N, Watanabe T, Takahashi K, Okuma T. Asymmetric interhemispheric delta waves during all-night sleep in humans. Clin Neurophysiol. 2000;111(5):924-928.*
- *Shepard JW, Buysse DJ, Chesson AL, et al. History of the Development of Sleep Medicine in the United States. J Clin Sleep Med. 2005;1(1):61-82.*
- *Shirakawa S, Uchimura N, Tanaka J, et al. Development and application of the 'Sleep Ukiha' automated sleep analysis system. Psychiatr Clin Neurosci. 2000;54(3):274-275.*
- *Stickgold R, Fosse R, Walker MP. Linking brain and behavior in sleep-dependent learning and memory consolidation. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(26):16519-16521.*
- *Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. Biol Psychiatr. 2002;52(7):679-693.*
- *Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science NY. 1965;150(3700):1187-1188.*
- *Vallar G, Baddeley AD. Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. J Verbal Learning Verbal Behav. 1984;23(2):151-161.*
- *Zhang Z, Khatami R. A Biphasic Change of Regional Blood Volume in the Frontal Cortex during Non-Rapid Eye Movement Sleep: A Near-Infrared Spectroscopy Study. Sleep. 2015;38(8):1211-1217.*

BÖLÜM 30
Uyku ve Nörofarmakoloji

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0030

Uyku, Anestezi, Bilinç Durumları ve Hipnotik İlaçlar

Prof. Dr. Murat Özgören[1,2], Uzm. Ecz. Kaan Raif[3]

[1] Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Kıbrıs

[2] International Sleep Science and Technology Association

[3] Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Kıbrıs

Bu bölümde uyanıklık dışındaki süreçler uyku ve bilinç durumları başlığı ile ele alınacak ve tarihsel boyutundan geleceğe uzantılar ile kavramsal bir çerçeve oluşturulacaktır. Ayrıca, sinirbilimleri başta olmak üzere, anesteziyoloji, nöroloji, beyin biyofiziği ve benzeri alanlarda çalışan klinisyen, temel bilim araştırmacısı ve diğer bilim insanları için örnek pratik ölçüm düzenekleri sunulacaktır.

TARİHSEL BAKIŞLA BİLİNÇ DURUMLARI

Uyku tek başına yaşamsal döngüden ayrıştırılmaması gereken bir unsurdur. Tarihsel gözle incelendiğinde birçok medeniyette gündüzün bütünleyicisi -bir nevi *'ying yang'*- olarak anıldığı görülmektedir. Yunan mitolojisinde de *'Apollo'* ve *'Dionysos'* sırasıyla gündüz ve geceden sorumluydular. Aslında burada farklı iki bireyin tek vücutta bir araya gelmesine gönderme de vardır. İlginçtir ki, farklı bilinç durumlarındaki tek bir bireyin, anlık bilinç durumlarının, adeta farklı bireyler gibi ele alınması geleneği günümüzde de adeta sürmektedir. Uyku, uyanıklık, anestezi altında beyin, stupor, somnolans ve benzeri hepsi günümüz bilim insanlarınca da farklı bireyler gibi ve farklı araçlarla gözlemlenmeye çalışılmaktadır. Modern bilimin sınırları sanki tam da bu noktada zorlanmaktadır. Bu durumda yapılması gereken; uyku ve bilinç durumları konusunun yeni bakış açıları eşliğinde, yöntemsel zenginlikler ile temel ve klinik bilimler birlikteliğinde, sinirbilim ve beyin biyofiziği araçları kullanılarak ele alınmasıdır.

Bütün olarak ele alındığında geçmişten günümüze süregelen ve modern tıpta da yer alan beynin elektrofizyolojik değişimleri ve nörofarmakoloji ilaçları bize beynin farklı durumlarını (conscious states) incelemek açısından olanak sağlamaktadır. Bu bölümde anestezi altında beyin, elektrofizyolojik değişimler ve kullanılan ilaçların bir araştırma platformu olarak sağladığı konulara da değinilecektir. Bu bölümde, hipnotik maddeler tarih boyunca evrilen uyku tetikleyici etmenler olarak ele alınacaktır.

Modern tıbbın ve eczacılık biliminin oluşmasında Galen önemli bir yer tutmaktadır. Bunun en başta gelen nedenlerinden birisi, Galen döneminde Bergama Asklepion'da -deneysel tıbbın temellerini atacak şekilde- gözlem ve sonuçlara dayalı olarak sağlığın sistematik bir çerçevede çalışılmasıdır. Çok şanslı olduğumuz ikinci unsur ise; döneminde önemli bir yazar olan Aelius Aristides-'in hasta olarak yattığı sürede aldığı notlardır (Steger, 2016). Bu notlardan uykuya ait bir hastane bölümü olduğu ve bitkisel bazı özütlerin verilerek kişilerin uykuya yatırıldıkları anlaşılmaktadır. Belirtilen bitkisel hipnotiklerin tam içeriklerine sahip değiliz ancak buradaki konumuz uyku tetikleyici olmalarıdır. Aslında dışarıdan sağlıkçılar tarafından tetiklenmiş bu uyku benzeri durumun arka planda diğer bir etkisi de hastaların tüm Asklepion uygulamalarına olan uyumunda kolaylaştırıcı bir nokta gibi durmaktadır. Telkin temelli olduğu anlaşılan bu yaklaşımda uyku benzeri durumun getirdiği konfüzyon halinin dönemin sağlıkçıları tarafından fırsata çevrildiği anlaşılmaktadır. Yine de dönemin bitkisel ve kimyasal maddeleri ve etkilerinin gladyatörler ve tutuklular üstünde çalışılmasının -günümüz etik anlayışlarına uygunsuzluğunu bir kenara koyarsak- sonradan eczacılığın temellerine yön veren Galenikler olduğu not düşülmelidir.

Çağlar boyunca uyku tetikleyiciler ve ağrı kesiciler iç içe geçmiş bir kapsamda ele alınmıştır. Aslında savaşlar ve yaralanmalar -özellikle Bergama kolleseyumu dâhil gladyatör dövüşlerinde ağır travmalar- ağrı kesicilerin devreye alınmasında hızlandırıcı olmuştur. Hititlerden beri Anadolu'da oldukça yaygın kullanılan afyon buna örnektir. Afyon, tıbbi olarak cerrahlar tarafından kullanılmasının yanında geleneksel olarak çocukları uyutmak için "çocuk macunu" olarak da satılmaktaydı. Orta çağ boyunca kullanılan *'spongia somnifera'* da uyku verici sünger tanımıyla tam da aradığımız noktaya işaret etmektedir (Prioreschi ve ark., 2003). Hızlı bir anestezi sağladığı not edilen bu süngere emdirilmiş özütler bütünü yüzyıllar boyunca özellikle savaş ve dövüş ağırlıklı olarak travma koşullarında kritik rol almıştır.

1800'lü yıllara gelindiğinde yaralı askerlerin ameliyat koşullarını kolaylaştırmak için modern anlamda ilk anestezik kullanımı Kırım savaşında görülmektedir. Anestezik preparatlar yanında gazların da etkisinin keşfedilmesi orta çağın tamamlanıp bilimde simyadan kimyaya geçişle ortaya çıkmaktadır. Nitröz oksit ve kloroform bunlar arasında sayılabilir. Kırım savaşında kullanılan kloroform bu alanda çığır açıcı olmuştur. Kırım savaşında İngiliz ve Osmanlı askerlerinin aynı tarafta yer alması modern anestezinin Osmanlı coğrafyasına tanıtımını o gündeki ilk gelişmeleri takip edebilir kılmıştır. Modern hemşirelik ve hasta bakımında rahat ve temiz bir koşulda yatırılıp dinlendirilmesi konusu da aynı savaş nedeniyle İstanbul'da (Florence Nightingale Hastaneleri) başlamıştır (Terzioglu, 2011).

Derin uyku/anestezi yaratan sadece gaz ve bitki özleri değildir ve bazı fiziksel durumlar da bunu sağlamaktadır. Hipotermi, anoksi ve benzeri buna örnek olabilecek diğer etkenler arasında sayılabilir. Örneğin, vurgun ve sinir sistemindeki bilinç kaybı etkisi çağlar boyu denizciler tarafından bilinen unsurlardır. Yukarıda bahsi geçen çok farklı fizikokimyasal maddeler ve uygulamaların etkisi uyku ve anestezi arasında bir tür boyutlar arası yolculuktur. Aşağıda buna ilişkin süreçler ve etkileri nedensellik yaklaşımıyla açıklanmaktadır. Ayrıca uyku ve anestezi gibi değişik bilinç durumlarında örnek çalışma düzeneği ele alınmaktadır.

BEYİN İŞLEVLERİNİN İZLENMESİ (MONİTÖRİZASYONU)

Beyin işlevlerinin izlenmesi aslında görünenden karmaşık bir süreçler bütünüdür. Bunun çok sayıda nedeni sayılabilir. Esas konu beynin işlevinin ve çalışma işaretlerinin birbiriyle örtüşmemesidir. Organ olarak işlevlerin büyük kısmının biliş denkleminde olması günümüz biliminin en büyük açmazlarındandır. Tanımlanmasında bile görüş birliği olmayan biliş denkleminde bir de bilinç bozukluklarının eklenmesi süreçleri daha da karmaşıklaştırmaktadır. Biliş dahil birçok üst işlev, ağırlıklı olarak öznel (sübjektif) ölçülen olgulardır ve sürekli izlenme (monitörizasyon) konusunda problem düzlemini oluşturmaktadır. Genelde burada yaklaşım beynin faaliyet gösteren bölgeleri ve/veya anlarında kapasite kullanımına yönelik izleçlerdir. Özellikle nöronlar kan, oksijen, glikoz

gibi birçok metabolik bileşeni yoğun olarak tüketirler. Tüketimi izlemek sağlık çalışanları ve bilim insanlarına önemli kazanım sağlar.

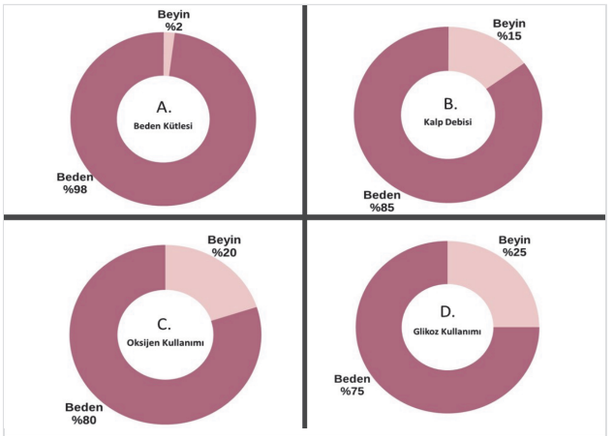
Tüketim Grafiği

Tüketim açısından vücudun diğer organlarına göre daha hırslı bir performans sergileyen beyin açısından bu bağlamda nöronlar odak noktasındadır. Sav böyle iken glia hücreleri aslında beynin görünmeyen arka plan oyuncularıdır. Neredeyse bütün beyin işlevlerinin nöronlara indirgenmiş olmasının ve hatta nöroloji, nöroşirürji ve nörobilimler isimlerinin bile aslında bu yüzyılın ilerleyen dönemlerinde terk edilebileceğine not düşülmesi gerekir. Şekil 1'de tüketim oranları açıklanmaktadır ve A'da belirtildiği gibi beynin kütlesi vücut kütlesinin yalnızca %2'si kadardır. Buna karşın kalpten gelen kan akışının %15'ini almaktadır. Şekil B de kütlesine göre yaklaşık yedi buçuk kat fazla kan talep eden bir organ olduğunu gösterir. Kendi kütlesine göre on kat fazla oksijen kullanarak vücudun %20 oksijenini tüketmektedir (C). Baş metabolitlerden glikoz ve benzeri tüketiminde en iştahlı organ gözüken beynin tüm vücutta sunulan glikozun dörtte birini tükettiğini görüyoruz (D). Bu konuların her biri aslında görüntüleme metotlarına baz oluşturur. Örnek olarak kan-oksijen seviyesi bağımlı görüntüleme veya KOSB-kontrast işlemleme (blood-oxygen-level-dependent imaging, BOLD) sıklıkla kullanılan manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir. Benzer şekilde F-18 florodeoksiglukoz (FDG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ile beynin görüntülenmesinde kullanılır ve beynin işlevleri esnasında glikoz kullanımını gösterir. Aslında tüm görüntüleme yöntemleri sadece morfolojiyi verirken ilgili görüntü kesiti üzerinde sonradan bilgisayar işlemleme ile kan miktarı, oksijen kullanımı, şeker kullanımı istatistiksel parametrelere bölünerek renk skalası ile "işlev görüntüleme" haline getirilmektedir. Yakın dönemde umut vadeden bir görüntüleme yöntemi de hem oksijen bağlanma hem de kanlanma miktarını ölçen işlevsel yakın kızılötesi (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) metodu da işlevsel işaretleri bize sunar. Burada periferik oksijen ölçümünde (oksijen doygunluğu, [oxygen saturation, SpO_2]) parmak pulpası (veya kulak) içerisinden geçirilen kızılötesi ışığın oksijen hassas ölçüm değerlerini vermesine benzer bir yaklaşım bulunmaktadır. Kranyumdan geçmeyi ve yaklaşık 1-3 cm arası korteksten geçerek geriye yansıyan bu saçılım deseni çözümlendiğinde oksijenize ve deoksihemoglobin değerlerini sunmaktadır. Oksi ve deoksihemoglobin belli oranlarda taşınan kanı da ifade etmekte olduğundan toplam kan hacmini de birim zaman/debi olarak bize sağlamaktadır.

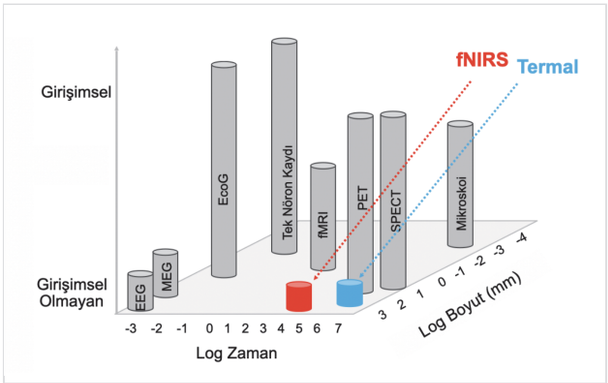
Çoklu İşaretler, Enformasyon ve Entropi

Yukarıda görüldüğü üzere beyin veya yaşamsal faaliyetler esnasında sinir sistemi ısısal (termoregülasyon), oksijen, elektromanyetik başta olmak üzere biyofiziksel birçok enerji harcanma döngülerinden geçmektedir. Ana hatlarıyla, beynin enerji kullanımı esnasında metabolitlerden, oksijen tüketimine (örneğin BOLD sinyali), elektriksel alanlardan manyetik işaretlere kadar çoklu işaretler ile izlenmesi mümkündür. Bu aslında, bilişsel biyofizik bakış açısıyla tasarlanabilecek birçok uyku ve bilinç durumu izlem sisteminin genel çerçevesini de tanımlamaktadır.

Şekil 2'de yer alan grafik hipotetik varsayımla çizdiğimiz bir şekildir. Yukarıda anlatılan çerçeve üzerinde morfoloji ve işlevin yerleştirildiği bu grafikte boyut, zaman ve girişimsellik (invazivlik) ekseni mevcuttur. Boyutları yaklaştırmak için logaritmik eksende sunulan üç boyutta bazı görüntüleme yöntemleri listelenmektedir. Zaman ekseninde milisaniye boyutuyla en küçük (avantajlı) değerde olan elektroensefalografi (EEG) ve manyetoensefalografi (MEG) aynı zamanda girişimsel olmamaları nedeniyle çok değerlidir. Burada doğal olarak taviz verilen hacimsel çözünürlüktür. Elektrokokleografi (electrocochleography, ECOG) gibi yöntemler ise yüksek girişimsellik sorunu haricinde mükemmel boyutsal çözünürlüğe sahiptir. Bu şemada henüz icat edilmemiş bir yöntem de hipotetik olarak konumlandırabilir: Termal beyin görüntülenmesi. Yukarıda ifade edilen oksijen, metabolit (glikoz) kullanımı ile aslında yan bir işaret de çıkmalıdır ve bu da termal izdir. Bu termal izin hassas olarak kaydedilebileceği termal kamera teknolojisi hızla gelişmektedir ve konumuz olan uyku ve bilinç durumlarında görüntülemede kullanışlı bir yöntem adayıdır.



Şekil 1. Beyin-Beden İlişkileri. (A) Beden Kütlesi, (B) Kalp Debisi, (C) Oksijen Kullanımı, (D) Glikoz Kullanımı (açık renk beyin, koyu renk beden yüzdelerini göstermektedir).



Şekil 2. Beyin biyofiziği bakış açısından farklı görüntüleme yöntemlerinin zaman-uzaysal çözünürlük ve girişimsellik açısından özellikleri.

Genel olarak son yıllarda beyin işlevlerinin informasyon alışverişi bağlamında alındığı hatırlanmalıdır. Buna bakılacak olursa bilgi (enformasyon) alışverişi -tüketim üzerinden izlemeye almaya çalıştığımız- iki beyin bölgesinin senkron olarak etkinleşmesine bakılarak gösterilebilir. Bu senkronizasyon, nöral ağlar üzerinden uzak beyin bölgeleri arasında minimal gecikme ile benzer desenle etkinlik gösterilmesi ile saptanabilir. Farklı salınımda hareket eden bu uyaranların yine aynı salınımda diğer yörelerde karşılık bulmasının bilgi trafiğinde kritik unsur olarak görülmesi kaçınılmazdır. Diğer bir unsur da enformasyon akışının evrensel bir fenomen olarak termodinamik ve uzay-zamanda düzenlilik açısından "düzensizlikten düzene geçiş" olduğunun kavranması doğru olacaktır.

Gazzaniga, *'Ethical Brain'* adlı yapıtında yaşam, etik ve insan olma gibi kavramların sinirbilimler çerçevesindeki örgüsünü ele almaktadır. Burada çok kritik bir soruya cevap önermektedir: insan ne zaman canlıdır veya ölüdür? Basit görünen bu sorunun yanıtı organ ölümleri değildir (Gazzaniga, 2005). Keza sadece bu konu–

da neredeyse tüm ülkelerdeki hukuk sistemleri ortak fikirdedir ve tüm organlar arasından sadece "beyin ölümü" kişiyi ölü tanımlatır. Yaşam ise fetüste başlar ve ilk reaktif yani dış etmenlere yanıt verebilen sinir sistemi ile canlılık tanımlanır. Yani yaşıyor olmanın hukuksal ve tıbbi tanımı etki-tepki yeteneğine sahip bir nöral sistemdir (güncel kürtaj yasal tartışmaları bu sınırda başlar). Bu sistem, -koma da dâhil aslında aktif haldedir- kişinin dinamik tepki verme yeteneğinin kaybına kadar devam eder. Dış dünyadan duysal etki uyandırabilecek etmenler arasında özellikle işitme ve dokunma en çok tercih edilen uyaranlar olarak yoğun bakım ve sinirbilim uygulamalarında yer alırlar. Buradan hareketle aynı ses uyaranlarını ve bunlara karşı olan beyin yanıtlarını kullanarak (işitsel beyin sapı yanıtlarından karmaşık yanıtlara kadar) bilinç durumlarının da izlenebileceği sonucuna ulaşılabilir.

Ölüm yaşam tanımlarında Gazzaniga'dan çok önce Rudolf Clausius 19'uncu yüzyıl sonunda eşinin doğum yaparken ölümü ile tetiklendiğine inanılan "termodinamik yasaları" önemli yer tutar (Hanlon, 2020). Clausius'un eşinin ölürken yavaş yavaş elindeki yaşam enerjisinin sıcaklığın yerini soğukluğa bırakmasından yaşamın enerjiyi koruyabilme yetisi olduğunu ortaya atmıştır ve bu durum biyolojik sistemler için termodinamik kavramlarının inşa edildiği tetikleyici olmuştur. Termodinamik açıdan beyin düzensizlikten düzene geçmekte ve enformasyon akışını böyle sağlamaktadır (Swinburne, 1904).

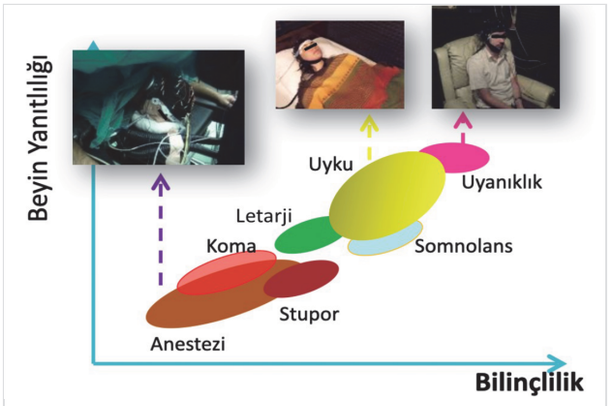
BÜTÜNCÜL BAKIŞLA BİLİNÇ DURUMLARI

Uyanıklık, uyku, anestezi vb. farklı bilinç durumları olmasına rağmen, bildiğimiz uyanıklık hariç diğer durumlar arasında vijilans açısından net bir ayrım yapmak zordur (Şekil 3). Vijilans kavramı dikkatin belli bir görev üzerinde uzun süre sürdürülmesi, tetikte olma, bireylerin çevresel uyaranları fark etme, anlamlandırma ve çevredeki değişimlere uygun yanıt verebilme yeteneği olarak açıklanabilmektedir. Başka bir deyişle vijilans, bilişsel işlevsellik seviyesi olarak tanımlanmakta ve farklı bilinç durumları açısından incelendiğinde uyanıklığı işaret etmektedir. Çünkü bilinçli bir tepki olmaksızın farklı bilinç durumlarında merkezi sinir sisteminin dış uyaranlara işlevsel yanıtlılığını göz ardı etmek mümkün değildir. Uyanıklıkta olduğu gibi, uyku ve anestezi gibi bilinç durumlarında da beynin dış uyaranlara belli ölçüde yanıt verdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Geçen yüzyıldaki teknolojik yenilikler, uyku ile ilgili geçmişte mümkün olmayan birçok bilgiye ulaşılmasına olanak sağlamıştır. Uyku sırasında farkındalık düzeyinde azalma olsa da beyin hala aktif olarak çalışmaya devam etmektedir. Bu aktivitenin en temel kanıtı olarak uyku evreleri arasındaki geçişler gösterilebilir. REM uykusu sırasında beynimiz uyanıklık durumuna benzer bir şekilde aktiftir ancak farkındalık uyanıklık durumuna göre daha azdır. Bu nedenle vücudumuz rüyaları bilinçli bir şekilde gerçek olarak tanımaz ancak bu rüyalar uyandıktan sonra hatırlanabilir. Bazı kimyasal maddelerin bilinç durumu üzerine farklı etkileri bulunmaktadır. Örnek olarak, uyarıcılar yüksek farkındalık, öfori duyguları yaratırken, depresanlar azaltılmış farkındalık ve rahatlama duyguları, halüsinojenler ise değişen gerçeklik algısı duyguları yaratmaktadırlar. Normal bilinç durumu, insanların uyanıklık, farkındalık ve bireylerin kolayca uyanabileceği sağlıklı uykuyu içermektedir.

FARKLI BİLİNÇ DURUMLARINDA ÖLÇÜM

Ölçmek istenilen konu beyin işlevi olunca sürecin ne denli karmaşık olduğu yukarıda irdelenmiştir. Bilinç durumları değiştikçe beynin işlev aralıkları da hızla değişmektedir. Nedensellik (causality) açısından tam olarak açıklanamasa da beynin işlev işaretleri hızlı bir değişim göstermektedir. Bir nevi boyut atlamakta olan işaretlerle ilgili fraktal boyut, entropi gibi yaklaşımların altında bu yatmaktadır. Aslında hafif anestezi ve uykunun yüzeyselden derine doğru geçişi birbirine oldukça benzer bir süreç izlemektedir.



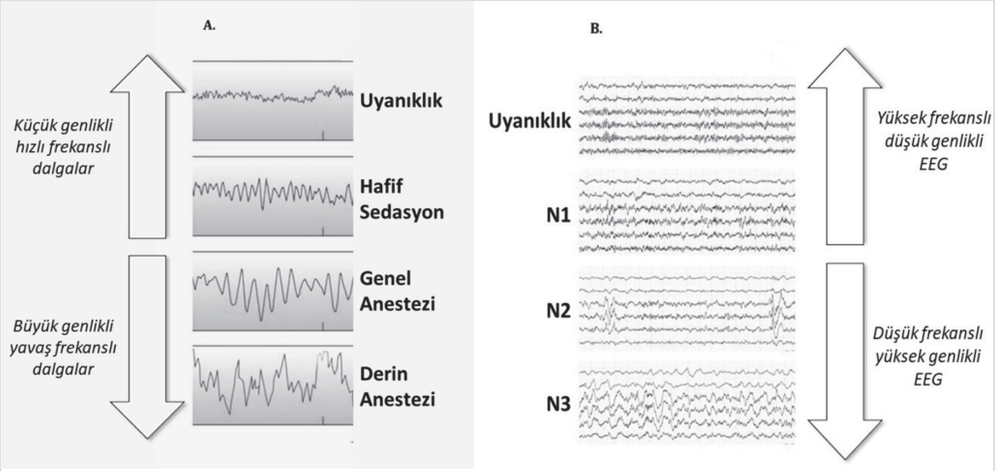
Şekil 3. Bilinç durumları ve beyin yanıtlılığı.

Uyku ve Anestezi Benzerliği

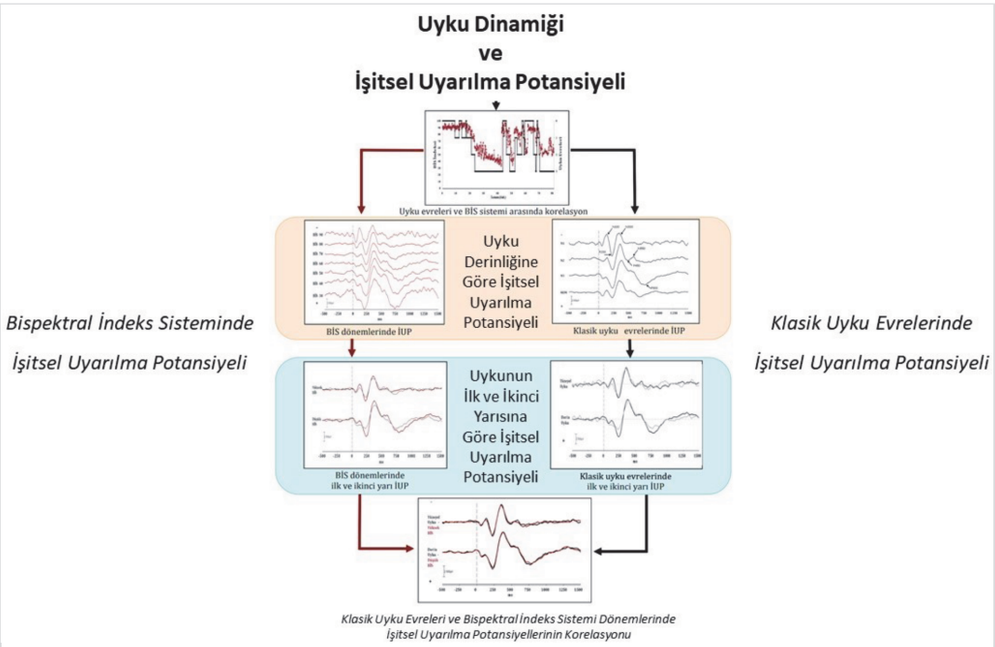
Uyku ve anestezi arasında benzerlik büyük olasılıkla değişen veya bozulan beyin işlevinde yatmaktadır. Kısmen hipnotik (anestezik) ilaçlar verildiğinde aslında yüzeysel uykuya benzer şekilde EEG dalgalarında yavaşlama ve alfa hâkimiyeti görülmeye başlar. Bu süreç ilerledikçe dalga frekanslarında yavaşlama ve özellikle genlik artışı hâkim hale gelir. Şekil 4'de gösterildiği üzere sağda uyku solda anestezi derinliği ve EEG dalgalarında frekans boyutundaki değişiklik izlenmektedir. Gerek bispektral indeks (BİS) gerekse diğer dalgacık/frekans yaklaşımlarının alt planını bu dönüşüm oluşturmaktadır. Grubumuzun gerçekleştirdiği çalışmalarda uyku derinliği evre 2-3 seviyeleri ile propofol dozu 0,8 µg/mL'ye ulaşmasının benzer dalga yapısı oluşturduğunu ve ikisinde de bilinç durumunda değişim olduğu gözlenmiştir (Şekil 4) (Ozgoren ve ark., 2010; Kelley, 2010).

Farklı Paradigmaların Örtüşmesi

Beynin tepki verebilirliği ile reaktif olarak işlevlerin ölçülmesi bize beyin biyofiziğinin sağladığı bazı ölçüm araçları ile mümkün olmaktadır. Aşağıda yer alan şekilde farklı yaklaşımlarda beynin işlevlerinin benzer işaretler göstermiş olması memnunluk vericidir. Keza sağda klasik uyku evrelemesi ile elde edilmiş beyin yanıtları görülürken yukarıda açıkladığımız BİS eşliğinde yapılan ölçümleme ile aslında birçok evrede beynin işlevleri ölçülebilmektedir (Şekil 5). Burada aslında kesikli ve kurguyla sınırları çizilmiş bir uyku evrelemesi yerine sürekli ve sayısal bir evrelemeye geçiş mümkün olmaktadır. Yine uyku evrelemesi esas olarak uyku evreleyicisi (operatör) veya ona yakın bir eğitilmiş yapay zeka programı gerektirirken sürekli ölçüm zaten kendi başına otomatik ve nesnel (objektif) bir bakış açısı sunmaktadır. Daha da ötesi iki koşulda da beynin her uyku derinliğinde dışarıdan ses uyaranlarına verdiği tepki düzeyi görülmektedir. Beyin yanıtlılığı olarak tanımlayacağımız bu taşıyıcı model bize tüm bilinç durumlarında kılavuzluk edebilecek yapıdadır. Bunun baş nedeni uyku evreleri için var olan bölümleme/evreleme yaklaşımının farklı bilinç durumları için tanımlanmamış olmasındandır (ör., somnolans, stupor vb.).

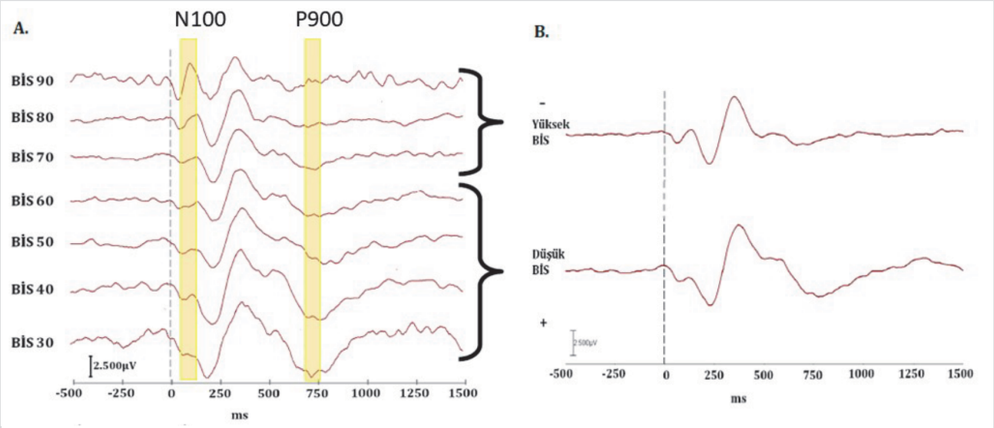


Şekil 4. (A) Anestezi derinliğine bağlı olarak EEG aktivitesinde meydana gelen değişim: Verilen anestezik madde miktarı arttıkça EEG frekansının yavaşladığı ve beta>alfa>teta>delta şeklinde bir geçiş olduğu görülmektedir. (B) Uyanıklık ve NREM uyku evrelerinde EEG'de görülen frekans ve genlik değişimi. Uyku derinleştikçe dalgaların frekansının düştüğü, genliğinin arttığı görülmektedir (Kelley, 2010'dan uyarlanmıştır).



Şekil 5. Klasik uyku evrelerine ve bispektral indeks sistemine göre işitsel uyarılma potansiyelleri (Atlı, 2010'dan uyarlanmıştır).

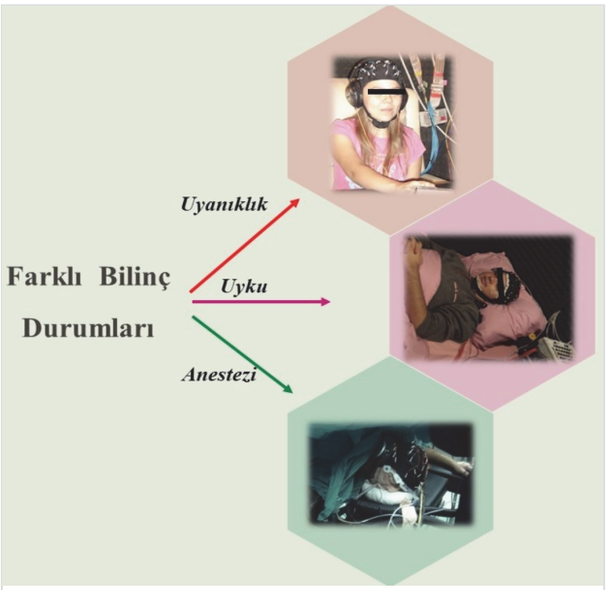
BİS eşliğinde beyin yanıtlılığı ölçüldüğünde bize uyarandan sonra 1000 milisaniye kadar süren erken ve geç yanıtları sunmaktadır. İlginç olarak bahsi geçen geç yanıtlar uykunun derin evrelerinde güçlenmektedir. Yavaş salınımlı ve çevreyi gözlemlenmeye yaradığını ön görebileceğimiz bu yanıtlar değerli uyku biliş yanıtlarıdır. Ses uyaranlarının alışık olduğumuz erken yanıtları (ör., N100) uykunun hemen başındaki yüzeysel evrelerden itibaren hızla kaybolmaktadır (Şekil 6). Burada yukarıdan aşağıya doğru yüzeyselden derine, uykuda bilgi işlemleme süreçleri görülmektedir. Büyük olasılıkla dış dünyadaki hızlı bilgi alışverişine ilişkin bu enformasyon yolağı veya bileşeni kapatılarak farkındalık bağlamında durağanlık sağlanmaktadır.



Şekil 6. BİS dönemlerinde CZ elektroduna ait işitsel uyarılma potansiyelleri (n=18). (A) Yukarıdan aşağıya doğru azalan BİS değerlerinde işitsel uyarılma potansiyelleri gösterilmiştir. Sarı ile işaretli olan beyin yanıt bileşenlerinden ilki N100 yanıt bileşeninin, ikincisi P900 yanıt bileşenini göstermektedir. (B) Üst tarafta yüksek BİS dönemlerinde işitsel uyarılma potansiyelleri, alt tarafta ise düşük BİS dönemlerinde işitsel uyarılma potansiyelleri gösterilmektedir. Yüksek BİS dönemi BİS 90, 80 ve 70 dönemlerinin bir arada değerlendirilmesi ile düşük BİS dönemleri ise BİS 60, 50, 40 ve 30 dönemlerinin bir arada değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Uyaran anı "0" noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms, uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir (Atlı, 2010'dan uyarlanmıştır).

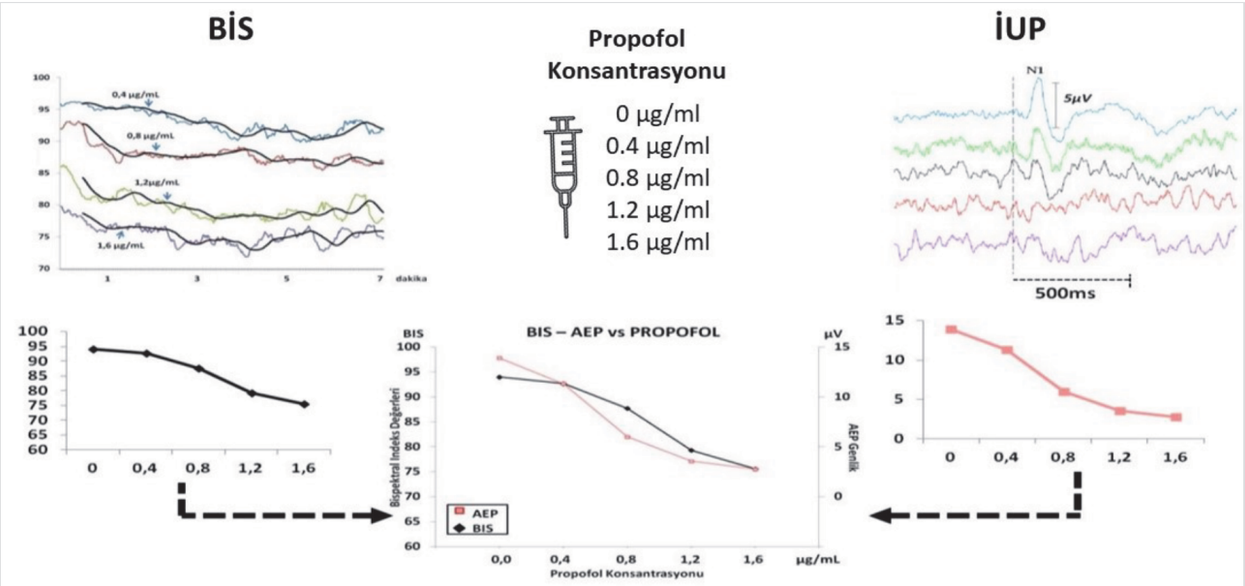
FARKLI BİLİNÇ DURUMLARINDA TEORİK VE PRATİK ÇERÇEVE

Beyne bir kara kutu olarak bakarsak kutunun içinin gözlemlenmesi için giriş ve çıkış verilerini incelememiz akılcı olacaktır. Beynin kendi başına ürettiği işaretlere şu ana kadarki bölümlerde değinilmiştir: hemodinamik, elektrofizyolojik işaretler ve benzeri. Bunun ötesinde ise beyin en reaktif yani dış etkenlere tepki veren organların başında gelir. Bu sadece basit bir etki tepki ilişkisinden ötede bir kavramdır. Bu konuya bir örnekle değinilebilir: "Masaya ritmik olarak elle güçlü bir ses çıkarmak üzere vurulur ve bir süre sonra neredeyse kanıksadığımız bu uyaranlara birden ara verilir.". Burada ilginç bir olay ortaya çıkar ve beyin gelmeyen sese daha önce gelen seslerden çok daha fazla ve farklı tepki verir. Bu da bizi pasif duysal devre kurgusundan daha karmaşık bir örgüye götürür. Belki de vahşi bir ormanda hayatta kalmaya çalışan ilk insanlarda gece karanlıkta birden diğer hayvanların sesinin kesilmesinin bir belaya işaret ettiği dönemlerden kalan ilginç bir fenomendir. Benzer bir fenomen, gece diğer odada uyuyan bebeğine kulak kabartan bir annenin ses değişikliklerini derin uykusunda bile izlemesinde görülebilir. Grubumuzda çok geç beyin yanıtları olarak ölçülen bu yanıtların uyarandan yaklaşık 900 ms sonra görülen ve çok yavaş bir etraf gözlemlenme döngüsüne işaret ettiğine inanılmaktadır. Bu çok düşük frekanslı salınım aslında bilinç, farkındalık, uykululuk gibi birçok kavramda karşımıza çıkmaktadır. Buraya bir nokta düşmemiz gerekli, zira manyetik rezonans görüntülemede (MRG) hemodinamik olarak ve EEG'de elektrofizyolojik olarak saptanan bu devreler (default mode network) bilinç devreleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Uyanıklık, uyku, anestezi gibi farklı bilinç durumlarında ortak kullanılabilen beyin yanıtlılığına ait elektrofizyolojik ölçümler.

Beynin dinamik özelliklerindeki değişiklikler tepkiselliği ile elde edilebilir. Diğer bilinç durumları ise genellikle dış dünyaya verilen tepkilerdeki eksiklik derecesine göre belirlenir. Bu nedenle, kademeli olarak değişen bir yanıt izleme sistemi bu konuda faydalı olabilir. Bu bağlamda elimizde en güçlü uyaranlardan bir tanesi de işitsel uyaranlardır (Şekil 8).



Şekil 8. Farklı propofol konsantrasyonlarına karşı elde edilen işitsel uyarılma potansiyelleri (İUP) ve BİS değerleri gösterilmektedir. Üst iki grafikte devamlı BİS ve ortalama İUP grafikleri, altta sol bölümde ortalama BİS değerleri, altta sağ bölümde ise ortalama İUP değerleri ve altta orta bölümde ise BİS ve İUP'nin beraber değişimi gösterilmektedir (Gökmen, 2012'den uyarlanmıştır).

Fiziksel ses sinyallerinin bazı alt özelliklerinden, sıklık, yoğunluk ve konum en çok tercih edilen bilişsel uyaranlardandır. Tipik olarak, ton (sinüzoidal) ya da tıklamalar uyaran olarak uygulanır ve duysal/bilişsel tepkiler, kafa derisine bağlanan elektrotlar aracılığıyla kaydedilir. Temel duysal özelliklere (aşağıdan yukarıya) diğer biliş özellikleri de doğal olarak eşlik eder: dikkat, hafıza (yukarıdan aşağıya) ve böylece aşağıdan yukarıya özelliklerin tümü karmaşık bir manzara çizer. Ses örneğinden devam edilecek olursa; işitsel beyin sapı yanıtları (auditory brainstem responses, ABR), orta gecikmeli yanıtlar (medium latency responses, MLR) kendini sırasıyla işitsel uyarılmış potansiyeller (İUP) ve bilişsel geç yanıtlara (auditory event-related potential, AERP) bırakırlar. Sinyalin latansı bile tek başına fiziksel bir uyartının farklı anatomik yapılardaki yolculuğunu bize aktarır. Sesin tek bölgede işlemlenmediğine, korpus kallozum üstünde aktif işitme korteksine ve oradan da frontal bölgelere olan enformasyon trafiğine tanıklık edilir (Bayazit ve ark., 2009). İki farklı sesin farklı iki kulağa aynı anda ulaşması da zorlu bir görev haline gelir: Dikotik dinleme paradigması. Dikotik dinleme ile aslında birçok beyin bölgesinin işlevlerinin sağlamlığı saptanabilir.

YÜKSEK İŞLEVLER AÇISINDAN BEYNİN İZLENMESİ: BELLEK VE BİLİNÇ DURUMLARI

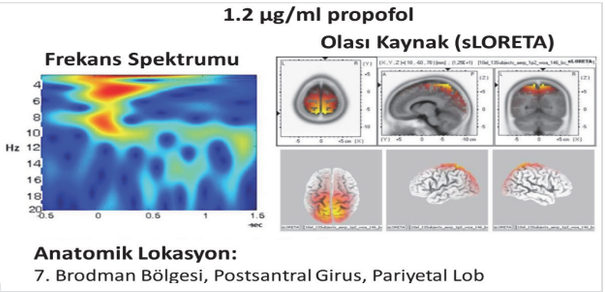
Farklı bilinç durumlarında beyin işlevleri hala tam olarak aydınlatılamamış konulardan biridir ve günümüzde değişik yöntemlerle çalışılmaktadır. Anesteziye bağlı bellek süreçleri de bu bilişsel işlevlerin başında gelmektedir. Anestezinin bellek kaybı yapıp yapmadığı ya da anestezi sırasında istenmeyen hatırlama yaşantısının olup olmadığı merak edilen konulardandır. Öniz A ve arkadaşları (2008) yaptıkları bir çalışmada anestezi öncesi, sırası ve sonrasındaki bellekle ilişkili süreçleri değerlendirmişlerdir. Üç koşula ait yeni çok bloklu bellek değerlendirme deseni oluşturarak anestezi öncesi ve operasyon sonrasında uyarlanmış "İşitsel Sözel Öğrenme Testi" ve "Kelime Tanıma Testleri"ni sırasıyla uygulamışlardır. Örtük belleğe yönelik de "Uyarlanmış Kelime Kökü Tamamlama Testi"ni kullanmışlardır. Anestezi derinliğini BİS değerleri ile izlemişlerdir. Anlamlı ve anlamsız uyaran (Moğolca kelimeler) hatırlama oranları operasyon sırasında hafif anestezi grubunda derin anesteziye göre (kesme noktası, BİS 40) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Açık belleğin ise BİS düzeylerinden bağımsız olarak korunduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak anestezi derinliğinin beyinde bilgi işlemlemenin "engellenmesinde" etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım uykuda da çalışılmış ve uyku evrelerinde de belleğe ait bilgi işlemlemenin sürdüğü gösterilmiştir (Öniz ve ark., 2015).

UYKU VE ANESTEZİ ÖLÇÜMLERİ: ÖRNEK ÇALIŞMALAR

Anestezi altında ölçüm yapılabilmesi için grubumuz tarafından hazırlanan ölçüm düzeneği ana hatlarıyla şu kısımlardan oluşmaktadır: İlk olarak hedef organ olan beynin doku perfüzyonu hesaplanarak modellenmiş bir anestezik ajanın dozları saptanır. Bu dozları verebilecek bir infüzyon pompası aşamalı olarak ve zamana yayılmış şekilde bu beyin hedef şemasında propofolün aktarılmasına olanak sağlar. Bu sayede paralel düzlemde kulak içi etimotik kulaklıklar vasıtasıyla önceden saptanmış ses uyaranları gönderilmeye başlanır. Yine eş düzlemde EEG, BİS ve diğer vital parametreler kaydedilmeye başlanır. Zaman işaretli ses uyaranlarıyla senkronize edilmiş (embedded microcontroller stimulation unit, EMISU) olan bu bilişsel aktarım düzeneğinde, anestezik ajan perfüzyon düzeyi de bu zaman akışı üzerinde kayıtlanır (Ozgoren ve ark., 2009). EEG en az 40 kanal üzerinden tercihen EEG bonesi ile kaydedilir. Düşük empedanslı yapılan bu kayıtlar daha sonra çevrimdışı hesaplama için veri tabanını oluşturur. Kaynak ayrıştırma için genellikle çok paradigmalı sayısal hesaplama yazılımı ve programlama (multi-paradigm programming language and numeric computing environment) üzerinde modellenmiş çözünümler oluşturulur. Ters yaklaşımla kaynak tespiti ile kaynak jeneratörlerin güç, latans, yayılım gibi parametreleri de elde edilir. Aşağıda propofol beyin hedef dozu 1,2 µg/mL'ye ulaştığında ve kişi elinde sıkmakta olduğu tetik mekanizmasını istemsiz olarak bıraktığında bilinç yitimi anı oluşmaktadır. Bu esnada beyin elektrofizyolojik işaretlerinde (EEG vb.) büyük çaplı değişikler izlenmektedir. Standart düşük çözünürlüklü beyin elektromanyetik tomografi (standardized low resolution brain electromagnetic tomography, sLORETA) ile elektrofizyolojik kaynak ayrıştırması ile değişen dalgaların kaynakları ters çözümleme ile saptandığında (burada en benzer örnek deprem kaynağının değişik sismik istasyon verileri–

nin ters çözümlenmesidir), pariyetal bölgede ve özellikle prekuneusta yerleştiği görülmektedir (Şekil 9). Enformasyon trafiğinin bozulduğu veya boyut değiştirdiği bu anda ve kaynakta bilinç yitimi karşımıza çıkmaktadır. Dalga yapılarının yavaşlama ve değişimi BİS ile de izlenebilmektedir (Şekil 10). Yine elektrofizyolojik olarak dış uyaranların filtrelenmesi ve dış dünya ile iletişimin (enformasyon trafiğinin) kesilmesi, yukarıdan aşağıya propofol dozunun artması ile işitsel uyaranların yanıtlarını azalması ve N100 bileşeninin tümüyle yitimi şeklinde gözlemlenir.

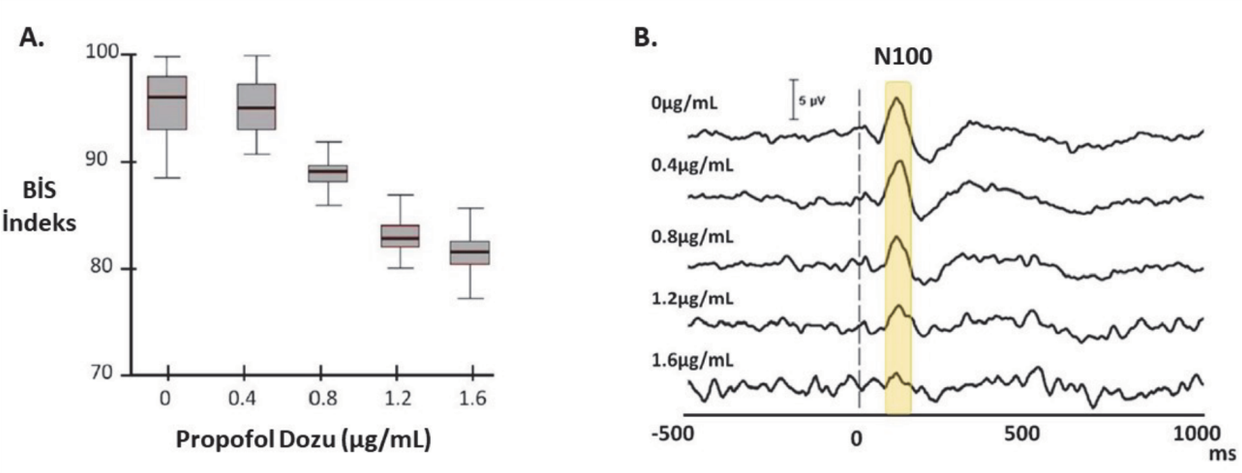


Şekil 9. Anestezi sırasında dalgacık spektrogramı ve sLORETA kaynakları. Spektrogramın yatay ekseni zamanı temsil etmekte ve 0 değeri uyaranın uygulandığı anı göstermektedir. Dikey eksen aşağıya doğru artan frekansı Hz cinsinden göstermektedir. N100 (N1) bileşeni için olası kaynaklar sLORETA ile gösterilmiştir.

Gökmen ve arkadaşları (2009) yapmış oldukları bir çalışmada anestezi altında beyin işlevlerinin irdelenmesinde elektrofizyolojik kayıtlar sırasında bahsi geçen gürültülerin etkisini ve ameliyathane ortamında hasta, anestezi ve cerrahi ekiplerinin karşı karşıya kaldığı işitsel ve elektromanyetik gürültüleri incelemişlerdir. Ölçüm yaptıkları 16 ameliyat sonucunda en az 49,85 en çok 79,94 dB olmak üzere ortalama 63,10±5,37 gürültünün ameliyat boyunca ortama egemen olduğu gösterilmiştir. EEG kaydına yansıyan elektromanyetik gürültü kaynakları arasında en yüksek gürültünün elektrokoter cihazına ait olduğu gösterilmiştir (248,0 mGauss). Bu cihazın çalışması esnasında ölçüm aralığından 400 kat kadar yüksek bir skalada elektromanyetik gürültü etkeninin kayıtlara bulaştığı bildirilmiştir. Bu traselerde kesici özellikli testere dişli dalga formatı en sık görülen olarak sunulmuştur. Vakum pompaları (52,0 mGauss), cerrahi aydınlatma (0,1 mGauss) ve monitörlerlerin (1,0 mGauss) değişik derecelerde elektromanyetik gürültü yarattığı ölçülmüştür. Vakum pompası ve harekete bağlı artefaktlar, daha yavaş salınımlı büyük defleksiyonlar sunmuştur. Belirtilen gürültü etmenleri gerek elektrofizyolojik kayıt kalitesi açısından gerekse ortam sağlığı açısından irdelenmiştir. Çalışmada yazarlar tarafından çok hassas özellikte kayıt yapan EEG benzeri (BİS vb.) cihazların sağlıklı kayıt yapabilmeleri ile elde edilecek sinir sistemi işlevleri açısından yüksek zamansal çözünürlüklü veri eldesi önerilmiştir (Gökmen ve ark., 2009).

Tüm bu olumsuz koşullara rağmen yukarıda örneklerle anlatıldığı gibi ortamın iyi kontrolü ile ölçüm yapmak mümkün olabilmektedir.

Ölçüm ve Zorlukları



Şekil 10. (A) BİS ve propofol ilişkisi; dikey eksen BİS değerlerini gösterirken, yatay eksen propofol dozunu göstermektedir. (B) Uykuda işitsel N100 bileşeni; dalga formları, anestezi altında alınan elektrofizyolojik kayıtların ortalamasını temsil etmektedir (n=12). Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms'den uyaran sonrası 1000 ms'ye kadar olan zaman dilimini, 0 anı ise uyaranın uygulandığı anı göstermektedir.

UYKU BİLİNÇ DURUMLARI GELECEK BAKIŞ: SENTETİK TORPOR

Belki de uyku tıbbının en farklı açılımlarından birisinin kış uykusu (hibernasyon) alanında olacağı öngörülebilir. En küçük memelilerden en büyüğüne (ayılar) oldukça benzer yapıdaki canlı sınıfının uzun aylar boyunca derin bir uykuda olması bilimdeki en büyük bilinmezlerdendir. Özellikle Mars yolculuğu gibi dünya dışı yolculuklarda insanların bu özelliğe kavuşmaları birçok kurum, kuruluş ve bilim insanları tarafından araştırılmaktadır. Genel ifadelerle "sentetik torpor" adı verilen bu durum altında farklı unsurları taşımaktadır. Vücut metabolizmasının son derece yavaşlaması ile hipometabolizma görülür. Hipotermi hem yan etki hem de koşul tetikleyen durum olarak incelenmektedir. Bu nedenle derin uyuma çalışmalarının birçoğunda hipotermi yer almaktadır. Nitekim koma benzeri durumun yaratılması ile kalp nakli, beyin kanaması gibi süreçlerden hastaların sağlıklı olarak çıkarılması umulmaktadır. Hipotermi çok hızlı veya kontrolsüz olursa termik hasar söz konusu olabileceği gibi istemsiz kas titremesi ile öngörülenden çok fazla enerji veya kaynak harcanması da gündeme gelebilir. Yakın bir süre önce kutup bölgelerinde küçük memelilerde kaslarda hasar oluşmadan nitrojen depolanması gibi unsurlar açığa çıkarılmıştır (Rice ve ark., 2020). Anlaşılacağı gibi uzun süreli uyku, hipometabolizma ve moleküler hasar önleme mekanizmaları ile iç içe olmaktadır. Isı düzenleyici metabolik yolaklar ve termoregü-

lasyon başlıkları önümüzdeki süreçte uyku tıbbında sıklıkla yer alacaktır. *'Equisthesin'* gibi kış uykusunu tetikleyici nörofarmakolojik ajanlar kapsamlı olarak çalışılmaktadır.

Hipometabolizmanın hızlı yan etkisi hipoksi ve oksidatif hasardır. Beynin özellikle korteksin oksijensizliğe dayanıklılığı çok azdır. Metabolizmanın azalması hasar sürecini artırmaktadır. Hipoksinin göreceli olarak söz konusu olduğu durumlarda istemsiz uyku sorunları ortaya çıkacaktır. Bu bağlamda bazı gazların etkisi çok eski zamanlardan beri bilinmektedir.

Günümüzde bahsi geçen diğer bazı hipnotik faktörlere elektroanestezi, elektroanaljezi ve transkraniyal elektromanyetik uyarım verilebilir.

HİPNOTİK VE UYKU İLİŞKİLİ NÖROFARMOKOLOJİK İLAÇLAR

Modern tıpta anestezi kapsamında sık kullanılan sedatif ve hipnotik etkili ilaçlardan bir kısmı Tablo 1'deki gibidir.

ANESTEZİDE SIK KULLANILAN SEDATİF VE HİPNOTİK ETKİLİ İLAÇLARIN FARMAKOLOJİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİK ETKİLERİ

Barbitüratlar

Barbitüratlar bilinen en eski sedatif-hipnotik ilaç gruplarından biridir. Yan etki profili ve etkileri sebebiyle, ağırlıklı olarak benzodiazepinler veya propofol gibi ilaçlar barbitüratların yerini almıştır (Murray ve ark., 2008). Barbitüratlar santral sinir sisteminde GABA reseptörlerine bağlanır. Normal dozlarda pozitif allosterik düzenleyici olarak çalışırken, yüksek dozlarda GABA agonisti olarak etki gösterir (Baer ve ark., 2005). Orta etkili barbitüratlar uykuya dalma süresini azaltır, toplam uyku süresini artırır ve REM uyku süresini azaltır. Bugün, bu amaçlar için büyük ölçüde benzodiazepinler ile değiştirilmişlerdir. Bunun sebebi ise aşırı dozda benzodiazepinlerin daha az toksik olmasıdır (Johns, 1975).

EEG ölçümlerine bakıldığında barbitüratların başlangıçta hızlı 15-30 Hz beta dalgalarının oluşumuna neden olduğu gözlemlenir. Daha sonra ise 5-12 Hz alfa dalgaları ve bu dalgalar üzerinde de iğcik şeklinde boşalım-baskılanma (burst suppression) gözlemlenir. Son olarak anestezi derinleştikçe 1-3 Hz delta dalgaları görülse de, bu dalgalar barbitüratlar hızlı verildiği takdirde başta da saptanabilmektedir. Kullanılan doz yükseldikçe EEG ölçümlerinde boşalım-baskılanma ve elektriksel sessizlik görülmektedir (Gökmen ve ark., 2011).

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler GABA-A reseptörünün pozitif allosterik düzenleyicisidir. Vücuttaki GABA etkisini artırarak nöronların uyarılabilirliklerini azaltır. Bu şekilde de beyindeki duysal fonksiyonlar üzerinde sakinleştirici bir etkisi vardır (Griffin ve ark., 2013). Farklı GABA-A reseptörü alt sınıfları, beyinde farklı dağılımlarda bulunur. Bu sebeple, değişik nöronal etkilerden sorumludurlar (Rudolph ve ark., 2006). Reseptör dağılımındaki bu belirgin fark, benzodiazepinlerin geniş kullanım alanlarının olmasını sağlamaktadır. Benzodiazepinlerin; anksiyolitik, hipnotik, sedatif ve antikonvülzan etki gösterdiği bilinmektedir (Olkkola ve Ahonen, 2009). Amnezi, baş dönmesi, konsantrasyon ve koordinasyon eksikliği görülen yan etkiler arasındadır (Lieberman ve ark., 2007).

Benzodiazepinler EEG ölçümlerinde doza bağlı olarak farklı etkilere neden olabilmektedir. Bu grup ajanlar sedasyon dozunda kullanıldığında alfa aktivitesinde artış gözlemlenirken, kullanılan doz yükseldikçe beta aktivitesinde artış görülmektedir. Öte yandan benzodiazepin kullanımı, diğer bir hipnotik ilaç ile delta aktivitesinde artış sağlayacaktır. Bu grup farmakolojik ajanların boşalım-baskılanma ve elektriksel sessizlik oluşturmadıkları da bilinmektedir (Gökmen ve ark., 2011).

Tablo 1. Anestezide kullanılan sedatif/hipnotik ilaçlar.

İLAÇ ADI	SINIF	DOZ (Yetişkin)	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ SÜRESİ	ÖNEMLİ NOTLAR
Deksmedetomidin	SEDATİF/ HIPNOTİK	Yoğun Bakım Sedasyonunda; Yükleme dozu: 10 dakikada 1mcg/kg. İdame dozu: 0,2-0,7 mcg/kg/saat	6 dakika (Venn ve ark., 2002)	2 saat (Kaur ve ark., 2011)	**Etki Mekanizması:** Seçici alfa-2 adrenoreseptör agonisti (Afshani, 2010). Düşük doz ve infüzyon hızı ile alfa-2 adrenoseptör seçiciliği artmaktadır (Gertler ve ark., 2001). **Klinik kullanımı:** Yoğun bakım sedasyonu, işlemsel sedasyon (deksmedetomidin infüzyonu 24 saati aşmamalıdır). **Avantajları:** Solunum depresyonu yapmaması, anksiyoliz ve analjezi sağlaması ve sempatolitik özelliklere sahip olması (Boztuğ ve ark., 2021). **Yan etki profili:** Hafif-orta şiddette kardiyovasküler yan etkiler; hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi vb.
Etomidat	SEDATİF/ HİPNOTİK	30-60 saniyede 0,3mcg/kg (0,1mcg/kg'lık doz, ortalama olarak 100 saniyelik sedatif etki yaratmaktadır)	1 dakika (Bergen ve ark., 1997)	3-5 dakika (Bergen ve ark., 1997)	**Etki Mekanizması:** Gama aminobütirik asit (GABA)-A reseptör düzenlemesi. R-Etomidat enantiyomerinin GABA-A reseptör düzenleme potansiyeli, S-Etomidat'a göre 10 kat daha kuvvetlidir (Vanlersberghe ve ark., 2008). **Klinik kullanımı:** Hızlı ardışık entübasyon (Rapid sequence intubation, RSI) ve bilinçli sedasyon. **Avantajları:** Hızlı etki başlangıcı, güvenli kardiyovasküler profil, spontane solunumu etkilememesi. **Yan etki profili:** Enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus (Holtan, 2014).

Tablo 1. Anestezide kullanılan sedatif/hipnotik ilaçlar.

İLAÇ ADI	SINIF	DOZ (Yetişkin)	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ SÜRESİ	ÖNEMLİ NOTLAR
Propofol	GENEL ANESTEZİK	**Genel Anestezide;** Yükleme Dozu: 6-12 mg/kg/saat İdame Dozu: 150-200 mcg/kg/dakika ile başlayarak azalan dozlar	Doza bağlı olarak 1 dakikaya kadar	10 dakika (Folino ve ark. 2020).	**Etki Mekanizması:** GABA-A reseptör düzenlemesi (pozitif). Yüksek dozlarda GABA-A reseptör agonisti olarak da etki göstermektedir (Folino ve ark., 2020). **Klinik kullanımı:** Genel anestezi, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sedasyon, işlemsel sedasyon. **Avantajları:** Hızlı etki başlangıcı, kısa yarılanma ömrü. **Yan etki profili:** Enjeksiyon yerinde ağrı, miyoklonus, hipotansiyon, uzun süreli infüzyonlarda propofol infüzyon sendromu (PRIS) riski (Folino ve ark., 2020).
Fospropofol	GENEL ANESTEZİK	6,5mg/kg (Kar Kurt ve ark., 2015)	4-8 dakika (Kar Kurt ve ark., 2015)	20-30 dakika	**Etki Mekanizması:** Propofolün suda çözünen ilaç formudur. Propofolün ön ilacıdır, vücutta propofole dönüşüp GABA-A reseptör düzenlemesi (pozitif) etkisi yaratmaktadır. **Klinik kullanımı:** Propofole benzer olarak genel anestezide, endoskopi gibi minimal sedasyon gerektiren operasyonlarda kullanılmaktadır (Kar Kurt ve ark., 2015). **Avantajları:** Plazma konsantrasyonunda hızlı artış gözlemlenmez (propofole kıyasla). Bu sebepten dolayı orta düzeyde sedasyon sağlamak adına kolayca titre edilebilmektedir (Kar Kurt ve ark., 2015). **Yan etki profili:** Parestezi, hipoksemi ve hipotansiyon majör yan etkileridir (Kar Kurt ve ark., 2015).
Ketamin	GENEL ANESTEZİK	1-4,5 mg/kg (Li ve ark., 2016)	İntravenöz (IV): 1-2 saniye İntramusküler (IM): 4 Dakika	15-30 dakika	**Etki Mekanizması:** N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti (Reardon, 2018). **Klinik kullanımı:** Kısa süreli işlemsel sedasyon, akut ağrı tedavileri (Kurdi ve ark., 2014) ve depresyon tedavisinde (Sanacora ve ark., 2017) kullanılmaktadır. **Avantajları:** Bronkodilatör özelliğinden dolayı astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronkospazmı olan hastalarda kullanılabilir (Kurdi ve ark., 2014). **Yan etki profili:** Halüsinasyon, üriner sistem ve karaciğer toksisitesi (Garfield ve ark., 1972; Chu ve ark., 2008).
Midazolam	SEDATİF/ HİPNOTİK	Palyatif Sedasyon: 1-5 mg IV: bolus Terminal Ajitasyon: 0,4–0,8 mg/saat (Bottomley ve ark., 1990)	6-15 dakika	60 -120 dakika (Olkkola ve ark., 2009)	**Etki Mekanizması:** GABA-A reseptör düzenlemesi (pozitif) (Mozrzymas ve ark., 2007). **Klinik Kullanım:** İşlemsel sedasyon, palyatif sedasyon, ajitasyon (Prommer, 2020). **Yan etki profili:** Uyku hali dışında yan etki görülme sıklığı düşüktür. Hıçkırık ve ileriye dönük amnezi görülen yan etkiler arasındadır (De, 1984; Shorr ve ark., 1994). Geriatrik ve pediatrik hastalarda paradoksal etkiler görülebilir (Riss ve ark., 2008).
Sufentanil	GENEL ANESTEZİK	0,5-5mcg/kg Ek doz: 10-25mcg (Marx ve ark., 2014)	1-2 dakika	0,5-1,5 saat (Bovill ve ark., 1984)	**Etki Mekanizması:** Seçici santral μ-opioid reseptör agonisti. **Klinik Kullanımı:** Akut ağrı, kısa süreli sedasyon (Baker, 2019). **Avantajları:** Fentanilden 5-10 kat, morfinden 500 kat daha güçlüdür (Vuckovic ve ark., 2009). **Yan etki profili:** IV infüzyonda hipotansiyon, epidural infüzyonda kaşıntı, bulantı görülebilir (Monk ve ark., 1988).
Tiyopental	Barbiturat/ GENEL ANESTEZİK	Anestezi: 3 - 5 mg/kg IV Ek doz: 25-100 mg	30–45 saniye	5-10 dakika	**Etki Mekanizması:** GABA-A agonisti, kalsiyum kanalları üzerinde muhtemel etkisi vardır (Rogawski ve ark., 2004). **Klinik Kullanımı:** Kısa süreli sedasyon (Cakirtekin ve ark., 2015), medikal koma (Kim ve ark., 2008). **Yan etki profili:** Hipotansiyon, hipokalemi, solunum depresyonu, enfeksiyon ve hepatik bozukluk (Schalén ve ark., 1992).

Opioidler

Opioidler, opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Görülecek olan etki bağlanılan opioid reseptörüne, ilacın reseptöre olan afinitesine ve agonist veya antagonist olup olmadığına bağlıdır (Pathan ve ark., 2012). Opioidler genellikle kronik ağrı tedavisinde kullanılırlar. Kronik opioid kullanımı olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu ve REM uykusunda azalma gözlenmiştir. Kronik malign olmayan ağrılarda ise uyku kalitesini ve süresini artırdığı görülmüştür (Cutrufello ve ark., 2020).

Düşük doz kullanımda EEG etkisi minimal düzeyde olan opioidler, yüksek dozda kullanıldığında beyin dalgalarındaki frekansın azalmasına, genliğin artmasına neden olur ve EEG ölçümlerinde delta aktivitesi saptanır. Opioidlerin özgün antagonisti olarak bilinen naloksanın ise, EEG ölçümlerinde beta aktivitesini artırdığı bilinmektedir (Gökmen ve ark., 2011).

Tramadol da opioid türevi bir ağrı kesicidir. Orta ve ağır şiddetteki ağrıların tedavisinde kullanılır. Tramadol, opioid reseptörleri yanında, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerde de etki gösterir. Tramadol uyku ilacı olarak ve huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı için reçete edilir. Ancak bu hastalığın tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardan biri değildir. Genellikle diğer ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılır (Lipford ve ark., 2012). Suistimal ve solunum depresyonu riski daha düşük olsa da yan etkiler görülebilmektedir (Kaye, 2015).

Zayıf bir narkotik analjezik olan tramadolun EEG aktivitesi üzerine etkisi diğer narkotik analjezik ajanlardan farklıdır. Doza bağlı bir EEG etkisi yaratan tramadol kullanımı, azalan delta aktivitesi ve artan alfa/beta aktiviteleri ile karakterize edilir (Gökmen ve ark., 2011).

Nitröz oksit (N_2O)

Nitröz oksitin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak NMDA, α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA), GABA ve serotonin reseptörleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Genel olarak diş hekimleri tarafından, anksiyolitik ve analjezik etkileri için kullanılır (Emmanouil ve ark., 2007). Yan etkileri arasında, nörotoksisite, B12 vitamini eksikliği ve mental performansta azalma vardır (Brodsky ve ark., 1986).

İnhalasyon yolu ile kullanılan bir anestezik ajan olan nitröz oksit (N_2O), hava içerisindeki konsantrasyonuna bağlı olarak farklı elektrofizyolojik etkiler yaratır. Hava içerisindeki konsantrasyonu %30 olduğu zaman EEG aktivitesinde ciddi bir değişiklik sağlamayan N_2O, %50 konsantrasyonun üzerinde çıktığında alfa aktivitesinde kaybolma, bunu takiben hızlı beta aktivitesi ve daha sonra ise teta aktivitesinin saptanmasına yol açar. Konsantrasyon %80'in üzerine çıktığı zaman EEG ölçümlerinde yalnızca teta aktivitesi görülür (Gökmen ve ark., 2011).

Halotan

Halotan, etki mekanizması tam olarak bilinmeyen bir genel anesteziktir. İnhalasyon yoluyla anestezinin başlatılması veya sürdürülmesi için verilir. Karaciğerde metabolize olduğunda ortaya çıkan metabolit, trifloroasetik asit (TFA), bazı hastalarda hepatit görülmesine sebep olur (Khan ve ark., 2014). Bilinç kaybına neden olan dozlarda kullanıldığında EEG'de 12-15 Hz alfa aktivitesi görülür. Diğer yandan cerrahi uyarıya yanıt alınamadığı dozlarda ise EEG'de 6-8 Hz teta aktivitesi saptanabilmektedir (Gökmen ve ark., 2011).

Enfluran

Enfluran, mekanizması tam olarak bilinmeyen bir genel anesteziktir. Farmakokinetik profilinden dolayı günümüzde çok fazla tercih edilmemektedir. GABA-A ve glisin reseptörleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Grasshoff ve ark., 2006).

Birçok inhalasyon anestezik ajanda görüldüğü gibi enfluran konsantrasyonunun artması ile EEG ölçümlerindeki beyin dalgası frekansında azalma, genlikte artma saptanır. Özellikle 1,5 minimal alveol konsantrasyonunda (MAK) erken dönemde boşalım-baskılanma ve 2-3 MAK konsantrasyonunda ise epilepsi benzeri tek ya da toplu boşalım-baskılanma gözlemlenir (Gökmen ve ark., 2011).

İzofluran

İzofluran güçlü bir anesteziktir ve enfluranın izomeridir. Halotan ve enflurana göre anestezi indüksiyonu daha hızlı elde edilir ve hastanın uyanması daha kolaydır (Landsman ve ark., 2012). İnhalasyon yoluyla kullanılır. Enfluran ile benzer bir yan etki profiline sahiptir. Akut astım ataklarında, bronkodilatör veya sedatif olarak kullanılabilir (Aronson, 2016). Enflurandan farklı olarak 2-3 MAK konsantrasyonlarında EEG'de boşalım-baskılanma saptanmaz. EEG'de ağırlıklı olarak delta aktivitesi izlenirken, doz artırıldığında beynin elektriksel aktivitesinde sessizlik saptanır (Gökmen ve ark., 2011).

Desfluran ve Sevofluran

Desfluran anestezinin sürdürülmesi için kullanılan bir ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kandaki çözünürlüğünün çok düşük olmasından dolayı uçucu anestezik ajanlar arasında, en hızlı etki başlangıç süresine sahiptir. Sevofluran, desfluran ile aynı etki mekanizmasında çalışır. Özellikle tatlı kokusundan dolayı bebek ve çocuklarda sıkça tercih edilen bir uçucu anesteziktir (Landsman ve ark., 2012). Sevofluran, serebral vasodilatör olması sebebiyle kafa içi basınçta artışa sebep olur. Desfluran ile hepatotoksik yan etki görülme olasılığı çok düşüktür (Pawson ve ark., 2008). Bu inhalasyon anestezikleri izoflurana benzer EEG aktivitesi gösterir. Genel anlamda desfluran ve sevofluran konsantrasyonları arttıkça beyinde yavaş delta ve hızlı beta aktivitesi öne çıkar (Gökmen ve ark., 2011).

İNSOMNİ VEYA UYKU BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ İÇİN ECZANELERDE SATILAN REÇETESİZ İLAÇ VE TAKVİYELER

Reçetesiz (over the counter, OTC) ilaçlar reçete gerekmeden alınabilen ilaçların tümüdür. Bu ilaçlar reçeteli satılan ilaçlara göre daha güvenli bir profile sahip olsa da genel algının aksine tamamen zararsız oldukları düşünülemez. Birçok hastalıkta olduğu gibi, doğru kişide, doğru dozda ve kısa süreli kullanımda uyku problemlerinde de etkili sonuçlar verebilecek bu ilaçlar bir sağlık profesyoneli gözetiminde kullanılmalıdır. Bu bölümde uyku rahatsızlıklarında kullanılan OTC ilaçlar ve gıda takviyelerinden bazı örnekler bulunmaktadır.

Kimyasal Ajanlar

Doksilamin

Doksilamin, birinci nesil histaminik (H1) reseptör blokörüdür. Antikolinerjik ve sedatif etki gösterir. Antikolinerjik etkileri; ağız kuruluğu, puslu görme, mukus salgılarının sertleşmesi veya kuru cilt gibi yan etkilerin görülmesine sebep olabilir.

Tavsiye edilen kullanım dozu ve şekli, yatmadan 30 dakika önce alınan 25 mg doz şeklindedir. Kısa dönemli uyku bozuklukları veya insomni tedavisi için kullanılır (Culpepper ve ark., 2015).

Difenhidramin

Doksilamin gibi birinci nesil histaminik (H1) reseptör blokörüdür. Antikolinerjik ve sedatif etki gösterir. Antikolinerjik yan etkileri doksilaminde olduğu gibi ağız kuruluğu, puslu görme, mukus salgılarının sertleşmesi veya koordinasyon bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilir.

Difenhidramin 25 mg veya 50 mg'lık dozlar şeklinde uykudan 30 dakika önce kullanılır (Culpepper ve ark., 2015).

Melatonin

Melatonin, vücudumuzda doğal olarak bulunan ve uyanıklık-uyku döngüsünü düzenleyen uyku araştırmacılarının en aşina olduğu nörotransmiterdir. Gıda takviyeleri şeklinde 1 mg, 3 mg, 5 mg veya 10 mg dozlarda bulunabilen melatonin, vücudumuzun birçok dokusunda bulunan melatonin reseptörlerinde agonist etkisi oluşturur. En sık rastlanan yan etkileri arasında; başağrısı, gündüzleri aşırı uyku hali, depresyon bulunmaktadır.

Kullanım şekli ve dozu değişkenlik gösterse de melatonin gıda takviyeleri yatmadan 3-4 saat önce 1 mg, 3 mg, 5 mg veya 10 mg'lık dozlar şeklinde kullanılır (Culpepper ve ark., 2015). Ayrıca burada melatoninin vardiyalı çalışma bozukluğu, *'jet lag'* bo–

zukluğu gibi uyku-uyanıklık biyoritminin bozulduğu durumlarda en çok başvurulan maddelerden birisi olduğuna dair not düşülmesi gerekmektedir.

GABA

GABA insan beyninde bulunan başlıca baskılayıcı nörotransmiterdir. Gıda takviyesi olarak kullanıldığında sedatif ve stres baskılayıcı bir etki göstermektedir. Bu etkinin plasebo etkisi olabileceği yönünde şüpheler de mevcuttur. GABA, dıştan alındığı zaman kan-beyin bariyerini geçip santral etki gösterip gösteremeyeceği konusunda farklı görüşler mevcut olsa da gıda takviyesi olarak GABA kullanımı oldukça popülerdir.

Kullanım şekli ve dozu en az 1-8 haftalık bir dönemde günde 100-300 mg arası dozlar şeklindedir. Sedatif etkisi ile kısa dönem uyku bozukluklarının tedavisi için uzun dönem kullanımı tavsiye edilmektedir (Hepsomali ve ark., 2020).

Fitoterapötik Ajanlar

Bu grup ilaçlar doğal ve bitki kökenli olup son yıllarda artan bir popülerlik kazanmaktadır. Aromatik bitkilerin mikrokapsülleme ile yataklarda kullanılarak uyku ortamının desteklendiği birçok yaklaşım bulunmaktadır. Bu gruptan verilecek bazı örnekler aşağıda yer almaktadır.

Kedi Otu Bitkisi (Valerian Root)

Farmakolojisi tam olarak anlaşılmış olmasa da santral GABA, serotonin ve adenozin reseptörleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir.

Kedi otu bitkisinin insomni tedavisinde kullanımı üzerine yapılan pek çok çalışma bu bitkinin etki mekanizmasının benzodiazepin grubu ilaçlarınkine çok benzediğini ortaya çıkarmıştır. GABA-A reseptörleri üzerinde bulunan gama alt birimleri yerine beta alt biriminde gösterdiği agonistik etki benzodiazepinler ile arasındaki temel farmakolojik fark olarak karşımıza çıkmaktadır. Gündüz görülen sersemlik, başağrısı veya mide problemleri, sık rastlanan yan etkileri arasındadır.

Kullanım şekli ve dozu uyumadan 1-2 saat önce alınan ortalama 600 mg bitki özü şeklindedir (Culpepper ve ark., 2015).

Çarkıfelek Bitkisi (Passiflora Incarnata)

Kısa dönem uyku bozukluklarında sıkça reçete edilen benzodiazepin grubu ilaçların veya kimyasal alternatiflerinin yan etkileri, bir fitoterapötik ajan olarak çarkıfelek bitkisinin sıkça tercih edilmesine yol açmaktadır.

Çarkıfelek bitki özünde aktif madde olarak nitelendirilen flavonoidlerin çeşitli GABA reseptör birimleri üzerinde yarattığı agonist etki, sedatif ve anksiyolitik sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kimyasal alternatiflerine göre çok daha az yan etkiye sahip olması, OTC olarak sıkça tercih edilmesinin yolunu açmaktadır. Kapsül veya şurup gibi farklı preparatlar olarak çeşitli dozlarda kullanılmaktadır (Guerrero ve ark., 2017; Elsas ve ark., 2010).

Aromaterapi

Bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar fitoterapötik çerçevede üç ana metot ile kullanılabilir. Bunlar;

- İnhalasyon
- Masaj
- Oral kullanım

Uyku bozuklukları, anksiyete ve depresif hastalıklarda farmakolojik ajanların yanı sıra aromaterapinin rolü de büyüktür. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanılan farmakolojik ajanların yan etki profilinin genellikle yüksek olması, aromaterapötik yöntemlerin önemini artırmakta ve uykuyu destekleyici bir terapi yöntemi biçiminde kullanılmasının önünü açmaktadır.

Uyku söz konusu olduğunda kullanılan esansiyel yağların başında kuşkusuz ki lavanta yağı gelmektedir.

Lavanta Yağı

Lavanta yağı rahatlatıcı, gaz giderici (karminatif) etkilerinin yanında sedatif etki göstererek uyku kalitesini artırmaktadır. İçerisinde bulunan linalol ve linalil asetat, lavanta yağının parasempatik etkisinden sorumludur. Linalil asetatın narkotik etkisi ve linalolün ise sedatif etkisi bilinmektedir. Lavanta yağı, diğer esansiyel yağlara kıyasla toksik ve alerjenik etki profilinin en düşük olduğu yağdır. Sedatif etkisinin yanı sıra antiseptik özellikleri de bulunmakta ve kardiyolojik fonksiyonları da olumlu şekilde etkilemektedir. Dört-beş damla yağın inhalasyon veya masaj gibi farklı yöntemler ile kullanılması tavsiye edilmektedir (Karadag ve ark., 2015).

GEÇMİŞTEN GELECEĞE ANESTEZİ VE UYKU TETİKLEYİCİ GİRİŞİMLER: SON SÖZ

Anestezi ve uyku tetikleyici ilaçların kullanımı binlerce yıldır sürmektedir. Aslında burada bilinç pencerelerinde, ağrı dâhil dış dünya tepkilerinin bloke edilmesinde ve canlılığın sürdürülmesinde bir arayış bulunmaktadır. Bu arayışta iki zamansal kesit örneği ile bölüm sonlandırılabilir.

Orta Çağ Örneği *'Spongia Somnifera'*

'Spongia Somnifera' bilinen en eski medikal formülasyonlardan biri olup, orta çağda anestezi, ağrı ve uyku problemlerinde dönemin hekimleri tarafından sıkça kullanılmıştır (Prioreschi ve ark., 2003). Farklı sedatif özellikli bitki özlerinin birleşiminden meydana gelen bu formülasyon, anestezik kullanım için yüz yıllar boyunca geliştirilmiş ve tıp tarihindeki yerini korumuştur. *'Spongia somnifera'* formülasyonunda yıllar içerisinde farklı bitkiler eklenerek güçlü bir sedatif elde edilir. Bu bitkilerden bazıları şunlardır (Olimat, 2021):

- Afyon
- Adamotu
- Banotu
- Sarmaşık
- Dut
- Şerbetçiotu
- Baldıran otu

Bu formülasyondaki bazı bitkiler günümüz modern tıbbında kendilerine kullanım alanı bulabilirken, adamotu ve baldıran otu gibi bazı bitkiler ise toksik yan etkilerinden dolayı tıbbi kullanım dışında kalmıştır.

Uzay Yolculukları için Kış Uykusu Arayışları Örneği *'Equisthesin'*

Kloral hidrat, magnezyum sülfat ve fenobarbital kombinasyonlarından oluşan *'equisthesin'*, önemli bir veteriner anestezik ilacı olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Günümüzde modern anestezik ajanlar tarafından veterinerlikte yeri doldurulan bu ilaç, farklı hayvan deneylerinde özellikle kirpi biyolojisinde kış uykusu benzeri fizyolojik değişikliklere sebep olmuştur.

Özellikle bu alanda gelecekte yer alması beklenen kış uykusu araştırmalarında rolü ve yeni kullanım alanları tanımlanması gereken *'equisthesin'*, bu bağlamda özel ve önemli bir formülasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Batzri-Izraeli ve ark., 1992).

KAYNAKLAR

- *Afshani N. Clinical application of dexmedetomidine. South Afr J Anaesth Analg. 2010;16(3):50-56.*
- *Aronson JK. Isoflurane. In: Meyler's Side Effects of Drugs. 16th ed. Elsevier, 2016;336-339.*
- *Atlı SK. Uyku dinamiğinin çoklu ses uyaranları ile incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi, 2010.*
- *Baer A, Holstege C. Barbiturates, Long-Acting. In: Encyclopedia of Toxicology. 2nd ed. 2005;209-210.*
- *Baker D. Formulary Drug Review: Sufentanil Sublingual. Hosp Pharmacy. 2019;54(4):222-228.*
- *Batzri-Izraeli R, Wollberg Z, Dmi'el R. Equithesin: A hibernation-inducing drug? Comparative Biochemistry and Physiology Part C. Comp Pharmacol. 1992;103(2):273-275.*
- *Bayazit O, Oniz A, Hahn C, Güntürkün O, Ozgören M. Dichotic listening revisited: trial-by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. Neuropsychologia. 2009;47(2):536-545.*
- *Bergen J, Smith D. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. J Emerg Med. 1997;15(2):221-230.*
- *Bottomley D, Hanks G. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. J Pain Symptom Manage. 1990;5(4):259-261.*
- *Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Oei-Lim V, Heykants JJ. The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. Anesthesiol. 1984;61:502-506.*
- *Boztuğ N, Ünüvar Temel Y. Nöroanestezide Deksmedetomidin. Türkiye Klinikleri Anesthesiol Reanim Derg. 2021;4(3):121-130.*
- *Brodsky J, Cohen E. Adverse Effects of Nitrous Oxide. Med Toxicol. 1986;1(5):362-374.*
- *Cakirtekin V, Yildirim A, Bakan N, Celebi N, Bozkurt O. Comparison of the Effects of Thiopental Sodium and Propofol on Haemodynamics, Awareness and Newborns During Caesarean Section Under General Anaesthesia. Turk J Anesthesiol Reanim. 2015;43(2):106-112.*
- *Chu P, Ma W, Wong S, Chu R, Cheng C, Wong S, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? BJU International. 2008;102(11):1616-1622.*
- *Culpepper L, Wingertzahn M. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia. Prim Care Companion CNS Disord. 2015;17(6):10.*
- *Cutrufello N, Ianus V, Rowley J. Opioids and sleep. Curr Opin Pulm Med. 2020;26(6):634-641.*
- *De M. Midazolam-induced hiccoughs. Br Dent J. 1984;157(2):49-49.*
- *Elsas S, Rossi D, Raber J, et al. Passifloraincarnata L. (Passionflower) extractselicit GABA currents in hippocampalneurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. Phytomedicine. 2010;17(12):940-949.*
- *Emmanouil D, Quock R. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. Anesth Prog. 2007;54(1):9-18.*
- *Folino TB, Muco E, Safadi AO, Parks LJ. Propofol. 2020 Aug 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.*
- *Garfield J, Garfield F, Stone J, Hopkins D, Johns L. A Comparison of Psychologic Responses to Ketamine and Thiopental–Nitrous Oxide–Halothane Anesthesia. Anesthesiol. 1972;36(4):329-338.*
- *Gazzaniga MS. The ethical brain. New York: Dana Press, 2005.*
- *Gertler R, Brown H, Mitchell D, Silvius E. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2001;14(1):13-21.*
- *Gökmen AN, Özgören M, Öniz A. Yoğun Bakımda Elektroensefalogram Temelli Cihazların Kullanımı In: Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. Türkiye: Nobel Tıp Kitapevleri, 2011;197-219.*
- *Gökmen N, Öniz A, Bayazit O, et al. Spinal cerrahi operasyonlarında EEG monitörlemesini etkileyen işitsel ve elektromanyetik gürültünün irdelenmesi. J Neurol Sci. 2009;26(4):472-483.*
- *Gökmen AN. Anestezide bilinç düzeyi değişikliklerinin beyin biyofiziği yöntemleri ile irdelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi, 2012.*
- *Grasshoff C, Antkowiak B. Effects of isoflurane and enflurane on GABA A and glycine receptors contribute equally to depressant actions on spinal ventral horn neurones in rats. Br J Anaesth. 2006;97(5):687-694.*
- *Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. Ochsner J. 2013;13(2):214-223.*
- *Guerrero F, Medina G. Effect of a medicinal plant (Passiflora incarnata L) on sleep. Sleep Sci. 2017;10(3):96-100.*
- *Hanlon RT. Block by Block: The Historical and Theoretical Foundations of Thermodynamics. Hanlon Print, Oxford Scholarship, 2020.*
- *Hepsomali P, Groeger J, Nishihira J. and Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020;14:923.*
- *Holtan E. Etomidate In: Anesthesiology Core Review: Part One BASIC Exam. New York, McGraw-Hill Education, 2014.*
- *Johns M. Sleep and Hypnotic Drugs. Drugs. 1975;9(6):448-478.*
- *Kar Kurt Ö, Talay F, Kargı A, Yaşar Z, Tuğ T. Sedation for fiberoptic bronchoscopy: review of the literature. Tuberk Toraks. 2015;63(1):42-47.*
- *Karadag E, Samancioglu S, Ozden D, Bakir E. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. Nurs Crit Care. 2015;22(2):105-112.*
- *Kaur M, Singh P. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. Anesth Essays Res. 2011;5(2):128.*
- *Kaye A. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. Pain Physician. 2015;18(4):395-400.*
- *Kelley SD. Monitoring Consciousness During Anesthesia & Sedation. A Clinician's Guide to the Bispectral Index. Aspect Medical Systems, 2010.*
- *Khan K, Hayes I, Buggy D. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. Cont Educ Anaesth Crit Care Pain. 2014;14(3):106-111.*
- *Kim Y, Park S, Nam T, Park Y, Min B, Hwang S. The Effect of Barbiturate Coma Therapy for the Patients with Severe Intracranial Hypertension: A 10-Year Experience. J Korean Neurosurg Soc. 2008;44(3):141.*
- *Kurdi M, Theerth K, Deva R. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. Anesth Essays Res. 2014;8(3):283.*
- *Landsman I, Hays S, Karsanac C, Franklin A. Pediatric Anesthesia. Pediatr Surg. 2012;201-226.*
- *Li L, Vlisides P. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. Front Hum Neurosci. 2016;10.*
- *Lieberman J, Tasman A. Handbook of psychiatric drugs. Chichester: Wiley, 2007.*
- *Lipford M, Silber M. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. Sleep Med. 2012;13(10):1280-1285.*
- *Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.*
- *Monk J, Beresford R, Ward A. Sufentanil. Drugs. 1988;36(3):286-313.*
- *Mozrzymas J, Wójtowicz T, Piast M, Lebida K, Wyrembek P, Mercik K. GABA transient sets the susceptibility of mIPSCs to modulation by benzodiazepine receptor agonists in rat hippocampal neurons. J Physiol. 2007;585(1):29-46.*
- *Murray M, Oyen L, Browne W. Use of Sedatives, Analgesics, and Neuromuscular Blockers. Crit Care Med. 2008;327-342.*
- *Olimat S. The Spongia somnifera: A Review Article. J Trop Dis. 2021;9(5):282.*
- *Olkkola K, Ahonen J. Midazolam and Other Benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol. 2009;335-360.*
- *Oniz A, Inanc G, Guducu C, Ozgoren M. Explicit and implicit memory during sleep. Sleep Biol Rhythms. 2015;13:380-386.*
- *Ozgoren M, Bayazit O, Kocaaslan S, Gokmen N, Oniz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomed Phys. 2010;4(Suppl1):S6.*
- *Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. Comput Biol Med. 2009;39(10):879-888.*
- *Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. 2012;6(1):11-16.*

- *Pawson P, Forsyth S. Anesthetic agents. In: Small Animal Clinical Pharmacology. 2nd ed. Elsevier, 2008;83-112.*
- *Prioreschi P. Medieval anesthesia – the spongia somnifera. Med Hypotheses. 2003;61(2):213-219.*
- *Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. Pal Care Soc Pract. 2020;14.*
- *Reardon S. 'Party drug' turned antidepressant approaches approval. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(11):773-775.*
- *Rice SA, Ten Have GAM, Reisz JA, et al. Nitrogen recycling buffers against ammonia toxicity from skeletal muscle breakdown in hibernating arctic ground squirrels. Nat Metab. 2020;2(12):1459-1471.*
- *Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008;118(2):69-86.*
- *Rogawski M, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. Nat Rev Neurosci. 2004;5(7):553-564.*
- *Rudolph U, Mohler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(1):18-23.*
- *Sanacora G, Frye M, McDonald W, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. JAMA Psychiatr. 2017;74(4):399.*
- *Schalén W, Messeter K, Nordström C. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. Acta Anaesthesiol Scand. 1992;36(4):369-377.*
- *Shorr R, Robin D. Rational Use of Benzodiazepines in the Elderly. Drugs Aging. 1994;4(1):9-20.*
- *Steger, F. Aristides, Patient of Asclepius in Pergamum. In: Brockmann C, Melfi M, Parker R. (Authors) & Nesselrath H, Russell D, Trapp M (eds). Praise of Asclepius: Aelius Aristides, Selected Prose Hymns Tübingen, Germany, 2016;129-142.*
- *Swinburne J. The Definition of Entropy. Nature. 1904;71:125.*
- *Terzioglu F. The history of nursing in Turkey. Nurs Hist Rev. 2011;19:179-182.*
- *Vanlersberghe C, Camu F. Etomidate and other non-barbiturates In: Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin: Springer, 2008;267-282.*
- *Venn R, Karol M, Grounds R. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br J Anaesth. 2002;88(5):669-675.*
- *Vuckovic S, Prostran M, Ivanovic M, et al. Fentanyl Analogs: Structure-Activity-Relationship Study. Curr Med Chem. 2009;16(19):2468-2474.*

BÖLÜM 31
Uyku ve Nörofarmakoloji

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0031

Gündüz Aşırı Uykululuk Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

GİRİŞ

Gündüz aşırı uykululuk, uyku bozukluğu olan hastalarda ve genel olarak toplumda görülen yaygın bir semptomdur. Gündüz aşırı uykululuk tedavisi için kullanılan ajanlar, merkezi sinir sistemini farklı yolaklardan uyarıcı etki sağlayarak hedefe ulaşmaktadır. Bunların başında amfetamin ve benzeri bileşikler (metamfetamin, metil fenidat, pemolin), mazindol, modafinil, armodafinil, sodyum oksibat yine uyarıcı özellikte antidepresanlar (bupropion) ve kafein gelmektedir.

Bu ilaçların etkileri daha detaylı incelenecektir ama öncelikle uyanıklık üzerindeki etkisini dopamin geri alınması ve taşınmasının engellenmesi ve bazı durumlarda artmış dopamin salınımı yoluyla aracılık ettiği belirtilmelidir. Yine dopamin başta olmak üzere, norepirefrin ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) taşıyıcıları üzerinden de etki mekanizmaları görülmektedir. Son zamanlarda monoamin taşıyıcılar üzerinden birçok deneysel modeller oluşturularak bu yolakları etkileyen ajanlar gösterilmiştir. Narkolepsinin birinci basamak gündüz aşırı uykululuk tedavisinde kullandığımız modafinil ve armodafinilin birçok mekanizmayı etkilediği yine dopamin geri alım inhibisyonunu güçlü bir şekilde etkileyerek gündüz uyanıklığı arttığı ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Kafein de her zaman elimizin altında ve birçok hastanın kendi deneyimleriyle kullandığı ajanlar da adenozin reseptör antagonistlerini içermektedir. Çok yakın zamanlarda da glutaminerjik ve histaminerjik düzenleyicilerin klinik öncesi ve klinik değerlendirmeleri devam eden ve yakın gelecekte çalışmaların sonlanacağı birçok ajanlardan yazımızda bahsedilecektir.

TARİHÇE

Santral sinir sistemini (SSS) uyaran ilaçlar yorgunluğu gidermek için yüzyıllardır kullanılan preparatlardır. En eski ve en yaygın kullanılan uyarıcılardan biri kafeindir. 1672 gibi erken tarihlerde kahve, adaçayı veya biberiye yaprakları uyku ile ilişkili rahatsızlıklar için önerilmiştir. Peru ve Bolivya'nın yerli halkı koka bitkisinin yapraklarından elde ettikleri kristalin bir alkaloid olan kokaini zevk ve zihin arttırıcı olarak kullanmışlardır. 1886'dan 1905'e kadar kokain kola içeceğinin bir bileşeniydi. Freud kokain kullanımını tıp alanında kullanmak istemiş ama derin bağımlılık potansiyeli nedeniyle tıpta kullanımı sınırlanmıştır (Angrist ve ark., 1976).

1931'de Doyle ve Daniel narkolepsinin uykululuk hali için efedrin kullanımını tanımlamışlardır. Klinik kullanımı yanında yan etkinin yoğun olması ve hızlı tolerans gelişimi ile yararlılığının sınırlı olduğu belirtilmiştir (Dyle ve Daniel, 1931). 1935'de Prinzmetel ve Blombery amfetamin sülfatın efedrin ve epirefrin ile yakın ilişkisi, düşük toksisitesi, uzun süreli etkisi ve belirgin sempatomimetik yan etkilerinin olmaması ile narkolepsi için uygun tedavi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Prinzmetal ve ark., 1935). 1949'a gelindiğinde amfeteminler, razemik B-fenilinzopropilamin, fosfat veya sülfat olarak çeşitli oral preparatlardan birinin günde üç kez 10 mg kullanımının narkolepside gündüz uykululuk için tercih edilen bir tedavi haline gelmiştir. Bir piperidin türevi olan metilfenidat, 1950'lerde daha hafif bir uyarıcı olarak piyasaya sürülmüştür. 1956'dan sonra metilfenidat Yoss ve Daly'nin önerdiği gibi geniş bir kullanıma girmiştir. Bir imidazolin türevi olan mazindol, iştah azaltıcı olarak üretilmiştir (Yoss ve ark., 1959).

Amfetamin ilk kez 1897'de Alles tarafından sentezlenmiş ancak santral sinir sistemi uyarıcı etkisi 1929'da tanımlanmıştır. Amfetamin enerji artışı, yorgunluk önleyici, solunumda artma, uykudan uyanıklığa doğru etkiye sebep olur. Efedrine göre daha güvenli ve ucuz olan bir uyarıcı olarak belirtilmiş ve II. Dünya Savaşı'nda paraşütçülere ve komandolara verilmiştir. Japonya'da mühimmat fabrikası işçilerinde daha fazla uyanıklık sağlamak için kullanılmış ancak savaşın sonunda 16-25 yaş arası sivil bireylerde %5 oranında bağımlılık görülmesi ile dikkati çekmiştir (Krgyer ve ark., 2011). Parkinsonizm tedavisinde ve ensefalit sonrası uyanıklığı ve canlılığı artırmak için 1937'lerde amfetamin kullanılmıştır (Guttmann ve ark., 1937). 1968'de Parkinson hastalığında dopaminerjik ajanların özgün kullanımı ile Parkinson hastalığında tedavi yaklaşımından uzaklaşılmıştır. Ayrıca obezitenin tedavisinde kötü kullanım ve bağımlılık etkileri fark edilene kadar uzun süreler kullanılmıştır. Alkol bağımlılığında geçici süre uyuşukluk diye adlandırılan uykuya meyil, yorgunluk gibi semptomlarının önlenmesi amacıyla da kullanılmıştır. Bradley ve Bowen çocuklarda antisosyal davranışları değiştirmek için amfetamin kullanımını önermişler ve 1958'de çocuklardaki hiperaktiviteyi daha tolere edilebilir davranışlara dönüştürmek için kullanılmaya başlanmıştır (Bradley ve ark., 1941; Anders ve ark., 1977). Zaman içinde kötü kullanım riskinin artması nedeniyle amfetamin esas olarak narkolepsi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve dirençli depresyonda kullanılacak kadar endikasyonları azaltılmıştır. Son yıllarda narkolepsiye daha özgün etki eden örneğin modafinil, DEHB için atomoksetin kullanılıyor olması ilgiyi daha da azaltmıştır (Bart Sangal ve ark., 2008).

Modafinil tüm uyarıcılar arasında en özgün ve seçici olarak uyanmayı teşvik eden özelliklere sahip olup, minimum yan etkisi bulunmaktadır. Modafinil 1990'ların başında narkolepsi ve diğer hipersomnolansın santral bozuklukları endikasyonunda kullanılmaya başlanmıştır (AASM, 2001). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) onaylı olarak bu tanıların yanında vardiyalı çalışma bozukluğuna bağlı aşırı uykululuk ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisine rağmen gündüz aşırı uykululuk durumunda kullanımı onaylanmıştır. Gama hidroksibütiratın (GHB) sodyum tuzu (sodyum oksibat) ilk olarak 1960'larda anestezik ve nöroprotektif olarak kullanılmıştır. 1979'da Browjhton ve Mamelak sodyum oksibat kullanan 16 narkolepsi hastasının gündüz uyanıklığında ve kataplesisinde çok belirgin iyileşme ve 20 aydan daha fazla bu etkinin gözlendiğini fark etmişlerdir (Bıughton ve ark., 1976). 2002'de sodyum oksibata FDA tarafından kataplesi tedavisi için onay verilmiştir. 2005'de de kataplesi yanında gündüz aşırı uykululuk için onayı eklenmiştir (Krgyer ve ark., 2011).

GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ANATOMİK ETKİ YERLERİ

Gündüz aşırı uykululuk tedavisinde kullanılan, uyanmayı teşvik edici ilaçlar iki kategoride incelenebilir. Doğrudan uyanıklığı destekleyen ve gündüz alınan ilaçlar ile geceleri düzenli alındığında uyanıklığı kademeli olarak iyileştiren hipnotik ajanlar olarak kabaca sınıflanabilir.

Gündüz ilaçların alımında üç kimyasal sınıflama yapılırsa:

1. Alfa-1 adrenerjik agonist (fenilefrin gibi doğrudan etkili sempatomimetikler)
2. Metilfenidat, amfetamin, mazindol ve pemolin gibi dolaylı etkili sempatomimetikler
3. Modafinil, armodafinil ve kafein gibi sempatomimetik olmayan ve farklı etki mekanizmalarına sahip olanlar;

Gece ilaçların alımında kullandığımız kimyasal maddeler:

1. Gama hidroksibütiratın sodyum tuzu (sodyum oksibat) olarak sayılabilir.

Diğer Etki Mekanizmaları

SSS'nin uyarılması, uyarıcı ve engelleyici etkiler arasındaki dengenin uyarılabilirlik yönünde nöronal aktivitenin artışı olarak tanımlanabilir. Julien tarafından artmış motor aktivite, öfori, yorgunluk hissinin azalması, çevreye karşı ilginin arttığı ve uyanıklığın belirginleştiği şeklinde tanımladığı *'psikostimülan'* terimini kullanmıştır. *'Psikostimülan'* ajanlar denilince dopamin alım blokörleri, dopamin salgılayan ajanları, adenozin reseptör blokörlerini ve asetilkolin reseptör uyarıcılarını içermektedir. Kafein adenozin reseptörlerinin antagonisti olup, adenozin salgılayan nöronlar hipotalamusta bulunur ve korteksteki hücrelere bazal ön beyne ve retiküler aktivite edici sistemin hücrelerine yansıtır (Krgyer ve ark., 2011).

Amfetamin, modafinil ve dopamin kortikal hemisferler, limbik ön beyin ve striatumda bulunan dopamin terminalleri üzerinde daha fazla etkiye sahip olarak uyanıklığı tetikleyen sistem üzerinden etkilemektedir. Sıçanlarda ve narkoleptik köpeklerde dopamin bileşiklerinin perfüzyon deneylerinde substansiya nigra değil de ön tegmental alanın önemli rol oynadığı görülmüştür (Honda ve ark., 2013). Özellikle amfeteminler, dopaminerjik ve noradrenerjik SSS'deki aktiviteyi doğrudan veya dolaylı olarak artırarak etki gösterirler. Uyanıklık üzerindeki birincil etkiye, dopaminerjik ön tegmental alanın ve noradrenerjik lokus seruleusun artan etkinliği aracılık eder ve her ikisi de beyinde geniş bir şekilde yayılır. Diğer uyanmayı teşvik etmeyen alanların (striatum) ek aktivasyonu, tikler ve kötüye kullanım gibi sempatomimetiklerin tipik yan etkilerini açıklar (David ve ark., 2013).

Sodyum oksibatın yüksek konsantrasyonu substansiya nigra ve ön tegmental alan gibi dopeminerjik alanlara ulaştığı ve bu bölgeler üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (Houghton ve ark., 2004).

GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR-AJANLAR

Kafein

Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Kafein, kahve ve çay gibi bitkilerden elde edilebilir veya sentetik olarak üretilebilir. Kafein ayrıca çikolatanın önemli bir bileşenidir. Kafein bir ksantin türevidir ve ana etki mekanizmasını, adenozin reseptörlerinin antagonisti olarak gösterir (Şekil 1). Adenozin salgılayan nöronlar hipotalamusta bulunur ve korteksteki hücrelere bazal ön beyne ve retiküler aktivite edici sistemin hücrelerine yansıtır. Sürekli uyanıklıkla endojen adenozin düzeylerinin yükseldiği ve homeostatik uyku mekanizmalarının temel bir parçası olabileceği bilinmektedir (Strecker ve ark., 2000). Adenozin nöronal engelleyici etkilere sahip olup, uykuyu destekleyen endojen bir maddedir. Çalışmalarda N6-L (fenilizopropil) adenozin, adenozin-5-N etilkarboksamid gibi adenozin A1 reseptörü (A1R) veya A2A reseptörü (A2AR) gibi agonistik özelliklere sahip adenozin analoglarının uygulanmasından sonra uyku indüklenebilir. Eksojen adenozin yavaş dalga uykusunu desteklerken kafein dâhil ksantinler A1 adenozin reseptörlerini bloke ederek uyku başlangıcını ve sürdürülmesini engeller. Uyku ve adenozinerjik etkiler alanındaki çoğu çalışma, A1R aracılı etkilere odaklanmıştır. Bu odağın mantığı, A1 reseptörlerinin SSS'de geniş çapta dağılmış olması, A2A reseptörlerinin ise striatum, akkumbens çekirdek ve olfaktor sinirde ayrı ayrı lokalize olmasıdır. A1'den yoksun bırakılan farelerde yapılan çalışmalarda A1R'nin yapısal eksikliğinin uykunun homeostatik düzenlenmesini engellemediğini düşündürmektedir. Bunun aksine 8-siklopentilteofilinin (seçici A1R antogenisti) uyku engelleyici etkilerini, A1R aracılığı ile yaptığı düşünülmüştür. A1R ve A2AR'den yoksun bırakılan farelerle yapılan çalışmalarda A2AR'nin uyku düzenlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Urade ve ark., 2003). Beyinde yüksek oranda somnojenik bir madde olan prostoglandin D2 uykuyu artırıcı etkilerine dolaylı olarak adenozinin A2AR'leri aracılığıyla sağlamaktadır. A2AR, dopamin D2 reseptörleri ile heterodimer oluşturur ve A2AR'den yoksun bırakılan farelerde amfetamin kaynaklı lokomotor uyarımını ve ödül mekanizmasını azalttığı görülmüştür (Chen ve ark., 2000; Chen ve ark., 2001; Chen ve ark., 2003). Son olarak, Huang ve arkadaşları A2AR'den yoksun bırakılan farelerde kafeinin uyanmayı teşvik edici etkisinin ortadan kalktığını bildirmiştir. A1R'den yoksun bırakılan farelerde bu etkiler değişmemiştir. Bu da A2AR yoluyla kafeinin direk etkisi olduğunu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2005).

Kafein yüksek dozlarda vagal, vazomotor ve solunum merkezlerinin yanı sıra iskelet kaslarını da uyararak yaygın yan etkilere yol açar; gastrik sekresyon artışı, diyare, terleme, kalp ve solunum hızlarında artış, kas seyirmeleri gibi yan etkiler gösterir (Juan Del Coso ve ark., 2020).

Kafein dünyadaki en popüler ve en çok tüketilen santral sinir sistemi uyarıcısıdır. Ortalama bir fincan kahve 50-150 mg kafein içerir. Çay, kolalı içecekler, çikolata ve kakao önemli miktarda kafein içerir (Tablo 1) . Kafeinin 100 mg ve 200 mg'lık reçetesiz alınan formları da vardır. Yarı ömrü 3,5-5 saat olup, oral yolla alınır. Kafein alındıktan sonra zihinsel bir uyanıklık, hızlı düşünce akışı, hareketlilik ve huzursuzluk yapar. Yorgunluk daha az hissedilir ve uyku başlangıcı gecikir. Metabolize olurken taşikardi, hipertansiyon, gastrik sekresyon artışı, idrar çıkışında artış gözlenir. Fazla miktarda tüketildiğinde (günde 12 bardak ve daha fazlası veya 1,5 gr) ajitasyon, anksiyete, tremor, takipne ve uykusuzluk yapar. Uykudan önce alınan kafein uyku başlangıcını oldukça belirgin geciktirir ve derin uyku miktarını azaltır (Juan Del Coso ve ark., 2020). Dozu 600 mg'lık sürekli salınım preparatları içeren kafein ile yapılan çalışmalarda elektroensefografideki (EEG) yavaş dalga aktivitesini azalttığı ve 36 saate kadar uyku yoksunluğundan sonra psikomotor performansta iyileşme olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde 300mg'lık sürekli salınımlı kafeinin 64 saatlik sürekli uyanıklık sonrasında performansta artışla sonuçlandığı görülmüştür (Beaumont ve ark., 2001). Yetmiş iki saatlik uykusuzlukta ve belli stresörlere maruziyet sonrası 100, 200 veya 300 mg kafein ve plesebo çalışması yapılan Amerika Birleşik Devletler (ABD) donanmasındaki çalışanlarda 200 mg ve üst dozları ile uyanıklıkta ve tepkilere olan yanıtın süresinde azalma gözlenmiştir. Ancak ince motor kontrolü gerektiren silah nişancılığında etkili olmadığı gözlenmiştir (Lieberman ve ark., 2002). Parkes ve Dahlitz altı fincan sert kahvenin 5 mg

destroamfetemin ile yaklaşık aynı etkiye sahip olduğunu tahmin etmişlerdir (Parkes ve ark.,1993).

Tablo 1. Günlük içeceklerdeki kafein miktarları.

Kahve çeşitleri	Toplam miktar (ml)	Kafein miktarı (mg)
Kahve	240	110
Kafeinsiz kahve	240	5
Espresso	30	90
Kafeinsiz espresso	30	10
Sütlü kahve	180	90
Kahveli dondurma	240	58
Diğer içecekler		
Buzlu çay	240	6
Kola	360	34,5
Diyet kola	360	46,5
Sade gazlı içecek	360	0
Çikolatalı sütlü içecek	240	5
Sütlü çikolata	30	6
Acı çikolata	30	20
Kakaolu içecek	240	6

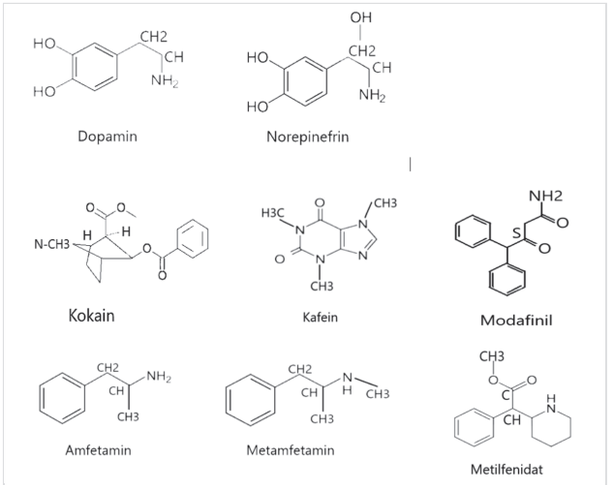
Kafein yeterli dozda (genellikle en az 200 mg) kullanılırsa gece vardiyasında uyanıklığı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (Huang ve ark., 2005). Kafeinin potansiyel faydaları; kişiden kişiye doz değişimi gösterebilir, uygun zamanda alınmalı çünkü etki süresi kısadır ve kafein bağımlılığını göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle kafeinin, narkolepsi ve idiopatik hipersomni gibi gün içi uykululukta günlük tedavi olarak etkisi kısıtlıdır.

Yan Etkiler

Kafein kullanımının en sık görülen yan etkisi gece uykusunun bozulmasıdır. Kafein yavaş dalga uykusunu azaltır ve toplam uyku süresini azaltır. Buna karşın bireysel duyarlılık sıklıkla değişir. Yaşla birlikte metabolizma hızındaki düşüş, yaşlılarda uyku bölünmesine daha sık sebep olmaktadır. Kahve, fibrokistik meme hastalığı, huzursuz bağırsak sendromu, peptik ülser ve kardiyovasküler birçok hastalığı şiddetlendirebilse de genellikle alınan kafein dozu ile doğru orantılıdır. Kafein 4 mg/kg dozlarda alındığında güçlü SSS etkileri ve somatik yan etkiler oluşturabilir. En sıklıkla sinirlilik, mide bulantısı, diyare, kas seyirmeleri ve krampları ile uykusuzluk görülür. Orta dozlarda alınan kafeinin aniden kesildikten sonra yoksunluk semptomları ürettiği görülmüştür (Juan Del Coso ve ark., 2020). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ortalama 235 mg/gün tüketildikten sonra tedavi kesilmiştir. Sonrasında araştırmaya katılanlarda başağrısı, artan uyku hali, halsizlik ve sinirlilik gözlenmiştir. Bu belirtiler kafein kesilmesinden ortalama 20 saat sonra gözlenmiştir (Dews ve ark., 2002).

Sempatomimetik Ajanlar

'Dekstro'-izomerlerin (D veya R [rectus], sağ) konsantrasyonu ve bir fosfat veya sülfat tuzu kullanılıp kullanılmadığına göre değişen oral bileşikler olarak birkaç amfetemin prepatı geliştirilmiştir. Metilfenidat ve amfetamin gibi sürekli salınımları olan formülasyonlarla etki süresi daha da uzatılmıştır (Şekil 1). Depresyonda kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen özellikle dirençli vakalarda amfetamin kullanıldığı görülmektedir. Amfetaminin depresyonda yorgunluk ve çevreye karşı olan ilgisizliğin azalmasına bağlı semptomlarda etkili olması tedavideki başarıyı artırabileceğinden vakalar bazında düşünülebilir. Amfetamin ve metilfenidat öncelikle narkolepsi, idiopatik hipersomni ve DEHB için endikedir (Krgyer ve ark., 2011).



Şekil 1. Dopamin, norepinefrin, kokain, ksantin derivesi (kafein), modafinil, amfetaminlerin (amfetamin, metamfetamin) ve amfetamin benzeri uyarıcıların (metilfenidat) kimyasal yapıları.

Fenilizopropilemin (Amfetamin) ve Amfetamin Benzeri Bileşikler

Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Endojen katekolaminlere benzeyen basit bir kimyasal yapıya sahiptir. Amfetamin, küçük moleküler değişiklikler ile nazal dekonjestan, vazokonstrüksiyon veya halüsinojik etkiye sahip ajanlara dönüşebilir.

Fenilizopropilemin (amfetamin) molekülü üç ana bileşenden oluşur (Şekil 1):

1. Bir aromotik çekirdek
2. Terminal amin
3. İzopropil yan zincir.

Aromatik çekirdek üzerine etil, metil veya bromin gruplarının eklenmesiyle çeşitli potansiyellerdeki halüsinojenlere dönüşür. Ektazi olarak bilinen 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (NDMA) aromotik gruba dimetoksi halkası eklenmesiyle oluşur. Yine amin grubuna ilave edilen metil grubu ile metamfetamin oluşur ki, bu da SSS'ye penetrasyonunun fazla olmasıyla amfetaminden daha etkilidir. Propil kısmı etil yan zinciri ile değiştirilirse amfetaminden daha kısa yarı ömrü olan endojen yapılı nöroamin olan feniletilamin oluşur. Bu farklı izomerler metabolizma, dağılım, eliminasyon gibi farmokodinamik ve farmokokinetik özellikler açısından farklılıklar yaratır (13). Örneğin D-amfetamin *'laevo'* (L veya S [sinister], sol) türevinden çok daha güçlü bir uyarıcıdır. EEG çalışmalarında D-amfetaminin uyanıklık üzerine L-amfetaminden dört kat daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki enantiyomer de hem insanlarda hem de sıçanlarda hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusunu bastırmada ve psikoz üretmede eşit derecede etkiye sahiptir (Hartmann ve ark., 1976).

Metilfenidat, pemolin ve fenkomfetemin gibi amfetamin benzeri bileşikler etilamin zincirindeki ufak değişiklik sonucu oluşur (Şekil 1). Hem metilfenidat hem de pemolin narkolepsiye bağlı gündüz aşırı uykululukta yaygın kullanılmıştır. Ancak pemo–

lin karaciğer toksisitesi nedeniyle birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Metilfenidatın ticari olarak en yaygın formu hem D hem de L enantiomeninin rasemik bir karışımıdır. D-metilfenidatın tek bir izomer formu da pazarlanmaktadır. Kokain esas olarak dopamin ayrıca katekolomin geri alımını engelleyerek SSS'de uyarıcı etki gösterir. Ancak yapısı amfetamin benzeri bileşiklerden farklıdır (Şekil 1). Amfetaminler gastrointesinal sistem tarafından iyi emilen, lipit çözünürlüğü yüksek moleküllerdir. Plazma tepe konsantrasyonuna oral uygulamadan iki saat sonra doku ve beyin penetrasyonu ile ulaşılır. Proteine bağlanması, 5 L/kg olup ortalama dağılım hacmi ile oldukça değişkendir. Amfetamin hem hepatik hem renal yol üzerinden atılır. Karaciğerde aromatik veya alifatik hidroksilasyonla metabolize edilerek sırasıyla parahidroksiamfetamin veya norefedrin elde edilir ve bu formlar biyolojik olarak aktiftir. Amfetamin ve amfetamin bileşiklerinin metabolizması pH'a bağımlıdır. Amfetamin, benzoik aside (%23) metabolize edilir ve daha sonra hippürik aside veya parahidroksiamfetamine (%2) dönüştürülür. Bu da parahidroksinorefedrine (%0,4) dönüştürülür. Oral dozun %33'ü değişmeden atılır. İdrar pH 5,0'da amfetaminin eliminasyon yarı ömrü kısa olup, yaklaşık 5 saattir. Ancak pH 7,3'de 21 saate kadar çıkar. Sodyum bikarbonat kullanıldığında amfetaminin atılımının gecikmesine ve etkilerinin uzamasına, amonyum klorür kullanımı ise amfetamin etkisinin azalmasına sebep olacaktır. Metilfenidat oral uygulamadan kısa bir süre sonra tamamen emilir, proteine bağlanma düşüktür. Kısa etkili olup, etkileri dört saatte başlar ve yarılanma ömrü üç saattir; %90 renal yolla atılır (Krgyer ve ark., 2011).

Amfetamin katekolamin (dopamin ve norepinefrin) salınımını artırır ve presinaptik terminallerden geri alımı engeller. Bu da sinaptik aralıkta katekolamin konsantrasyon artışına neden olur ve postsinaptik uyarımı artırır. Epinefrinin sempatik innervasyona sahip olan kalp, dalak ve glandüler organlar tarafından hızlı ve seçici bir şekilde alınabileceğini gösterdiler. Daha ileri deneylerde bu taşıyıcıların sadece katekolamini sinir terminellerine geri taşıyabildiği değil, aynı zamanda ters dışa akımla katekolamini serbest bırakabildiği de bulunmuştur (Michela ve ark., 2019).

Dopamin taşıyıcılar (dopamin transporters, DAT) ve noroepirefirin taşıyıcılar (norepinephrine transporters, NET) sorumlu moleküller olarak yeni çalışmalarla karakterize edilmiştir. Amfetamin türevlerinin DAT ve NET ile etkileşime girerek alımı engellediği ve salınımını arttırdığı bilinmektedir. Bu taşıyıcılar normalde dopamin ve norepirefirini dışarıdan hücrenin içine taşır. Bu süreç sodyuma bağlıdır. Sodyum konsantrasyonu nöronal zarın hücre içi yüzeyine harekette önemlidir. *'In vitro'* bir çalışmada amfetamin taşınmasının içe doğru bir sodyum akımına neden olduğu gösterilmiştir. Hücre içi sodyum iyonları daha uygun hale geldikçe, DAT aracılı ters dopamin taşınması meydana gelir ve DAT taşıyıcısı yoluyla dopamin salınımı meydana gelir. Yüksek dozlarda artmış serotonin salınımı gözlenir. Orta ve yüksek dozlarda amfetamin (>5 mg/kg) vasküler monoamin taşıyıcı-2 (VMAT-2) ile etkileşime girer. VMAT-2 veziküler ve sitozolik dopamin havuzlarının boyutunu düzenler. Amfetamin içeri girdiğinde veziküler monoamin depolarını çeşitli mekanizmalarla tüketir. Doğrudan VMAT-2'ye bağlanır ve böylece veziküler alımını inhibe eder. İkincisi zayıf bir baz olan amfetamin veziküler zar boyunca yayılır ve granüllerde birikir. Tüm bu mekanizmalar, doğal aminlerin veziküllerden sitoplazmaya difüzyonuna yol açar. Bu nedenle amfetamin, VMAT-2 tarafından sitoplazmaya yüklenen vasküler dopamin veya norepirefrini salan fizyolojik bir VMAT-2 antegonisti olarak görülebilir. Yüksek doz amfetamin ayrıca monoamin oksidaz aktivitesini de engeller (Michela ve ark., 1998).

Metilfenidat ayrıca NET ve DAT'a bağlanır ve katekolomin salınımını artırır. D-amfetamin ve L-amfetamin ile karşılaştırıldığında norepirefrin sistemine karşı dopamin üzerinde orantılı olarak daha fazla salınıma sahiptir. NDMA, 5-HT salınımı üzerinde katekolemin salınımından daha fazla etkiye sahiptir. Dopamin, norepirefrin ve 5-HT dâhil olmak üzere monoaminerjik sistemler üzerinde etkili olan diğer antidepresan ilaçlar etkilerini sadece geri alım mekanizmasını bloke ederek gösterir (Kryger ve ark., 2011).

Narkoleptik ve kontrol grubu olan doberman cinsi köpeklerde amfetamin katekoleminerjik sistemi uyarmasıyla EEG üzerindeki değişiklikleri incelemek için kullanılmıştır. Dopamin (GBR-12909, bupropion ve amineptin), norepinefrin (nisoksetin ve desipiramin) veya hem dopamin hem de norepirefrin (mazindol ve nomifensin) taşıyıcıları olan ve bir amfetamin olmayan ama uyarıcı etkisi olan modafinilin kullanıldığı çalışmada, GBR-12909 ve bupropion gibi prototipik dopamin alım inhibitörlerinin narkoleptik köpeklerde doza bağlı olarak EEG'de uyarılmayı arttırdığı gözlenmiştir. İki güçlü norepirefrin inhibitörü olan nisoksetin ve desipraminin, REM uykusunu ve katapleksiyi tamamen baskılayan dozlarda EEG üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (Nishino ve ark., 1998). Hartmann ve Graves D-amfetamin ve L-amfetaminin insan ve sıçanlarda REM uykusunu baskınlamada eş güce sahip olduğunu ve yine EEG uyarılmasıyla ilgili benzer sonuçları olduğunu göstermişlerdir. L-metamfetemin, uyarıcı olarak D-metamfetamin veya D-amfetamin, L-amfetaminden çok daha az etkilidir. Narkoleptik köpeklerde L-amfetaminin D-amfetamine göre üç kat daha güçlü ve uyanıklığı artırmada 12 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Kanbayashi ve ark., 1997). Amfetamin türevlerinin EEG uyarımı üzerindeki gücünün narkoleptik köpeklerin kaudatındaki dopamin akışı üzerindeki etkilerle ilişkili olması gerçeği, ayrıca presinaptik modülasyon ile dopamin iletiminin artırılmasının amfetamin analoglarının uyanıklığı teşvik edici etkilerine aracılık ettiğini doğrulamaktadır. Bu sonuç, DAT blokörleri ile elde edilen verilerle tutarlıdır.

Metilfenidat ve pemolin gibi diğer amfetamin benzeri uyarıcıların da dopamin alımını engelledikleri ve dopamin salınımı arttırdığı gerçeği göz önüne alındığında, dopamin iletiminin presinaptik artışı, tüm amfetaminler ve amfetamin benzeri uyarıcıların için uyanmayı artırıcı farmakolojik rolü olabilir. Buna karşılık, hayvan çalışmalarında adrenerjik iletimi artırmanın uyanıklığı teşvik ettiğine dair çok az kanıt vardır. DAT geninden yoksun bırakılan farelerde REM olmayan (non-REM, NREM) uyku süreleri uzamış ve uyanıklık sistemi artmıştır. DAT geninden yoksun bırakılan fareler, amfetamin, GBR-12909 (seçici bir DAT engelleyici) ve modafinilin uyanmayı teşvik edici etkilerine yanıt vermediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar ayrıca DAT'ın amfetaminlerin ve modafinilin uyanma teşvik edici etkilerine aracılık etmedeki kritik rolünü doğrulamaktadır. İlginç bir sonuç olan DAT geninden yoksun bırakılan farelerin kafeine daha duyarlı bulunması, uyku-uyanıklık kontrolünde adenozinerjik ve dopamin sistemleri arasında fonksiyonel etkileşimleri önermektedir (Wisor ve ark., 2001).

Yan Etkiler

Bu uyarıcı özellikteki ilaçlar narkolepsi gibi uyku bozukluklarında yüksek dozda kullanıldığında, sinirlilik, aşırı konuşma isteği, terleme gibi sempatik sistemin artışına benzer yan etkiler görülebilir.

Klinik çalışmalarda ve günlük pratikte yan etkilerin %0-73 gibi geniş bir aralıkta gözlendiği belirtilmiştir. Sıklıkla yan etkiler; başağrısı, sinirlilik, diyare, diskineziler şeklindedir (Parkes ve ark., 1975; Parkes ve ark., 1979). Ayrıca yüksek dozlarda gece uykusunda rahatsızlık oranının arttığı belirtilmiştir. Dopamin aganistleri ve antagonistleri tipik olarak hareket ve uyku üzerinde iki fazlı etkiye sahiptir. Dopamin agonistleri hareketi artırır ve yüksek dozlarda sterotipiler üretir (Kryger ve ark., 2011). Sempatomimetiklerin kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik komplikasyonlar doz bağımlıdır ve psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda görülme olasılığı daha

yüksektir. Uyarıcılarla tedavi edilen narkoleptiklerde psikoz ve halüsinasyonlar nadirdir. Kardiyak ve vasküler komplikasyonlar narkoleptiklerde nadir de olsa bildirilmiştir. Normotansif bireylerde kan basıncında anlamlı bir artışa neden oldukları görülmemektedir. Kronik kullanımda inme, kardiyomiyopati ve iskemik vasküler komplikasyonlar izole vakalarda bildirilmiştir (Leong ve ark., 1989).

Bağımlılık – Kötüye Kullanma

Amfetemin ve buna benzer bileşikler yüksek kötüye kullanım potansiyeline sahiptir ve bağımlılık yapabilir. Tek ama yüksek dozda veya kronik olarak düşük dozlara maruz kalındıktan sonra öfori, disfori, paranoya ve psikoz belirtileri ortaya çıkabilir. Özellikle uzun süreli kullanımda iştah azaltması yan etkisi nedeniyle bu açıdan da kullanım sıktır. Sağlıklı gönüllülerde 5-10 mg D-amfetemin tekrarlayan oral kullanımı ile 55-75 mg birikmiş dozdan sonra genellikle paranoid sanrılar oluşturur. Diğer semptomlar motor tikler, stereotipik hareketler ve perseverasyondur. Tekrarlayan temizlik veya küçük nesnelerin dizilmesi, organize ama anlamsız faaliyetler özellikle intravenöz, intranazal veya oral amfetemin veya metamfetemin kullanımından sonra görülmektedir. Farmokokinetik olarak ajanların intravenöz olarak kullanıldıklarında daha fazla bağımlılık yaptığı bilinmektedir. Amfetamin benzeri ajanların kötüye kullanımdaki mekanizmaları oldukça karmaşık olup, öncelikle ön tegmental alandaki dopamin sistemlerinin uyarılması üzerinde durulmuştur (Michela ve ark., 1989). Narkolepsili kişilerde uyarı etkilerine tolerans değişen oranlarda görülmektedir. Yüz hastanın 10'unda yanıt vermediği, 33'ü aynı etkiyi görmek için bir yıl içinde ilacın dozunu iki kat arttığı görülmüştür. Özellikle hipokretin eksikliği olan narkoleptiklerde yan etkiler daha az görülebilmektedir (Kryger ve ark., 2011).

İlaç – İlaç Etkileşimi

Amfetamin ve metilfenidat metabolizmasının küçük bir kısmı sitokrom p450 (cyp) 2D6 yoluyla sağlanır ve cyp2D6 metabolizmasını inhibe eden ilaçlar teorik olarak amfetamin ve türevlerinin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Amfetaminin trisikliklerle kombinasyonu teorik olarak kan basıncını artırabilir. Norepirefirin geri alımı ve salınmasının birleşik etkileri nedeniyle ancak pratikte amfetamin (10 ile 16 mg), metilfenidat (10 ile 60 mg) ve mazindol (2 ile12 mg) ile katapleksi için imipramin ve klomipramin (10 ile 100 mg) güvenle verilmiştir. Monoamin oksidaz A inhibitörleri (örneğin nialamid, pergilin ve tranilsipromin) amfetaminin karaciğerden uzaklaştırılmasını engeller ve toksik bulgulara sebep olabilir. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin ve amfetamin türevlerinin birlikte uygulanması genellikle kontrendikedir. Trisiklikler ve monoamin oksidaz A inhibitörlerinin aksine, haloperidol, rezerpin ve atropinin hayvan karaciğerindeki amfetamin hidroksilasyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur ancak amfetaminin merkezi etkilerini azaltabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri ile kullanımı önerilmemekle birlikte hipertansiyon ya da hipertermi görülen vakalar bildirilmemiştir (Kryger ve ark., 2011).

Modafinil ve Armodafinil

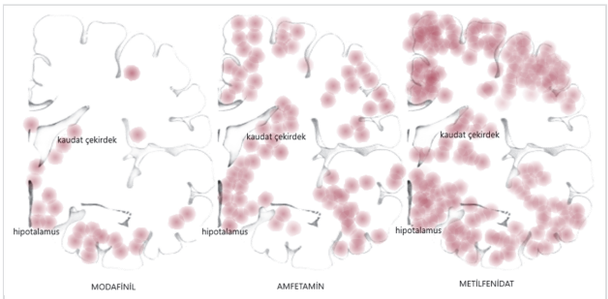
Modafinil, narkolepsi tedavisi için geliştirilmiş birkaç bileşikten biridir. İlk olarak Fransa ve Kanada'da 100-300 mg dozlarında gece uykusuna olumsuz etki olmadan gündüz aşırı uykululukta etkili olduğu, katapleksi ve REM uykusunun diğer semptomlarında etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Narkoleptik köpeklerde katapleksiye hiç etki etmediği, ancak gündüz uyanıklık süresinin arttığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 18 merkezde 283 narkoleptik katılımcıdan oluşan çift kör bir çalışmada 200 mg ve 400 mg modafinilin gündüz aşırı uykululukta anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Şiddetli uykululuk hali olan bazı bireylerde 600 ya da 800 mg arasında modafinil dozu gerekebilir. Bölünmüş dozlarda ve sabah ve öğlen olarak uygulaması önerilir (Schwartz ve ark., 2004). FDA tarafından belirtilen kılavuzda kişinin uyanıklığı arttığı dozda kullanması önerilmiştir.

Armodafinil narkolepsi, tedavi edilen obstrüktif uyku apne sendromu ve vardiyalı çalışma bozukluğunda 2007'de FDA onayı almıştır. Armodafinil günde tek doz ve 150 ile 250 mg olarak kullanıldığında faz III çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Armodafinil farklı bir preparat olmamasına rağmen kullanım kolaylığı ve doz farklılığı ile uyku polikliniklerinde kullanılmaktadır. Modafinil ve armodafinilin onaylanmış endikasyonları yanında miyotonik distrofi ve Prader-Willi sendromu, DEHB, multipl sklerozda yorgunluk tedavisinde de etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Modafinilin ayrıca periyodik hipersomnide atağın başlamasından hemen sonra kullanılması önerilmektedir. Yine depresyon tedavisinde antidepresan tedaviyle birlikte semptomatik olarak gün içi uyanıklığı artırma amaçlı kullanılabilmektedir (Nishino ve ark., 2008).

Vardiyalı çalışanların çoğu uyum sağlasa da hem uykusuzluğun hem de sirkadiyen ritmin yanlış düzenlenmesinden dolayı uyku bozuklukları yaşanmaktadır. Standart olmayan saatlerde çalışan yetişkinlerin %10'unda gündüz aşırı uykululuk görülmektedir (Drake ve ark., 2004). İki yüzden fazla vardiyalı çalışan ve çift kör, plesebo kontrollü bir çalışmada çoklu uyku latans testinde (ÇULT) iki dakika gibi patolojik bir uyku latansı gözlenmiştir. Ayrıca çok yoğun bilişsel bozukluk, iş yerinde ve eve dönüşte kazalar da artmış oran gözlenmiştir. Vardiyanın başında alınan 200 mg modafinil ile önemli iyileşme gözlenmiştir (Charles, 2005).

Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Modafinil Fransa'da 1970'lerde geliştirilen, uyanıklığı destekleyen bir bileşik olan adranafinilin birincil metabolitidir ve terminal amid hidroksi grubunu içermez (Şekil 1). Modafinilin R-enantiyomeri, S-enantiyomerinden üç ile dört saat daha uzun bir yarı ömre sahiptir (Nishino ve ark., 2008). Modafinil, aktif iki izomerinin eşit oranlı (rasemik) karışımı ve armodafinil ise bir R izomer preparatıdır. Modafinil ve armodafinil etki mekanizması oldukça tartışılmaktadır. Her iki ilacı sempatomimetik ilaçlardan ayıran özelliği motor alanların (striatum), ödül / kötüye kullanım alanlarının (akkumbens çekirdeği) veya sempatik sistemin aktivasyonu olmaksızın SSS'deki uyanıklık ve uyku merkezlerini seçici olarak etkilemesidir. Ayrıca uyarıcı etkileri geçtikten sonra gece uykusunun yapısını bozmaz (Nishino ve ark., 2008) (Şekil 2).



Şekil 2. Modafinilin aktivitesi öncelikle normal uyanıklığı düzenlediğine inanılan ön hipotalamus ile sınırlıdır (Nishino ve arkadaşlarının [2008] çalışmalarından uyarlanmıştır).

Modafinil veya armodafinilin etki mekanizması DAT proteini haricinde çoğu bilinen nörotransmiterlere veya enzimlere bağlandığı veya engellediği gösterilmemiştir. *'İn vitro'* modafinil veya armodafinil DAT'a bağlanır ve dopamin geri alımını engeller (Nishino ve ark., 1998). Bu bağlanmayı engelleyen etkilerin sıçanların ve köpeklerin striatumunda artmış hücre dışı dopamin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve fonksiyonel etkileri düşündürdüğü gösterilmiştir. Son olarak uyanıklık üzerindeki en önemli modafinil etkileri

DAT proteininden yoksun bırakılan farelerde ve D1 ve D2 reseptörlerinden yoksun bırakılan hayvanlarda tamamen ortadan kaldırılmıştır. DAT'dan yoksun bırakılan farelerde amfetamin ve GBR-12909 (seçici DAT engelleyici) gibi DAT aracılığıyla çalıştığı bilinen ilaçlarla uyanıklık aktivitesinin kaldırıldığı görülmüştür. Modafinilin, dopamin geri alımının doğrudan engellenmesi, ventrolateral preoptik alanda (VLPO) noradrenalin geri alımının dolaylı engellenmesi ve hipokretin aktivasyonu dâhil olmak üzere mekanizmaların sinerjik bir kombinasyonu ile etki etmesi mümkündür. Modafinil, muhtemelen histaminerjik nöronları engelleyen gama aminobütirik asit (GABAerjik) girdilerinin zayıflaması yoluyla dolaylı bir şekilde histaminerjik sistemi aktive eder. Hipokretinerjik sistem, histaminerjik sistem yoluyla uyarılmayı kontrol eder ve modafinil kaynaklı histamin salınımı artışı, hipokretin nöron hasarı (ablasyon) uygulanmış farelerde ortadan kaldırılır, bu da modafinilin hipokretinerjik nöronlar yoluyla histaminerjik tonu arttırdığını düşündürür. Klinik ve deneysel araştırmalar, modafinilin uyanmayı teşvik edici etkisinde hipokretinerjik sistemin daha az önemli olduğunu öne sürmüştür, ancak hipokretinerjik sistemin modafinil kaynaklı uyanıklık veya sinaptik plastisite ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Tomoko ve ark., 2012).

Modafinilin bağımlılık potansiyellerinin çok az olması da intravenöz formunun olmaması ve bileşiğin çözünürlüğünün az olması ile açıklanabilmektedir (Qu ve ark., 2008).

Modafinilin adrenerjik etkilerinin de uyanıklığı arttırdığı öne sürülmüştür. Bir α1 antagonisti olan prazosinin farelerde ve kedilerde uyanıklıkta modafinil ile indüklendiği gösterilmiştir. Bununla birlikte modafinil *'in vivo'* olarak α1 reseptörlerine bağlanmaz ve reseptörleri doğrudan uyararak kısmi α1B adrenerjik agonist etkilere sahiptir. Narkoleptik köpeklerde yapılan çalışmalarda α1 adrenerjik agonistlerinin güçlü antikataplektik ajanlar olduğu ve hiç de azımsanmayacak ölçüde hipertansiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Modafinilin antikataplektik olmadığı ve hipertensif etkisi dozla bağımlı olduğundan α1 adrenerjik uyarıma neden olduğu düşünülmemektedir. Amfetamin ve adrenerjik geri alım blokörleri ile norepirefrinin pupiller üzerine midriyazis özelliği olup, modafinilin pupiller üzerinde etkisi yoktur. Yine kan basıncı ve taşikardi etkisi adrenerjik geri alım blokörlerinde sık iken modafinilde klinik dozlarda adrenerjik mekanizmayı artırmadığı gözlenmiştir (AASM, 2001). Madras ve arkadaşları *'rhesus'* maymunlarında yaptıkları pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında intravenöz uygulanan modafinilin striatal DAT bölgelerini (5mg/kg, %35; 8 mg/kg, %54) etkilediğini bildirmiştir (Madras ve ark., 2006). Talamusta yine özellikle NET bölgelerini tuttuğu gözlenmiştir (5mg/kg, %16; 8 mg/kg, %44). Ayrıca bu çalışmada modafinilin dopamini, norepirefrinden 5 kat, serotoninden 80 kat daha güçlü bir şekilde engellediğini göstermişlerdir (5). Modafinil hızla emilir ancak hem karaciğer hem de renal yolla yavaşça temizlenir. Plazma proteinlerine yaklaşık %60 oranında bağlanır ve 0,8 L/kg'lık bir hacim dağılımına sahiptir, bu da dokulara kolaylıkla geçebileceğini düşündürür. Yarı ömrü 9 saat ile 14 saattir. Modafinilin %60 kadarı ikisi de inaktif metabolit olan modafinil asit ve modafinil sülfona dönüşür. Metabolize olmaları esas olarak cyp3A4/5 yoluyla meydana gelir ancak bileşiğin *'in vitro'* olarak cyp2C19'u uyardığı da bildirilmiştir. İnsan hepotositlerinin birincil kültürlerinde cyp-1A2, cyp2B6 ve cyp3A4 aktivitelerinin küçük ama konsantrasyona bağlı uyarılmasına ve cyp2C9 aktivitesinin baskılanmasına neden olmuştur (Robertson, 2000).

Yan Etki ve Tolerans

Modafinil ile yan etkiler sempatomimetiklere göre daha az görülür. İlk yapılan çalışmalarda modafinil yüksek doz kullanılması ve hızlı titrasyonu ile en sık başağrısı gözlenmiştir (U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998). Klinik çalışmalarda bugüne kadar modafinil ile ilgili kardiyovasküler yan etkiler görülmemiştir. Mitral kapak prolapsusu gibi birincil kalp hastalığı olan hastalar modafinil sonrası çarpıntı ve göğüs ağrısı tarif etmişler ve ilaçları kesilmiştir. Modafinilin hayvan çalışmalarında kan basıncını amfetaminler kadar etkilemediği gözlenmiştir. Sadece yüksek dozda 800 mg ve daha üzerinde taşikardi ve hipertansiyon oranları artmaktadır. Ayrıca çok önemli bir husus olan insanlarda bağımlılık potansiyelinin çok sınırlı olduğu gösterilmiştir (Kingshott ve ark., 2001). Modafinile bağlı sinirlilik ve uykusuzluk bildirilmiş ancak geçici ve dozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine psikotik semptomlar nadiren olup, yüksek dozlarda geliştiği gözlenilmiştir (Leong ve ark., 1989). Nadiren yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Genel olarak modafinil kullananlarda amfetamin kullanımına göre daha az huzursuzluk, ajitasyon gözlenmekte ve *'rebound'* hipersomnolans yaşanmamaktadır (AASM, 2001). Sıçanlarda ve köpeklerde modafinil uyanıklığı artırma yanında beklenenin ötesinde hareketliliği artırmaz. Benzer şekilde modafinil sıçanlarda 5-6 saate kadar hem REM hem de NREM uykusunu erken dönemde azaltır, ancak sonrasında daha az da olsa *'rebound'* hipersomnolans görülebilmektedir (Shelton ve ark., 1995; Edgar ve ark.,1994).

Bağımlılık ve Kötüye Kullanma

Modafinil kötüye kullanım açısından sınırlı bir potansiyele sahiptir. Yapılan çalışmalarda bağımlılık potansiyeli kafein kadar olup, bazı ufak gruplarda para verme isteği ile ilaca ulaşma şeklinde davranışlar gözlenmiştir. Modafinil suda çözünmeyen özelliğinden dolayı intravenöz ve nazal yolla kullanımı imkansızdır ve bu nedenle kötü kullanımı kısıtlanmaktadır (Kryger ve ark., 2011).

Modafinilin özellikle öğrencilerde uyanıklığı artırma açısından kötü kullanımı beklenilmiş ancak sınırlı etkileri nedeniyle beklenen olmamıştır. Modafinilin ani kesilmeleri ve yoksunluk semptomlarına bakıldığında özgün bulgular gözlenmemiş ve çalışmaya katılanlar hızlıca kendi uyku döngülerine yönelmişlerdir. Ortalama 2-3 gün içinde gece uykularında farklı bir değişiklik olmaksızın dönüş sağlanmıştır. Erken dönem kullanımda modafinilin bırakılmasından sonra beş gün gibi ama kronik kullanımın bırakılmasından üç hafta sonra uyku testleriyle yapılan çalışmalarda düzelmenin olduğu gözlenmiştir (Rush ve ark., 2002; Warot ve ark., 1993).

İlaç Etkileşimleri

Metilfenidat, deksamfetamin, varfarin, etinilestradiol ve triazolam ile etkileşim potansiyelini incelemek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Gözlenen en önemli etkileşimler etinilestradiol ve triazolam ile olup, gastrointestinal sistemde cyp3A4 uyarımına neden olmaktadır. Bu nedenle düşük östrojen içeren doğum kontrol yöntemlerinde istenmeyen gebelik olasılığının düşük olduğu belirtilmelidir. Modafinil ve sodyum oksibat birlikte kullanıldığında uyanıklık üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Modafinilin bir diğer önemli özelliği nöroendokrin sistem üzerine çok az etkiye sahip olmasıdır. Otuz altı saat boyunca uykusuz kalan sağlıklı gönüllüler ile uyku yoksunluğu sırasında modafinil alan sağlıklı gönüllülerin karşılaştırılmasında kortizol, melatonin ve büyüme hormon düzeylerinde hiçbir farklılık görülmemiştir (Brun ve ark., 1998).

Sodyum Oksibat

Sodyum oksibat narkolepsiye bağlı gündüz aşırı uykululuk ve katapleksi tedavisinde kullanılmaktadır. Narkolepside aşırı uykululuk için etkili olabileceğine dair ilk rapor 1979'da Broughton ve Mamelak tarafından yayınlanmıştır (Broughton ve Mamelak, 1979). Kataplesisi olan 136 narkolepsi hastasında plasebo kontrollü randomize çalışmada sodyum oksibat kullanılmıştır. Epworth uykululuk skalası (EUS) ile doza bağlı öznel uykululuğu iyileştirdiği ve en iyi dozun gece 9 gramlık alınan doz olduğu belirtilmiştir (Wise ve ark., 2007). Burada EUS 17 puandan 12 puana düştüğü

görülmüştür. Yine 228 gündüz aşırı uykululuğu olan narkoleptik hastalarda çift kör, çok merkezli, randomize plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Uyanıklığı sürdürebilme testi (UST) plasebo hastalarına göre 10 dk daha fazla artış göstermiştir. Ayrıca haftalık şekerleme sayısı sodyum oksibat kullanılan grupta belirgin olarak azalmıştır. Tek başına sodyum oksibat kullanan hastalar dört hafta boyunca 6 gram, ardından 4 hafta 9 gram kullanmışlardır. Bu grup günlük 200 ile 600 mg modafinil ile tedavi edilen hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Her iki hasta grubu pleseboya göre anlamlı iyileşme göstermiştir. Ancak UST'deki en iyi iyileşme hem sodyum oksibat hem de modafinil kullanılan grupta gözlenmiştir (Black ve ark.,2006).

Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Hızlı etkili sedatif/hipnotik olan GHB'nin sodyum tuzudur. Kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber GABA-B ve GHB reseptörleri ile etkileşim yoluyla aracılık edebilir. Sonuç olarak, GABAerjik ve noradrenerjik nöronlardaki GHB reseptörleri, mezokortikolimbik devrede dopaminerjik nöronun disinhibisyonu ile dopaminerjik aktivitenin salınımı ve artması etki göstermektedir (Wim ve ark., 2018). En yüksek konsantrasyona substansiya nigra ve ön tegmental alan gibi dopeminerjik alanlar sahiptir (AASM,2001). Sodyum oksibat dozla ilişkili olarak uyku sırasında delta aktivitesini artırır (Mamelak ve ark., 2004).

Yan Etkiler ve Toksisite

Sodyum oksibat aç karna her gece bölünmüş dozlarda alınır. Yiyecekler emilimi azaltacağından hastalara yeme programının önemi belirtilmelidir. Gece başına 4,5 gram ya da 9 gram verilir ve toplam dozun yarısı uyumadan hemen önce ve diğer doz 2,5 ile 4 saat sonra alınır. Plesebo ile karşılaştırılmış yan etki çalışmalarında yan etkiler mide bulantısı, başağrısı, kusma, uyku hali, idrar kaçırma gözlenmiştir. Sodyum oksibat, süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği olanlarda, bu yolla metabolize edildiği için kontrendikedir. Sedatif/hipnotik ajanlarla, alkol ve SSS baskılayıcı ilaçlarla kullanımı sakıncalıdır. Sodyum oksibat motor ve bilişsel işlevlerde bozulma yaratabileceğinden yaşlılarda ve düşme riski olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Sodyum oksibat alındıktan sonra en az altı saat herhangi bir araç, makine kullanılmamalıdır (Wise ve ark., 2007).

Bağımlılık – Kötüye Kullanma

Uzun yıllardır gıda takviyesi alarak satışa sunulan sodyum oksibatın sporcularda kas büyümesini arttırdığı ve hızlandırdığı bilinmektedir ve bunu gece uykusunda büyüme hormonu salınımı artırarak yaptığı düşünülmektedir. Eğlence amaçlı olarak kullanılması ve en son tecavüz olayının görülmesinden sonra 1990'da yasaklanmıştır. Sonrasında narkolepsi hastalarına belirli merkezlerde kontrollü olarak verilmesi uygun görülmüştür. Sodyum oksibatın terapötik doz özelliğini aşan 18 ile 250 gr gibi yasadışı dozlarda bağımlılık vakaları bildirilmiştir. Sodyum oksibatın kesilme etkileri kontrollü klinik çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilememiş ancak klinik çalışmalarda yoksunluk sendromları bildirilmemiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalar günler ile haftalar içinde temel uykusuzluk düzeylerine ve katapleksi semptomlarına kademeli bir dönüş beklemezler (U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2004).

Solriamfetol

Solriamfetol, sistematik adı (R)-2-amino-3-fenilpropilkarbamat hidroklorür olan bir fenilalanin türevidir. Etkisini dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olarak gösterir. Son zamanlarda dört randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların sonucunda narkolepsi tip 1 ve OUAS'a bağlı rezidüel uykululuk için 2020 yılında FDA onayı almıştır. Çalışmalarda 75-150-300 mg dozları kullanılmış, ancak FDA 75 mg için onay vermiştir. Sık gözlenen yan etkileri başağrısı, uykusuzluk, iştah azalması olup, göğüste sıkışma hissi, anksiyete ve kas seyirmeleri daha nadiren bildirilmiştir. Kontrol altına alınamayan hipertansiyonu veya son bir yılda kalp krizi dâhil ciddi kalp sorunları, kararsız anjina pektoris ve ciddi kardiyak aritmileri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaması veya bu ilaçları bıraktıktan sonraki iki hafta içinde alınmaması önerilmektedir. (https://www.ema.europa.eu/en).

Mazindol

Mazindol Amerika Birleşik Devletlerinde günde 2 ile 8 mg doz aralığında nadir de olsa kullanılmaktadır. Bu dozlarda santral sinir sistem uyarımı, iştahta azalma ve uyanıklıkta artış sağlar. Kardiyovasküler sistem üzerinde çok az etkisi vardır (Mandini ve ark., 2013). Mazindol, dopamin ve norepirefrini de baskılayan dopamin için zayıf yapıda bir moleküldür. Mazindol dopamin ve norepirefrin taşıyıcıları için yüksek bağlanma kapasitesine sahip olmasına rağmen bu bileşiğin kötüye kullanım potansiyeli düşüktür (Nishino ve ark., 1998). Bu bileşik hem gündüz aşırı uykululuk hem de katapleksi için kullanılmaktadır. Yan etki olarak, gastrointestinal rahatsızlık, sinirlilik, ağız kuruluğu, bulantı, üriner retansiyon görülebilir (Mandini ve ark., 2013).

Bupropion

Bupropion gündüz aşırı uykulukta kullanılan ve dopamin geri alım inhibitörü olan bir ajandır. (günde 3 doz, 100 mg). Özellikle atipik depresyonla ilişkili olgularda yararlı olabilir. Nöbet geçirme riski doz bağımlıdır. Risk 100-300 mg için %0,1 iken, 400 mg'da %0,4 olarak belirtilmiştir. İlk kez 1966'da amin keton grubu monosiklik fenilbutilamin olarak sınıflanmıştır. Dopamin alımını seçici olarak engeller ve imipraminden 6 kat, amitriptilinden 19 kat daha güçlüdür. Bupropion zayıf norepirefrin geri alım inhibitörü olup, serotonerjik etkileri sınırlıdır (Emmanuel ve ark., 2012).

Selejilin (L-Deprenil)

Selejilin Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ve monoamin oksidaz-B seçici inhibitörü olan metamfetamin türevidir. Selejilin 10 mg dozu narkolepsi belirtileri üzerine etkisi yoktur ancak 20 ile 30 mg dozunda uyanıklığı artırır ve katapleksiyi azaltır. Ayrıca kötüye kullanım potansiyeli oldukça düşüktür. Selejilin sadece monoamin oksidaz B'yi geri dönüşümsüz olarak engellemekle kalmaz, aynı zamanda amfetamin ve metamfetamine metobolize olur. İnsan ve narkoleptik köpeklerde gündüz aşırı uykululuk ve katapleksiyi önlemede monoamin oksidaz-B inhibisyonundan daha ziyade amfetamin metabolitleri üzerinden etki ettiği düşünülmüştür (Emmanuel ve ark., 2012).

Atomoksetin ve Reboksetin

Bu ajanlar seçici adrenerjik alım inhibitörleridir, uyanıklığı artırır, REM uykusunu azaltır ve narkolepsi ile idiopatik hipersomni olgularında yardımcı olabilir. Atomoksetin ilk olarak antidepresan olarak geliştirilmiş ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Şimdilerde DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. Kısa yarı ömrü nedeniyle günde iki doz alınması gerekmektedir. Reboksetin antidepresan olarak geliştirilmiş ve çoklu uyku latans testlerinde ortalama uyku süresini uzattığı gösterilmiştir. Venlofaksin ve Duloksetine benzer kan basıncı artışı ve taşikardi yapabilirler. Cinsel yan etkileri olup, istismar riski bulunmamaktadır (Larrosa ve ark., 2001).

Pitolisant

Oral pitolisant narkolepsi tip 1 ve tip 2 olan yetişkinlerin tedavisi için 2016'da onay almıştır. Arka hipotalamustaki histaminerjik nöronlar hipokretin nöronları tarafından, uyanıklığı kontrol etme, beslenme, öğrenme ve hafıza bölgeleri G-proteinebağlı H1, H2, H3 ve H4 otoreseptörler üzerinden uyarır. H3 ayrıca

asetilkolin, noradrenalin ve dopamin nörotransmiterlerinin salınımını da engeller. Pitolisant H3'ün ters bir reseptör agonistidir. Pitolisant 9 mg/gün ile başlatılır ve haftalık olarak doz arttırılır ve maksimum 36 mg/güne çıkılır (Swick ve ark., 2015; Sued ve ark., 2016; Abad ve Guilleminault, 2017). Renal maksimum doz ise 18 mg/gündür. Şiddetli karaciğer yetmezliği veya orta derecede karaciğer yetmezliği varsa kontrendikedir. Faz III denemelerinde, pitolisant ile EUS ve özellikle UST testlerinde modafinile göre anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Pitolisant oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir ve alternatif doğum kontrol yöntemleri önerilebilir (Abad ve Guilleminault, 2017).

Ritanserin

Amerika Birleşik Devletlerinde kullanımı mevcut diğer ajanlar varlığında önerilmemektedir. Ritanserin 5-HT2 antagonisti olarak etki etmektedir. Bir çalışmada, 28 narkoleptik hastada kullanıldığında öznel uykululukta iyileşme göstermiş, ancak ortalama uyku gecikmesinde bir değişiklik yapmamıştır (Lammers ve ark., 1991). Yine 134 narkoleptik denekte 5 mg, 10 mg ritanserin plasebo ile karşılaştırıldığında, uykululukta önemli bir iyileşme göstermemiştir (Mayer, 2003).

Triazolam

Triazolam çok kısa etkili bir benzodiazepin olup, sinir sisteminin engelleyici bir nörotransmitteri olan GABA'nın aktivitesini artırarak, GABAerjik reseptör ile birleşmesini kolaylaştırır. Triazolam ile narkolepsi hastalarında yapılmış bir çalışma olup, anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Kötüye kullanım, bağımlılık ve tolerans konusunda çok dikkatlı olunması gerekmektedir. Uyku bozukluklarının başka alanlarında daha sık kullanılmaktadır (Kiran, 2021).

Klaritromisin

Klaritromisin makrolid grubundan bir antibiyotiktir. Klaritromisin en iyi emilen makrolid olup, asitte kararlıdır ve yiyeceklerden bağımsız olarak iyi emilir. İdiopatik hipersomnide yapılmış bir çift kör randomize çalışma olup, gündüz aşırı uykululukta orta düzeyde etkinlik gösterilmiştir. Sık gözlenen yan etkisi gastrointestinal rahatsızlık olmakla beraber uykusuzluk ve baş dönmesi de bildirilmiştir. Kalp hastalığı, geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve göğüs ağrısı olanlarda kullanılmaması önerilmektedir. Hayvan verilerine göre fetal zarar oranı bulunmaktadır (Kiran, 2021).

Klomipramin

Serotonin geri alımını güçlü bir şekilde engellerken, metaboliti noradrenalin sistemi üzerinden de etki eden trisiklik antidepresan olarak tanımlanmaktadır. Öncelikle narkolepside kataplexi atakları için verilmektedir; 25-50 mg doz aralığında kullanılmaktadır. Ancak gündüz uykululukta yapılan çalışmalarda sınırlı etkili olabileceğinden bahsedilmektedir. Yan etki olarak ağız kuruluğu, kabızlık, cinsel isteksizlik yapabilmektedir. Hayvan verilerine göre fetal zarara neden olabileceği belirtilmektedir (Kiran, 2021).

L-karnitin

Bu ilaç farmakolojik olmayan oral takviye edici olarak tek bir randomize çift kör çalışmada narkolepsi tip 1 hastalarında denenmiştir. Özellikle gündüz aşırı uykululukta öznel olarak kısmi etkili olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Hayvan çalışmalarında terotojen olmadığı bildirilmekle birlikte insan çalışmaları yetersizdir (Kiran, 2021).

GELECEK ÇALIŞMALAR

Gelecek çalışmalar başlığı altında daha çok narkolepsi ile ilgili çalışmalar olup, genellikle gündüz aşırı uykululuk için patogenez üzerinden devam edilen çalışmaları içermektedir. Bunlar üç ana başlık altında toparlanacak olursa:

1. Hipokretin içermeyen tedaviler
2. Hipokretin temelli tedaviler
3. Hipokretin nöron kaybını önlemek için immünoterapiler – Gen-kök hücre terapileri sayılabilir.

Hipokretin İçermeyen Tedaviler

Histaminerjik H3 Antagonistleri

H1 antagonistleri kuvvetli bir şekilde yatıştırıcı olduğu için histamin uzun süredir uyanıklığın kontrolünde rol oynamaktadır. Hipokretinlerin histaminerjik sistem üzerindeki hipokretin-2 reseptörlerini uyarıcı etkileri önemli olabilir. Narkolepsi ve diğer hipersomnolansın santral bozukluklarında merkezi olarak enjekte edilen histamin veya histaminerjik H1 agonistleri uyanıklığı arttırsa da, sistematik uygulamanın periferik H1 reseptörlerini uyararak kabul edilemez yan etkilere neden olabileceği öngörülmektedir. Aksine histaminerjik H3 reseptörleri SSS'de zengindir ve H3 antagonistlerin normal sıçanlara, kedilere ve narkoleptik farelerde uygulandığında uyanıklığı arttırdığı gözlenmiştir (Shiba ve ark., 2004). Histaminerjik H3 antagonistleri gündüz aşırı uykululuk için ilaç şirketleri tarafından çalışılmaktadır (Parmentier ve ark., 2007). Faz I çalışmaları (BF2.649, PF-03654746, GSK189254, GSK239512, MK-0249, MK-3134, JNJ-17216498 ve ABT-286) farmakokinetiği değerlendirmek için tek ve çoklu doz uygulamasının tolere edilebilirliği ile ilgili devam eden çalışmaları içermektedir (Brioni ve ark., 2011). JNJ 28583867, güçlü bir H3 antagonistidir ve serotonin taşıyıcısının seçici inhibitörüdür. Sıçanlarda önemli ölçüde hücre dışı serotonin seviyeleri artırıp daha az düzeyde norepinefrin ve dopamin artışları sağlayarak etki etmektedir. İnsanlarda henüz test edilmemiştir (Barbier ve ark., 2007).

Yeni Monoaminerjik Geri Alım İnhibitörleri

JZP-110 (ADX-N05), bir fenilalanin türevidir ([R]-2-amino-3-fenilpropilkarbamat hidroklorür). Uyanıklığı arttırıcı dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (Began ve ark., 2015).

Tirotropin Salgılatıcı Hormon

Tirotropin salgılayıcı hormonun (thyrotropin releasing hormone, TRH) kendisi çok yüksek dozlarda kan-beyin bariyerini aşan küçük bir peptittir. TRH ve TRH agonistleri uyanıklığı artırır ve narkoleptik köpeklerde ayrıca antikataplektik olduğu gösterilmiştir (Riehl ve ark., 2000; Nishino ve ark., 1997). İlk çalışmalarda TRH'nin dopamin ve norepirefrin nörotransmisyonunu arttırdığı ve bu özelliklerle uyanıklığı arttırıcı etkisi öngörülmüştür. TRH ve TRH reseptör-2 retiküler talamik çekirdekte bol bulunur ve TRH'nin talamusa lokal uygulanması ile uyanıklık ve kataplekside etkili olabileceği düşünülmüştür (Broberger ve ark., 2005).

Glutamaterjik-GABA Ajanlar

Glutamaterjik iletim uyku homeostazında rol oynamaktadır. Glutamaterjik iletimin allostenik modülatörü olan ampakinler uyanıklığı destekleyen bileşikler olarak geliştirilmektedir (Parrino ve ark., 2005). Yapılan deneysel çalışmalarda glutamat reseptörlerinin (GluR) alt tipine özgü bileşikleri muhtemelen uykuyu düzenlemektedir (Steeland ve ark., 2008).

Flumazenil bir GABA-A reseptör antagonistidir. NCT-01183312 kodlu çalışmada 153 narkoleptik hastaya transdermal krem flumazenil ve/veya 12 mg günde dört defaya kadar arttırılabilen dilaltı flumazenil verilmiş ve %62,8'inde uykululukta semptomatik azalma gözlenmiştir (Trotti, 2016). Gündüz aşırı uykululukta hastaları tedavi etmek için bir pentilen tetrazol ilacının BTD-001 (NCT02512588) kodlu Faz II çalışması devam etmektedir. Pentilen tetrazol bir GABA-A reseptör antagonisti olup, bu yolak üzerinden narkoleptik ve idiopatik hipersomni hastalarında denenmektedir (Abad ve Guilleminault, 2017).

Melanin Konsantreedici Hormon Reseptörü Modülasyonu

Melanin konsantreedici hormon (melanin concentrating hormone, MCH), 19 amino asitli pre-pro-MCH'nin öncü bir nöropeptittir. MCH nöronları lateral hipotalamusta hipokretin nöronları ile MCH reseptörlerinin (MCHR-1 ve MCHR-2) bulunduğu santral sinir sisteminde yaygın olarak dağılır. MCH hücreleri uyku teşvikinde merkezi bir rol oynarlar; özellikle histaminerjik tüberomamillar nöronlar ve noradrenerjik merkez olan lokus seruleus hücrelerinde GABA'yı serbest bırakarak etki gösterirler. MCH nöronları ayrıca uyanmayı teşvik etmeyi engelleyerek, uyku sırasında, hem NREM hem de REM uykusunda, ancak REM sırasında tercihen daha aktiftirler. MCH agonistlerinin uyku üzerindeki çalışmaları devam etmektedir (Froigne ve ark., 2013; Pelluru ve ark., 2013).

Hipokretin Tedavileri

Narkolepsinin etiyopatogenezinde hipokretin eksikliği olduğu bilinmektedir. Hipokretinin intraserebroventriküler enjeksiyonları köpeklerde, farelerde ve sıçanlarda güçlü bir şekilde uyanmayı teşvik eder (Fujiki, 2003; Schatzberg ve ark., 2004). Eksojen olarak uygulanan hipokretin merkezi olarak uygulandığında narkolepsinin semptomlarını düzeltebilse de, gen temelli ve hücre transplantasyonuna dayalı tedaviler tasarlanabilir.

Uzun süreli hipokretin eksikliğinden sonra hipokretin reseptör fonksiyonunun sağlam olup olmadığını anlamak için Mishimo ve arkadaşları farelerde, köpeklerde ve insanlarda hipokretinin reseptör gen ekspresyonlarını incelemişlerdir. İnsan ve köpeklerde hem ligand eksikliği hem de hipokretin reseptör genlerinin ekspresyonunda (%50-%71) önemli düşüşler gözlemişlerdir. Ayrıca farelerden bu düşüşün yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir. Hipokretin reseptör 2 mutasyonu heterozigot olan narkoleptik dobermanlarda yeterli ligand takviyesi ile narkolepsiyi işlevsel olarak önleyeceğini öngörmüşlerdir (Mishimo ve ark., 2008).

Hipokretin Nöron Kaybını Önlemek için İmmünoterapiler - Gen-Kök Hücre Terapileri

Gelişmiş nakil ortamı ile sıçan yavrularının hipotalamus lokus seruleus seviyesinde nakledilen yetişkin sıçanların ponsları 36. güne kadar hayatta kalmıştır (n=9) (Arias-Correonet ve ark., 2004). Alınan narkoleptik sıçanlar transplant sonrası azalmış somnolans göstermiştir (Arias-Correonet ve ark., 2014). Ancak, greftlerin hayatta kalma oranı %5 kadar zayıf olmuştur. Merkle ve arkadaşları hem insan hem de embriyonik kök hücreler ve insan kaynaklı çoklu potansiyele sahip (pluripotent) kök hücreleri kullanarak hipotalamik nöronlara kendini şekillendiren ve yönlendirilmiş farklılaşma yaklaşımlarını kullanmışlardır. Bu araştırma, *'in vitro'* üretimin temelini oluşturmaktadır (Merkle ve ark., 2015). İmmünoterapiler daha çok otoimmün mekanizmaların etkisinden yararlanmak için kullanılmaktadır. Plazmaferez, kortikosteroid ve intravenöz immünoglobulin infüzyonları yapıldığında, plazmaferez etkisiz, kortikosteroidler gündüz uykululukta kısmen etkili, intravenöz immünoglobulin ise kataplekside ön planda daha etkin olarak gözlenmiştir (Chen ve ark., 2005; Hecht ve ark., 2003; Coelhoet ve ark., 2007). Alemtuzumab monoklonal antikor olup CD52'ye bağlanan CD4+ T hücresinin uzun süreli baskılanması ile lenfosit alt gruplarını etkileyerek narkolepside birkaç vakada kullanılmıştır (Donjaccour ve ark., 2012). Başka herhangi bir immün baskılayıcı hakkında kontrollü çalışmalar belirtilmemiştir.

ÖZEL GRUPLARDA İLAÇ SEÇİMİ

Çocuklarda Tedavi

Narkolepsili çocuklarda sempatomimetiklerin yan etkileri ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Mevcut veriler, DEHB olan çocuklarda kullanımıyla ilgilidir. En önemli potansiyel yan etkisi büyüme geriliğidir. Sempatomimetik ajanların büyüme geriliği, ilaca bağlı anoreksiyaya, yavaş dalga uykusunun azalmasına ve büyüme hormon salınımının baskılanmasına bağlıdır. On altı yaşın altındaki hastalar için modafinil veya sodyum oksibat endike değildir. Her iki ilaç da aslında potansiyel avantajlara bakıldığında önemlidir. Çünkü her iki ilaç da gece uykuyu bozmaz, büyüme hormon azalması yapmaz. DEHB olan çocuk olgularda modafinilin faz III çalışmaları, Stevens-Jhonson sendromu olarak bildirilen bir vaka da dâhil olmak üzere, döküntü riskinde artış olduğunu ortaya koymuştur (Biederman ve ark., 2005). Bu nedenle modafinil çocuklarda narkolepsiye bağlı uykululuk tedavisinde birinci basamak bir ajan olarak düşünülmemelidir. Sodyum oksibat için de daha fazla güvenlik ve etkinlik çalışmasına ihtiyaç vardır (Emmanuel ve ark., 2012).

Askeri Operasyonlarda

1991 Körfez Savaşı sırasında ve Irak işgali sırasında silahlı kuvvetlerce operasyonlar sırasında uyanıklık için modafinil ve D-amfetamin verilmiştir. D-oamfetaminin 10 mg dozunda helikopter pilotları üzerinde pleseboya göre 22, 26 ve 34 saatlik sürekli uyanıklıkta etkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, modafinil ile 64 saat zihinsel performansta olumlu etkiler gözlenmiştir (Cadwell ve ark., 1995; Cadwell ve ark., 1996; Pigeau ve ark., 1995).

Hekimlerde

Asistan hekimler arasında uyanıklığı ve performansı artırmak için uyarıcı ajanların kullanımı son zamanlarda tartışma konusu haline gelmiştir. Bu tartışmada özellikle yüksek derecede dikkat olunması gerektiğinde bu ajanlarla ilişkili kötüye kullanımı veya bağımlılık potansiyelini artıracağından dolayıdır (Kryger ve ark., 2011).

İlaç Değişimi veya Kombinasyon

Yüksek doz sempatomimetik ilaçtan modafinile geçiliyorsa 3-4 haftalık bir ayarlama periyodu gerekir. Optimum uyanıklık kontrolüne yönelik titrasyon yapılmalıdır. Sodyum oksibat ve modafinilin kombine kullanımı ile oldukça olumlu klinik çalışmalar dışında diğer ajanların kombine kullanımıyla ilgili sistemik çalışmalar bulunmamaktadır. Bazı hastalar modafinilin yanına düşük dozlarda metilfenidat kullanımından fayda gördüklerini bildirmektedir. Uyanıklığı destekleyen ilaçların tümü antikataplektik olarak sedatif olmayan antidepresanlarla (ör., protriptilin veya fluoksetin) güvenli bir şekilde birleştirilebilir (Kryger ve ark., 2011).

SONUÇ

Patolojik uykululuk tedavisinin temel amacı, altta yatan uyku bozukluğunu ele almak ve düzeltmektir. Uykululuk farmakolojik olmayan tedaviye rağmen bir sorun olarak kaldığında (örneğin narkolepsi ve CPAP kullanan OUAS hastalarında gündüz aşırı uykululuk) hastanın güvenliği ve yaşam kalitesi açısından uyarıcı ilaçların reçete edilmesi düşünülmelidir. Modafinil bu bozukluklardan dolayı aşırı uykululuk yaşayan hastalarda birincil basamak bir ajandır. Çünkü belirgin yan etki olmaksızın uyanıklığa yol açar veya hipersomnolansı önler. Sodyum oksibat, katapleksi olan narkolepsili hastalarda sıklıkla birincil basamak ajandır. Uykululuğu tedavi etmek için çok çeşitli sempatomimetik bileşiklerde mevcuttur ancak bunların kötüye kullanım riski, tolerans ve yan etkileri onları narkolepsi tedavisinde veya diğer uyku bozukluklarının tedavisinde ikinci basamak ajanlar yapar. Kafein günlük alındığında hızlı tolerans gelişimi nedeniyle yalnızca ihtiyaç duyulduğunda kullanıldığında yararlı bir uyarıcı maddedir.

Sempatomimetik sistemin yarattığı uyanıklık ile kafein, modafinil veya sodyum oksibatın oluşturduğu uyanıklık aynı hissedilmeyebilir ve aynı da olmayabilir. Birçok nörotransmitter farklı sistemler üzerinde farklı uzantılarla etki göstermektedir. Özellikle re–

tiküler aktive edici sistemin mono-aminerjik uzantıları, kişinin çevresinin farkındalığını sağlarken, hipotalamik bölgeler (tüberomamiller çekirdek ve hipokretin) uyanıklık, dikkat, motivasyon ve planlamaya karşı aktiftir. Normalde bu sistemlerin sağlıklı dengesi kişinin çevredeki ortamın farkında olurken bir göreve odaklanmasına izin verir. Bu hipotez, kısmen, yüksek doz amfetemin uygulamasından sonra aşırı dopamin ve norepirefrin salınımının abartılı hipervijilans veya paranoya durumuna neden olduğu ve iç görü dâhil olmak üzere yürütücü işlevlerin bozulduğu gözlemlerinden kaynaklanmaktadır. Klinik deneyimlere göre, modafinil, armodafinil veya sodyum oksibat kullanan hastalar, sempatomimetikler üzerinde "uyarılma" üzerinden basitçe uyanıklık hissini oluşturmaktadır (Kryger ve ark., 2011).

KAYNAKLAR

- *Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. Nat Sci Sleep. 2017;9:39-57.*
- *American Academy of Sleep Medicine Standards of Practice Committee: practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. Sleep. 2001;24:451-466.*
- *Anders TF, Ciaranello RD. Pharmacologic treatment of minimal brain dysfunction syndrome. In: Psychopharmacology: from theory to practice. Barchas JD, Berger PA, Ciaranello RD (eds). Oxford University, Press New York, 1977;425-435.*
- *Angrist B, Sudilovsky A. Central nervous system stimulants: historical aspects and clinical effects. In: Handbook of Psychopharmacology. Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH (eds). PlenumPress New York, 1976;99-165.*
- *Arias-Carrión O, Murillo-Rodriguez E, Xu M, Blanco-Centurion C, Drucker-Colin R, Shiromani PJ. Transplantation of hypocretin neurons into the pontine reticular formation. Sleep. 2004;27(8):1465-1470.*
- *Arias-Carreon O, Murillo-Rodriguez E. Effects of hypocretin/orexin cell transplantation on narcoleptic-like sleep behavior in rats. PLoS One. 2014;9(4):e95342.*
- *Barbier AJ, Aluisio L, Lord B, et al. Pharmacological characterization of JNJ-28583867, a histamine H(3) receptor antagonist and serotonin reuptake inhibitor. Eur J Pharmacol. 2007;576(1–3):43-54.*
- *Bart Sangal R, Sangal JM, Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. Sleep Med. 2008;9:506-510.*
- *Beaumont M, Batejat D, Pierard C, et al. Slow release caffeine and prolonged (64-h) continuous wakefulness: effects on vigilance and cognitive performance. J Sleep Res. 2001;10:265-276.*
- *Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Sleep. 2006;29:939-946.*
- *Boughton R, Mamelak M. The treatment of narcolepsy-cataplexy with nocturnal gamma-hydroxybutyrate. Can J Neurol Sci. 1979;6(1):1-6.*
- *Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivitydisorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. Pediatrics. 2005;11:777-784.*
- *Bradley C, Bowen M. Amphetamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. Am J Orthospychiatry. 1941;11:92-103.*
- *Brioni JD, Esbenshade TA, Garrison TR, Bitner SR, Coward MD. Discovery of histamine H3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. J Pharmacol Exp Ther. 2011;336:38-46.*
- *Bogan RK, Feldman N, Emsellem HA, et al. Effect of oral JZP-110 (ADX-N05) treatment on wakefulness and sleepiness in adults with narcolepsy. Sleep Med. 2015;16(9):1102-1108.*
- *Broberger C, McCormick DA. Excitatory effects of thyrotropin-releasing hormone in the thalamus. J Neurosci. 2005;25:1664-1673.*
- *Brun J, Chamba G, Khalfallah Y, et al. Effect of modafinil on plasma melatonin, cortisol and growth hormone rhythms, rectal temperature and performance in healthy subjects during a 36 h sleep deprivation. J Sleep Res. 1998;7:105-114.*
- *Caldwell JA, Caldwell JL, Crowley JS, et al. Sustaining helicopter pilot performance with Dexedrine during periods of sleep deprivation. Aviat Space Environ Med. 1995;66:930-937.*
- *Caldwell JA Jr. Effects of operationally effective doses of dextroamphetamine on heart rates and blood pressures of army aviators Mil Med. 1996;161:673-678.*
- *Chen JF, Beilstein M, Xu YH, et al. Selective attenuation of psychostimulant-induced behavioral responses in mice lacking A2A adenosine receptors. Neuroscience. 2000;97:195-204.*
- *Chen W, Black J, Call P, Mignot E. Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis. Ann Neurol. 2005;58(3):489-490.*
- *Chen JF, Moratalla R, Impagnatiello F, et al. The role of the D2 dopamine receptor (D2 R) in A2A adenosine receptor (A2A R)–mediated behavioral and cellular responses as revealed by A2A and D2 receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:1970-1975.*
- *Chen JF, Moratalla R, Yu L, et al. Inactivation of adenosine A2A receptors selectively attenuates amphetamine-induced behavioral sensitization. Neuropsychopharmacology. 2003;28:1086-1095.*
- *Coelho FM, Pradella-Hallinan MA, Rodrigues G, Bittencourt LR, Tufik S. Report of two narcoleptic patients with remission of hypersomnolence following use of prednisone. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(2A):336-337.*
- *Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al., for the U.S. Modafinil in Shift Work Sleep Disorder Study Group. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. N Engl J Med. 2005;353(5):476-486.*
- *Dews PB, O'Brien CP, Bergman J. Caffeine: behavioral effects of withdrawal and related issues. Food Chem Toxicol. 2002;40:1257-1261.*
- *Del Coso J, Salinero JJ, Lara B. Effects of Caffeine and Coffee on Human Functioning. Nutrients. 2020;12(1):125.*
- *Donjacour CE, Lammers GJ. A remarkable effect of alemtuzumab in a patient suffering from narcolepsy with cataplexy. J Sleep Res. 2012;21(4):479-480.*
- *Doyle JB, Daniels LE. Symptomatic treatment for narcolepsy. JAMA. 1931;96:1370-1372.*
- *Drake CL, Roehrs T, Richardson G, et al. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. Sleep. 2004;27:1453-1462.*
- *Edgar DM, Seidel WF, Contreras P, et al. Modafinil promotes EEG wake without intensifying motor activity in the rat. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72:S1-S362.*
- *https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_en.pdf*
- *Ferrucci M, Limanaqi F, Ryskalin L, Biagioni F, Busceti CL, Fornai F. The Effects of Amphetamine and Methamphetamine on the Release of Norepinephrine, Dopamine and Acetylcholine From the Brainstem Reticular Formation. Front Neuroanat. 2019;13:48.*
- *Fraigne JJ, Peever JH. Melanin-concentrating hormone neurons promote and stabilize sleep. Sleep. 2013;36(12):1767-1768.*
- *Fujiki N, Ripley B, Yoshida Y, et al. Effects of IV and ICV hypocretin-1 (orexin A) in hypocretin receptor-2 gene mutated narcoleptic dogs and IV hypocretin-1 replacement therapy in a hypocretin ligand deficient narcoleptic dog. Sleep. 2003;6:953-959.*
- *Guttmann E, Sargent W. Observations on Benzedrine. Brit Med J. 1937;1:1013-1015.*
- *Hartmann A, Cravens J. Sleep: effect of d - and l -amphetamine in man and rat. Psychopharmacology. 1976;50:171-175.*
- *Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. J Psychopharmacol. 2013;27(6):479-496.*
- *Hecht M, Lin L, Kushida CA, et al. Report of a case of Immunosuppression with Prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. Sleep. 2003;26(7):809-810.*
- *Honda K, Riehl J, Mignot E, Nishino S. Dopamine D3 agonists into the substantia nigra aggravate cataplexy but do not modify sleep. Neuroreport. 1999;10:3717-3724.*
- *Houghton WC, Thomas E, Scammel TE, Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. Sleep Med Rev. 2004;8:355-366.*

- *Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nat Neurosci. 2005;8:858-859.*
- *Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. Vitam Horm. 2012;89:259-278.*
- *Kanbayashi T, Nishino S, Honda K, Shelton J. Differential effects of d- and l-amphetamine isomers on dopaminergic transmission: implication for the control of alertness in canine narcolepsy. Sleep Res. 1997;26:383.*
- *Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:918-923.*
- *Kiran M, Lynn MT, Suresh K, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1895-1945.*
- *Krgyer MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 15th ed. Saunders Philadelphia, 2011.*
- *Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Kamphuisen HA, Schouwink G, Troost J. Ritanserin, a 5-HT2 receptor blocker, as addon treatment in narcolepsy. Sleep. 1991;14:130-132.*
- *Larrosa O, de la Llave Y, Bario S, et al. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. Sleep. 2001;24:282-285.*
- *Leong GB, Shaner AL, Silva JA. Narcolepsy, paranoid psychosis, and analeptic abuse. Psychiatr J Univ Ott. 1989;14(3):481-483.*
- *Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, et al. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy SEAL training. Sea-Air-Land Psychopharmacology (Berl). 2002;164:250-261.*
- *Madras BK, Xie Z, Lin Z, et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319:561-569.*
- *Mamelak M, Black J, Montplasir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. Sleep. 2004;27(7):1327-1334.*
- *Mayer, G. Ritanserin improves sleep quality in narcolepsy. Pharmacopsychiatry. 2003;36:150-155.*
- *Merkle FT, Maroof A, Wataya T, et al. Generation of neuropeptidergic hypothalamic neurons from human pluripotent stem cells. Development. 2015;142(4):633-643.*
- *Mignot EJM. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. Neurotherapeutics. 2012;9(4):739-52.*
- *Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, et al. Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. Sleep. 2008; 31:1119-1126.*
- *Muehlbach MJ, Walsh JK. The effects of caffeine on simulated night-shift work and subsequent daytime sleep. Sleep. 1995;18:22-29.*
- *Nishino S, Arrigoni J, Shelton J, et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone and its analogs on daytime sleepiness and cataplexy in canine narcolepsy. J Neurosci. 1997;17:6401-6408.*
- *Nishino S, Mao J, Sampathkumaran R, Shelton J. Increased dopaminergic transmission mediates the wake-promoting effects of CNS stimulants. Sleep Res. 1998;1:49-61.*
- *Nishino S, Okuro M. Armodafinil for excessive daytime sleepiness. Drugs Today (Barc). 2008;44:395-414.*
- *Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. Sleep Med. 2013;14(1):30-36.*
- *Parkes JD, Dahlitz M. Amphetamine prescription. Sleep. 1993;16:201-203.*
- *Parkes JD, Baraitser M, Marsden CD, et al. Natural history, symptoms and treatment of the narcoleptic syndrome. Acta Neurol Scand. 1975;52:337-353.*
- *Parkes JD, Shachter M. Mazindol in thetreatment of narcolepsy. Acta-NeurolScand. 1979; 60:250-254*
- *Parmentier R, Anaclet C, Guhennec C, et al. The brain H3 -receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. Biochem Pharmacol. 2007;73:1157-1171.*
- *Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, et al. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work: I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. J Sleep Res. 1995;4:212-228.*
- *Prinzmetal M, Bloomberg W. Use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. JAMA. 1935;105:2051-2054.*
- *Pelluru D, Konadhode R, Shiromani PJ. MCH neurons are the primary sleep-promoting group. Sleep. 2013;36(12):1779-1781.*
- *Porrino LJ, Daunais JB, Rogers GA, et al. Facilitation of task performance and removal of the effects of sleep deprivation by an ampakine (CX717) in nonhuman primates. PLoS Biol. 2005;3:e299.*
- *Riehl J, Honda K, Kwan M, et al. Chronic oral administration of CG-3703, a thyrotropin releasing hormone analog, increases wake and decreases cataplexy in canine narcolepsy. Neuropsychopharmacol. 2000;23:34-45.*
- *Robertson P, DeCory HH, Madan A, Parkinson A. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. Drug Metab Dispos. 2000;28:664-671.*
- *Rush DR, Kelly TH, Hays LR, et al. Acute behavioral and physiological effects of modafinil in drug abusers. Behav Pharmacol. 2002;13:105-115.*
- *Schatzberg SJ, Barrett J, Cutter KL, et al. Case study: effect of hypocretin replacement therapy in a 3-year-old Weimaraner with narcolepsy. J Vet Intern Med. 2004;18:586-588.*
- *Shelton J, Nishino S, Vaught J, et al.: Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs. Sleep. 1995;18:817-826.*
- *Schwartz JR, Nelson MT, Schwartz ER, et al. Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness. Clin Neuropharmacol. 2004;27(2):74-79.*
- *Shiba T, Fujiki N, Wisor J, et al. Wake promoting effects of thioperamide, a histamine H3 antagonist in orexin/ataxin-3 narcoleptic mice. Sleep. 2004;27(Suppl):A241-A242*
- *Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, Rainnie DG, Portas CM, Greene RW, McCarley RW. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. Behav Brain Res. 2000;115(2):183-204.*
- *Steenland HW, Kim SS, Zhuo M. GluR3 subunit regulates sleep, breathing and seizure generation. Eur J Neurosci. 2008;27:1166-1173.*
- *Swick TJ. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future. Nat Sci Sleep. 2015;7:159-169.*
- *Syed YY. Pitolisant: first global approval. Drugs. 2016;76:1313.*
- *Trotti LM, Saini P, Koola C, LaBarbera V, Bliwise DL, Rye DB. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients. J Clin Sleep Med. 2016;12(10):1389-1394.*
- *Qu WM, Huang ZL, Xu XH, et al. Dopaminergic D1 and D2 receptors are essential for the arousal effect of modafinil. J Neurosci. 2008;28:8462-8469.*
- *U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Ann Neurol. 1998;43:88-97.*
- *U.S. Xyrem Multicenter Study Group: Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. Sleep Med. 2004;5:119-123.*
- *Urade Y, Eguchi N, Qu WM, et al. Minireview: sleep regulation in adenosine A2A receptor–deficient mice. Neurology.2003;61:94-96.*
- *van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, et al. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. Addict Biol. 2018;23(4):969-986.*
- *Warot D, Corruble E, Payan C, et al. Subjective effects of modafinil, a new central adrenergic stimulant in healthy volunteers: a comparison with amphetamine, caffeine, and placebo. Eur Psychiatry. 1993;8:201-208.*

- *Wise MS, Arand DL, Auger RR, et al. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep. 2007;30:1712-1715.*
- *Wisor JP, Nishino S, Sora I, et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. J Neurosci. 2001;21:1787-1794.*
- *Yoss RE, Daly DD. Treatment of narcolepsy with Ritalin. Neurology.1959; 9:171-173.*

BÖLÜM 32
Uyku ve Nörofarmakoloji

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0032

Uykunun Farmakodinamik ve Farmakokinetik Etkileri

Prof. Dr. Hikmet Yılmaz[1], Uzm. Dr. Yağmur İnalkaç Gemici[2]

[1] Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Manisa

[2] Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa

GİRİŞ

Uyku-uyanıklık döngüsü nöroanatomik ve nörokimyasal sistemlerin etkileşimi ile ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Bu bölümde uykuyu düzenleyen nörotransmiterlerden, bu transmiterlerin uyku-uyanıklık döngüsündeki rollerinden bahsedilecek; daha sonra da ilaçların uyku-uyanıklık döngüsü üzerine olan farmakokinetik, farmakodinamik etkileri değerlendirilecektir. Uyku-uyanıklık döngüsünde rol alan nöromediyatörlerin farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinin anlaşılması uyku tıbbı ile uğraşan hekimlerin uyku bozukluklarının nörobiyolojisini daha iyi anlamalarını sağlayacak ve bu bozuklukların tedavisinde seçilecek farmakolojik ajanlar için yol gösterici olacaktır.

UYKU-UYANIKLIK DÖNGÜSÜ

Nöro-bilim alanındaki gelişmeler, gelişmiş nöro-görüntüleme araçlarının ve nöro-belirteçlerin klinik rutine dâhil edilmeleri ve uyku ile ilgili cihazların geliştirilmesi; bugün uyku ile ilgili daha çok şey biliyor olmamızın yolunu açmıştır. Uykunun beyindeki ana kontrolü ön beyinde preoptik hipotalamus, bazal ön beyin ve lateral hipotalamustadır. 1990 ile 2000 yıllarında c-Fos immunohistokimyasal yöntemlerle oluşturulmuş devamlı uykuda ventrolateral preoptik alanda (VLPO) ve medyan preoptik çekirdekte (MnPO) uykuda aktif gama aminobütirik asit kullanan (GABAerjik) nöronların aktiviteleri gösterilmiştir. VLPO'nun seçici lezyonu sonucunda şiddetli şekilde azalmış hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uykusunun ortaya çıktığı izlenmiştir (Weber ve ark., 2016). Uyanıklığın devam ettirilmesinin asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) tarafından sağlandığı gösterilmiştir.

Nörofizyolojik olarak uykunun büyük oranda ön hipotalamustaki lateral preoptik çekirdeklerden salınan gama aminobütirik asit (GABA) ilişkili engelleyici (inhibitör) devre ile sağlandığı; uyanıklığın ise birçok nörotransmiterle sağlanan (noradrenalin, asetilkolin, serotonin, histamin, dopamin) uyarıcı döngülerle kontrol edildiği söylenebilir.

Uykunun fizyolojisi ve anatomisi düşünüldüğünde, uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyen ilaçların daha çok santral sinir sistemine etkili ilaçlar olduğu görülmektedir. Ancak sistemik etkili ilaçlar da uyku-uyanıklık döngüsü ya da sirkadiyen düzenleyici süreçleri etkileyerek sedasyon ya da insomniye neden olabilmektedirler (Cellini ve ark., 2018).

Uyanıklık ve REM Uykusu Düzenleyicileri

Asetilkolin, dopamin, serotonin, histamin, hipokretin, noradrenalin ve glutamat gibi nörotransmiterler uyanıklığın devamını sağlamak için birlikte çalışırlar. Bu nöromediyatörlerin uyanıklığı sağlarken birbirleri ile nasıl bir etkileşim gösterdikleri, etki mekanizmaları bütün yönleri ile tam olarak açıklanamasa da; P maddesi, vazopresin, tirotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salgılatıcı hormon gibi düzenleyici peptitlerin etkisiyle bu nörotransmiterlerin uyarıcı aktivitelerinin sürdürüldüğü bilinmektedir (Cellini ve ark., 2018). Uyku-uyanıklık döngüsü anlaşıldıkça farmakolojik ajanlar ile uyku-uyanıklık ilişkisi daha iyi anlaşılacaktır. Nörotransmiterlerin uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri Şekil'1 de özetlenmiştir.

Asetilkolin

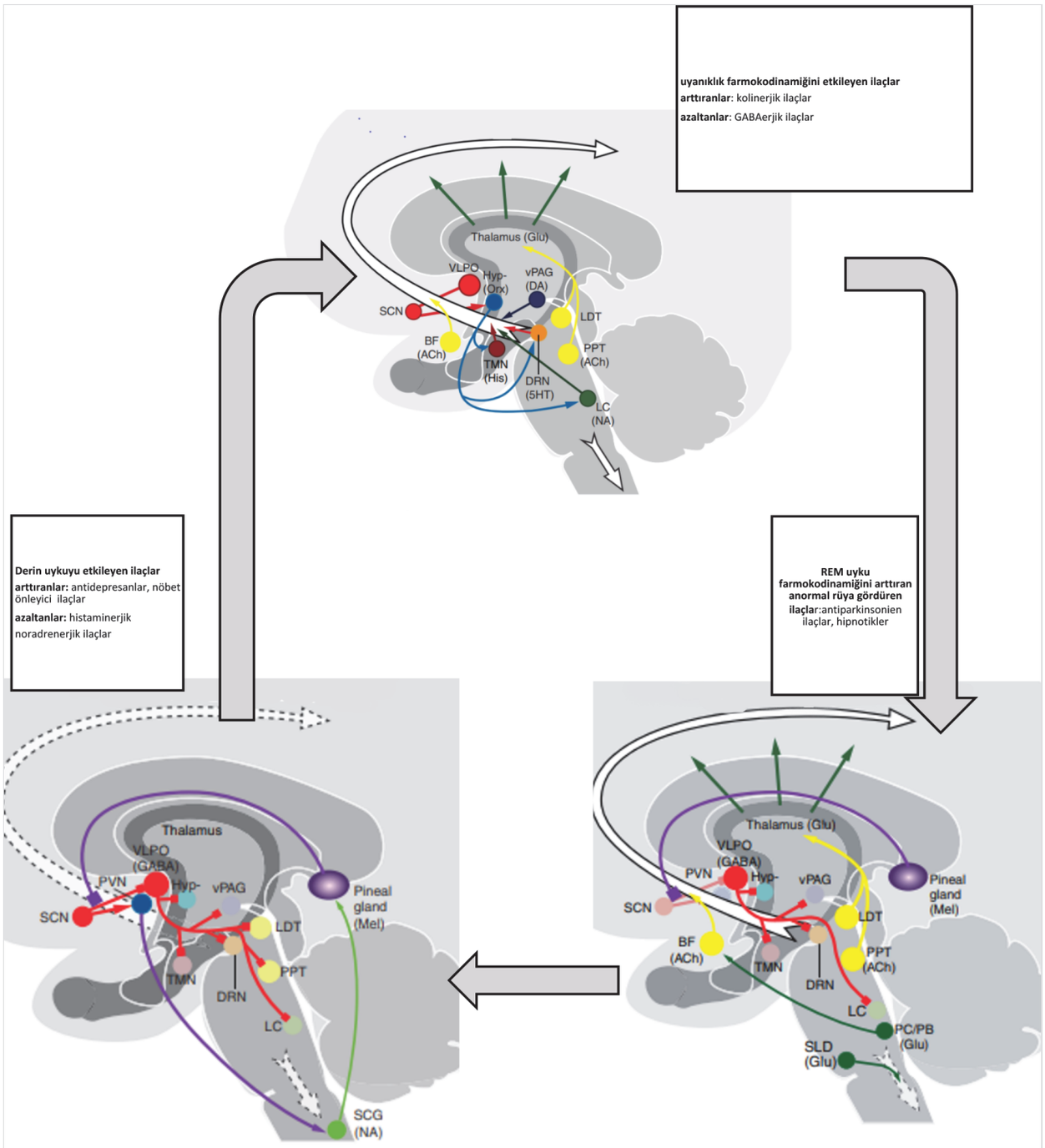
Asetilkolinin (Ach) uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Ach pedinkülopontin (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdeklerdeki kolinerjik nöronlardan çıkarak rostral yolak üzerinden medial ve intraluminal talamusa uzantılar gönderir. Talamusu engeller, bu inhibisyon dolaylı olarak talamusun korteks üzerindeki engelleyici etkisinin azalmasına yol açar. İnhibisyonun engellenmesi sayesinde kortikal aktivasyon artar ve uyanıklık organize edilmiş olur.
2. Ach bir yandan da glutaminerjik talamokortikal uzantılar ile kortikal ritmi kolaylaştırıcı fonksiyonu olan nikotinik ve muskarinik M1 reseptörlerini uyarır.
3. Bazal ön beyinden amigdalaya kortekse ve hipokampusa yoğun kolinerjik uzantılar gönderilir ve uyanıklık süresince bu uzantılar aktif durumdadırlar. Ancak uyku ile bu uzantıların ateşlenmeleri azalır.
4. REM uykusunda LDT/PPT nöronlarında kolinerjik ateşlenmenin arttığının gösterilmesi Ach'in REM uykusunu kolaylaştırdığını desteklemektedir.
5. Ach ayrıca, beyin sapındaki retiküler formasyonda motor inhibisyonda görevli glisinerjik medüller nöronları uyararak REM uykusundaki motor atoniyi sağlar (Luppi ve ark., 2019).

Muskarinik Ach reseptörleri olan Chrm1 ve Chrm2 inhibisyonu sonucu REM uykusunun azaldığının gösterilmesi; bu reseptörlerin de uyku-uyanıklık döngüsü üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir (Niwa ve ark., 2018; Yamada ve ark., 2020).

Histamin (H)

Hipotalamusun mamiller cisminde bulunan histaminerjik nöronlar kortikal aktivasyonu uyarırlar. Bu nöronların ateşlenmeleri yavaş dalga uykusunda (NREM-3, N3) azalırken REM uykusunda tamamen ortadan kalkmaktadır. Histidin dekarboksilaz ile sersemletilmiş farelerde yapılan çalışmalarda elektroensefalografi (EEG) dalgalarının normal farelerden daha yavaş olduğu gözlenmiş ve bu farelerin uyanık kalmakta daha çok zorlandıkları izlenmiştir. Bu etkiler H1 ve H3 reseptörler için geçerliyken, H2 reseptörlerin uyku-uyanıklık üzerine etkileri yok gibi görünmektedir (Luppi ve ark., 2019; Yu ve ark., 2018).



Şekil 1. (A) Uyanıklığın nörokimyası: Beyin sapı asendan aktive edici sistemler talamokortikal iletimi ve frontal bölgelerdeki dikkat süreçlerini uyararak beyni uyarır. Beyin sapındaki özgün çekirdeklerden salınan nörotransmiter etkileşimleri ile uyanıklık sürdürülür. (B) REM uykusu: Asetilkolin hem uyanıklıkta hem REM uykusunda etkili bir nörotransmiterdir. Kolinerjik nöronlar, uyku EEG'sinde gözlemlenen bazı karakteristik kortikal ritimleri üreten talamokortikal aktivasyonu kolaylaştırır. Beyin sapı tarafından motor aktivite de engellendiğinden REM uykusu davranış bozukluğu olmaz. Kas tonusu, ponstaki sublaterodorsal çekirdekten iletilen glutamaterjik uzantılarla daha da azaltılır. (C) Uykunun tetiklenmesinin nörokimyası: Suprakiazmatik çekirdek yoluyla ışık-karanlık üzerinden uyanıklığı etkiler. Bu biyolojik saat yoluyla melatonin salınımı düzenlenir. Işık sırasında SCN, hipotalamik paraventriküler çekirdeği GABAerjik uzantılar yoluyla baskılar. Gece olduğunda, üst kiazmatik çekirdek aktivitesi azalır ve paraventriküler çekirdeğin engellenmesi serbestleştirilir.

Beyin bölgeleri: BF, bazal ön beyin (basal forebrain); DRN, dorsal raphe çekirdeği (dorsal raphe nucleus); Hyp, hipotalamus (hypothalamus); LC, lokus seruleus (locus coeruleus); LDT, laterodorsal tegmental çekirdek; PC / PB, periseruleus (pericoeruleus) ve parabrakial çekirdekler; PPT, pedinkülopontin tegmental çekirdek; PVN, paraventriküler çekirdek (paraventricular nucleus); SCN, suprakiazmatik çekirdek (suprachiasmatic nucleus); SLD, sublaterodorsal çekirdek; TMN, tüberomamiller çekirdek (tuberomammillar nucleus); VLPO, ventrolateral preoptik alan; vPAG, ventral periakuaduktal gri madde.

Nörokimyasal: ACh, asetilkolin (asetylcholine); GABA, gama-aminobütirik asit; GLU, glutamat; Mel, melatonin

(Kaynak: Sayın Dr Kari L. Franson'un yazılı onamı alınarak Türkçeye çevrilerek kullanılmıştır.)

Noradrenalin (NA)

Lokus seruleusta (LS) bulunan noradrenarjik nöronlar korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus, beyin sapı ve spinal korda uzantılar göndererek uyandırıcı hedef nöronlardaki postsinaptik alfa-1 reseptörleri uyarır ve kortikal aktivasyonu uyarırlar. Noradrenerjik LS'nin etkisizleştirilmesi aynı tarafta kas atonisine ve hipokampal teta aktivitesine neden olur. Uyanıklıkta aktif olan LS'nin N3 uykusu sırasında aktivitesi yavaşlar, REM uykusunda ise aktivitesi tamamen durur. Uyanma sırasında Ach ve NA aracılı nörotransmisyon arasındaki denge ile kortikal aktivasyonun uyarılması korunur (Cellini ve ark., 2018; Luppi ve ark., 2019; Yu ve ark., 2018; Franks ve ark., 2018; Jones, 2020).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT)

Beyin sapı dorsal rafe çekirdeğinde bulunan serotonerjik nöronlar uyanıklık sırasında en aktif haldeyken N3 uykusunda bunların aktiviteleri azalır; REM uykusunda ise aktiviteleri tamamen ortadan kalkar. Ancak hayvan deneylerinde serotonin azaltılmasıyla uykunun engellendiğinin gözlenmesi aslında serotoninin reseptör düzeyinde uykuya olan etkisinin değişken olabileceğini düşündürmüştür. Sonuçta presinaptik engelleyici 5–HT1a reseptörünün aktivasyonu ile uyku başlatılırken, postsinaptik 5–HT1a aktivasyonunun uyanıklığı sağlamakta olduğu çalışmalarla gösterilebilmiştir. 5–HT2a-c antagonistlerinin ise N3 uykusunu arttırdığı gösterilmiştir (Cespuglio, 2018).

Dopamin (D)

Ön tegmental alan ve substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların talamus, frontal korteks, limbik sistem, bazal ön beyin ve striatuma uzantıları bulunmaktadır. Yirmi dört saatlik uyku-uyanıklık döngüsünde, dopamin diğer nörotransmiterle karşılaştırıldığında daha az değişkenlik gösteren bir ateşleme ile tonik boşalım aktivasyonu ve pozitif ödüllendirme fizyolojisinde etkili olmaktadır. Dopaminerjik reseptörler D1 ve D2 ailesi olarak sınıflandırılır. D1 ailesinde D1 ve D5 bulunurken, D2 ailesinde D2, D3 ve D4 bulunmaktadır. D1 ailesi santral sinir sisteminde daha yaygın olarak bulunur (Monti ve ark., 2007). Dopaminerjik uyarılar kortekste uyanıklığa yol açmakta ancak davranışsal özellikler üzerine bir etkide bulunmamaktadır (Cellini ve ark., 2018; Scammell ve ark., 2017).

Glutamat

Talamokortikal uzantılar yaygın ve önemli bir uyarıcı nörotransmiter olan glutamat aracılığıyla kortikal uyarımı sağlarlar. Subkortikal glutamat seviyeleri uyanıklıkta oldukça aktifken; REM ve N3 uykusunda ise inaktiftir (Cellini ve ark., 2018; Scammell ve ark., 2017).

Uyku Düzenleyicileri

Hipokretin (HCRT)

Daha çok lateral hipotalamustan beyin sapı uyanıklık bölgesine uzanan nöronlardan salınan hipokretin uyanıklığın stabilizasyonunda $HCRT_{1-2}$ reseptörleri üzerinden etkili olduğu ve uykuyu başlatan nöronlar tarafından uyku başlangıcında engellendiği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak geliştirilen, bir hipokretin antagonisti olan suvoreksantın her iki reseptör inhibisyonu ile insomni tedavisinde kullanılması gündeme gelmiş ve bu ajanın doğal uyku sürecine etki etmeden insomni tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Benzodiazepinlerin (BZD) ve BZD olmayan hipnotiklerin kas gevşetici, anksiyolitik ve amnestik yan etkileri ve BZD'nin uzun dönemdeki bağımlılık etkileri nedeniyle insomni tedavisinde sürekli kullanımı sınırlıdır. Suvoreksantın en sık izlenen yan etkisi ise 12 saatlik yarı ömrü nedeniyle sabah uykululuğuna yol açmasıdır (Scammell ve ark., 2017; Hirano ve ark., 2018; Jones, 2020).

Melatonin

Uyku-uyanıklık döngüsünde ana sirkadiyen ritim düzenleyicisidir. Gece gündüz döngüsüyle oluşan biyolojik saat düzenlemedeki rolünü retinal liflerin hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğine uzantıları ile sağlamaktadır. Akşam ve gecenin erken saatlerinde, bu "fizyolojik saat", noradrenerjik sempatik sinir lifleri yoluyla epifiz bezinde melatonin üretimini harekete geçiren üst servikal ganglionu uyarır. Melatonin kan-beyin bariyerinden (KBB) geçişi az olsa da son zamanlarda geliştirilen agomelatin antidepresan olarak insomniyle giden depresyonda, ramelteon uyku başlangıcı problemi olan insomni olgularında ve tasimelteon ise mikrooftalmi ya da anoftalmi nedeniyle uyku-uyanıklık döngüsü bozulmuş olgularda klinik pratikte kullanılmaktadır. Melatonin üretimini azaltan ilaçlar arasında ise steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, beta blokörler, kortikosteroidler, kannabinoidler ve benzodiazepinler bulunmaktadırlar. Dolayısıyla bu ilaçların normal uyku paternlerini neden bozdukları kısmen anlaşılmaktadır. Melatonin sitokrom p450 tarafından metabolize edildiğinden, p450 inhibisyonu yapan ilaçlar melatonin yarı ömrünün uzamasına ve etkisinin artmasına neden olmaktadır (Zizhen ve ark., 2017; Zisapel, 2018; Huysmans ve ark., 2019).

Opioid Sistem

Opiodlerin hem uyku hem de solunum üzerinde etkileri vardır. Opioidler, mü ve delta reseptörleri aracılığıyla doğrudan beyin sapı solunum merkezlerine ve mü reseptörleri aracılığıyla kemoreseptörlere etki ederek solunum ritminin düzenlenmesini engellerler. Polisomnografi (PSG) verilerine göre opioidler REM ve N3 uykusunu azaltsalar da sedasyon yaptıkları ve ağrı kontrolünü sağladıkları için kullananlar genelde uykularının düzeldiğini ifade edebilirler. Sedatif etkisi ilaç kullanım süresine, doza ve özgün ilaca bağlı olabilir. Opioid ve alkol bağımlılığında kullanılan opioid antagonistleri ise insomni yapabilmektedirler (Cellini ve ark., 2018; Cao ve ark., 2018).

NREM Uykusu Düzenleyicileri

Uykunun tetiklenmesini sağlayan ana nörotransmiter GABA olsa da uykuyu tetikleyen diğer etkenlerle ilgili bilgi hala sınırlıdır. Artan uyku ihtiyacını karşılamada hem sirkadiyen ritim hem de homeostatik kontrol mekanizmaları etkilidir. NREM uykusunda görevli homeostatik humoral faktörlerden biri de adenozindir. Şimdi sırası ile bunlardan bahsedilecektir.

GABA

GABAerjik nöronlar tüm beyinde yaygın olarak bulunmaktadır ve santral nöronların yaklaşık %40'ı GABA içerirken sinapsların da %30'u GABA bağlamaktadır. Bu yaygınlığına rağmen NREM uykusunda ana görevi üstlenen GABAerjik nöronlar daha çok santrolateral preoptik alan bazal ön beyin ve preoptik alanda yerleşmiştir. Uyku sırasında bu bölgelerde GABAerjik nöronlar daha yüksek ateşlenme gösterirler ki bu aktivite EEG'de delta aktivitesi ile korelasyon gösterir. VLPO'daki GABAerjik nöronlar aynı zamanda hipokretinerjik nöronlarla sinaps yapmaktadırlar ve tüberomamillar histaminerjik, beyin sapındaki noradrenerjik ve rafe çekirdekteki serotonerjik nöronları engeller. Uyanıklık sırasında ise bu denge tam tersine dönmüştür ve GABAerjik nöronlar Ach, NA ve histamin inhibisyonu altındadır. Omuriliğe yansıyan kaudal medüller retiküler formasyondaki (RF) GABA içeren nöronlar, spinal motor nöronları doğrudan engelleyen glisin içeren nöronlarla birlikte REM uykusu sırasında aktiftir. Talamik retiküler çekirdekteki GABAerjik nöronlar, kortikal aktivasyonu azaltmak için talamokortikal röle (relay) nöronlarını engeller. GABA'nın üç ana reseptörü vardır. GABA-A ve GABA-C

ligand kapılı iyon kanalıyken GABA-B G protein ilişkili reseptördür (Jones, 2020; Yu ve ark., 2019; Saper ve ark., 2017; Luppi ve ark., 2019).

Adenozin

Adenozin, adenozin trifosfat (adenosine triphosphate, ATP) yıkım ürünü olduğundan hücre içi seviyesi enerji düzeyinin geri bildirimini sağlar. Analogları N3 uykusunu artıran postsinaptik reseptör agonisti olarak bilinirler. A1 reseptörleri üzerinden kolinerjik ve monoaminerjik tüm nöronların nörotransmiter salınımlarını azaltmaktadırlar. A2 reseptörleri ise VLPO'yu uyarmaktadırlar. Bunlar korteks ve talamusta hiperpolarizasyon yapmaktadırlar. Ancak uzamış uyanıklıkta giderek artar ve bu dönemdeki uyku düzenlenmesinde homostatik faktör olarak rol oynamaktadır (Lazarus ve ark., 2019).

Fosfodiesteraz inhibitörleri (FDİ) siklik adenozin monofosfat (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (guanosine monophosphate, cGMP) arttırmaktadırlar. Kafein, teofilin ve diğer metilksantinler FDİ üzerinden adenozini azaltarak uyanıklığı arttırırlar. Adenozin aynı zamanda bir antiaritmiktir ancak periferik etkili olduğundan kardiyak yan etkileri göz ardı edilebilecek düzeydedir (Clark ve ark., 2017).

Bağışıklık Sistemi

Uyku ile bağışıklık sistemi arasında resiprokal bir ilişki vardır. Bağışıklık sisteminin elemanları, özellikle sitokinler interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve prostaglandin-2 (PGD2), hayvanlarda spontane fizyolojik uykunun düzenlenmesinde rol oynar ve ayrıca hayvanın konak savunmasına meydan okuduktan sonra NREM uyku miktarının ve derinliğinin artmasına aracılık ederler. Hastalıklar sırasındaki bağışıklık sisteminin uykuyu nasıl etkilediği konusunda son zamanda pek çok çalışma yapılmış ve çalışmalar bağışıklığı düzenleyen immünoterapinin (örneğin anti-TNF tedavisi) uykunun düzenlenmesine katkı sağladığını göstermiştir. Bu çalışmalarda, bağışıklık sistemi düzenleyici tedavilerin etkisi ile enflamatuar sitokinlerin antikorların azaltıldığı ve bunun da uyku miktarı ve kalitesinin iyileştirdiği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar, uykunun düzenlenmesi ve etkin bir uyku hijyeni sağlanması ile lökosit göçü ve dağılımı, sitokin üretimi, lökosit aktivitesi ve proliferasyonu, antikor seviyeleri, hücre yapışma moleküllerinin ekspresyonu gibi bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rolü olan parametrelerin düzeldiğini göstermektedir (Besedovsky ve ark., 2019).

Multipl skleroz (MS) immün kökenli yaygın nörolojik hastalıklardan biri olup, tedavisinde kullanılan ilaçların uyku üzerine olan etkileri ise çok az araştırılmıştır. Bu ilaçlardan birinci jenerasyon ilaç grubunda interferon betanın yorgunluk, hipersommolans ve insomni etkisi varken, glatiramer asetatın daha sık uyanmaları ve gün içi sommolansı arttırıcı etkileri gözlemlenmiştir. İkinci jenerasyon ilaçlardan natalizumabın yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve depresyonda iyileştirici etkileri olduğu izlenmiştir (Lanza ve ark., 2017).

NÖROLOJİK VE PSİKİYATRİK İLAÇLARIN UYKU ÜZERİNE ETKİLERİ

Kolinerjik ilaçlar

Asetilkolin ya da nikotinik ve muskarinik kolinerjik agonistler uzamış uyanıklığa neden olmaktadırlar. Dolayısı ile kolinerjik ilaçlar kortikal aktivasyona neden olur, bu aktivasyon da EEG'de senkron olmayan (desenkron) dalgaların ortaya çıkmasına yol açar. Tam tersine, muskarinik antagonist etkili ajanlar ise EEG'de düşük frekanslı senkron aktiviteye neden olurlar. Trisiklik antidepresanlar gibi hem kolinerjik hem de histaminerjik inhibisyon yapan ilaçlar bu nedenle verildiklerinde belirgin sedasyona neden olurlar (Mu ve ark., 2019; Riemann ve ark., 2020).

Antiemetik ve midriyatik etkili ilaçlar, örneğin üriner stres inkontinansında kullanılan muskarinik antagonistler KBB'ye penetre olabilirlerse sedasyona neden olurlar. Bu durumda, skopolamin gibi KBB'yi hızla geçerek beyin dokusuna daha çok geçen ajanlar; bir antiaritmik etkili atropinden de bir mesane spasmolitiği olan oksibutinin gibi, darifenazin gibi ya da tolterodin gibi ajanlardan daha fazla sedasyona yol açar (Obermeyer ve ark., 1996). Öte yandan; sigara bağımlılılığında kullanılan nikotinik agonistler ise santral sinir sistemine olan uyarıcı etkilerinden dolayı uykusuzluğa yol açarlar (Jaehne ve ark., 2009).

Miyastenia graviste ve gastrointestinal sistem/mesane atonisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri periferik etkilidir ve bunlar KBB'yi geçemedikleri için uyku-uyanıklık döngüsünü etkilemezler. Halbuki, Alzheimer hastalığında kullanılan kolinerjik ilaçlar KBB'yi geçip santral etkileri tetikledikleri için olguların çoğunda uykusuzluğa; bazı olgularda ise paradoksal olarak sedasyona neden olurlar (Riemann ve ark., 2020).

Histaminerjik ilaçlar

Difenhidramin ve doksilamin gibi santral etkili antiallerjenik H1 antihistaminklerin sedatif ve uyku arttırıcı etkileri bilinmektedir. Hatta bu yan etkileri nedeni ile bu ajanlar hipnotik olarak da insomni tedavisinde kullanılabilmektedirler. Yeni nesil antihistaminiklerin birçoğu KBB'yi geçemeseler de bunların da sedatif yan etkileri bildirilmektedir. Klinik pratikte kullanılan ilk jenerasyon antipsikotik ve antiemetik ilaçların da sekonder antihistaminerjik etkileri nedeniyle sedasyona yol açtıkları bilinmektedir. Özellikle bazı antidepresanlarda (mianserin ve amitriptilin gibi noradrenerjik etkili ilaçlar) insomni yan etkilerini dengelemek için tedaviye sekonder antihistaminik etkili ilaçların eklenmesi söz konusu olabilmektedir. H2 reseptör antagonizmasının uyku üzerine net etkisi bilinmese de antiasit etkili famodinin bazı hastalarda insomni yaptığı bildirilmektedir. H3 reseptör inhibisyonunun ise H1 inhibisyonu benzeri uyku etkileri bulunmaktadır (Cellini ve ark., 2018; Yu ve ark., 2018).

Noradrenerjik ilaçlar

Noradrenerjik alfa-1 antagonistleri uyku başlangıcını kolaylaştırmaktadırlar. Doksazosin ve prazosin gibi antihipertansif etkili vazodilatör ajanlar bu etkileri nedeniyle travma sonrası stres bozukluğu olan hastaların insomni tedavisinde kullanılabilmektedir. Alfuzosin ve terazosin gibi periferik etkili alfa-1 antagonistlerinin de kısmi sedasyonları KBB'ye az da olsa penetrasyonlarına bağlanmaktadır. Presinaptik alfa-2 otoreseptör blokajı yapan yohimbin (cinsel fonksiyon bozukluklarında kullanılan bir alkaloid) gibi ilaçlar ise noradrenerjik inhibisyona yol açarak uykunun başlamasını geciktirmektedirler (Yu ve ark., 2018; Ozdemir ve ark., 2014).

Alfa-2 otoreseptör inhibitörü olan klonodin tedaviye dirençli hipertansiyon tedavisinde oldukça etkilidir ancak bu ilacın güçlü sedatif yan etkisi kullanımını sınırlandırmaktadır. Presinaptik alfa-2 inhibisyonu yapan ilaçlar ise melatonin salınımını baskılayabilmeleri nedeniyle paradoksal olarak uykusuzluğa yol açabilirler. Amfetamin ya da modafinil gibi noradrenalin geri alımını engelleyen ya da salınımını arttıran ilaçlar uyanıklığı artırıcı bu etkilerinden dolayı narkolepsi gibi birincil hipersommolans yapan klinik tabloların tedasivisinde kullanılabilirler. Metilfenidat gibi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan ajanlar da benzer etkiye sahip olduklarından dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda insomniye neden olabilirler. Depresyonda kullanılan NA geri alım inhibitörleri aynı zamanda antihistaminerjik etkileri nedeniyle aynı hastada bile hem sedasyona hem insomniye neden olabilmektedirler (Yu ve ark., 2018; Szabadi, 2006).

Aritmi, esansiyel tremor ve migren tipi başağrısı gibi pek çok alanda kullanılan beta blokörler bir yandan taşikardiyi azaltan periferik etkileri bir yandan da KBB'yi geçip santal etkili sedatif etkileri nedeniyle uykululuk haline yol açabilirler. Beta blokörlerin melatoninin diurnal ritmini baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle anormal ve canlı rüyalarla karakterize uyku bozukluklarına neden olabilir (Cellini ve ark., 2018).

Özellikle ikinci jenerasyon antipsikotik ilaçların dopaminerjik ve histaminerjik etkileri düşünüldüğünde uyku üzerine etkileri hangi reseptörü etkilediklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Tablo 1'de ikinci jenerasyon ilaçların reseptörler üzerine etkinlikleri özetlenmiştir. Ayrıca bu ilaçların uyku üzerine etkileri beyindeki reseptör dağılımını ve etkinliğini değiştiren hastalık varlığında da reseptör üzerindeki etkinlikleri değişeceğinden farklılık gösterecektir. Klozapin ve olanzapin gibi ikinci jenerasyon antipsikotikler, şizofreni hastalarında uykunun başlangıcını kolaylaştırarak ve uyku devamlılığını sağlayarak eşlik eden kronik uykusuzluğu tedavi edebilmektedirler. Ancak bu ajanlar bir yandan da işlevselliği bozan gündüz sedasyonuna yol açabilirler (Monti ve ark., 2017).

Tablo 1. Antipsikotiklerin nörotransmiter reseptörleri üzerine etkileri.

Reseptör	D_1	D_2	5-HT_{1A}	5-HT_{2A}	5-HT_{2C}	$NA\alpha_1$	$NA\alpha_2$	$Achm_1$
Klozapin	+	+	–	+++	++	+++	+	+++
Olanzapin	++	++	–	+++	++	++	+	+++
Ketiapin	–	+	–	++	–	+++	–	++
Risperidon	+	+++	–	+++	++	+++	++	–
Paliperidon	+	++	+	+++	+	++	++	–
Ziprasidon	+	+++	+++	+++	+++	++	–	–

(+++=yüksek etki, ++ orta etki, + düşük etki, - minimal etki)

Serotonerjik ilaçlar

Seratonerjik ilaçlar birden fazla reseptörü etkileyebilmektedirler. Reseptör düzeyindeki bu etkileri nedeniyle uyku üzerine olan etkileri kararsız olabilir. Migrende kullanılan triptanların 5HT-1b-d reseptörlerine seçiciliği oldukça yüksektir ancak sedatif etki göstermektedirler. Bu etkisi muhtemel diğer seratonerjik reseptör etkileri nedeniyle olabilir. Bir ergotamin olan metiserjid ise 5HT1b reseptörü üzerinden inhibitör etkilidir. İnsomni ve sedasyon yapabilir (Worm ve ark., 2019). 5–HT2a-c antagonistlerinin (ritanserin, ketanserin, privamanserin) ise sedatif etkili olduğu, uykunun başlamasını kolaylaştırdığı, N3 uykusunu arttırdığı bilinmektedir.

Atipik antipsikotiklerin antidopaminerjik etkileri dışında antiserotonerjik ve antihistaminerjik etkileri de bulunduğundan çoğunlukla uykululuk yapsalar da uyku-uyanıklık döngüsü üzerindeki etkileri değişiklik gösterir. Tiaprid ve pimozid gibi bazı D2/5HT2 antagonistleri ile ondansetron gibi 5HT3 antogonistlerinin ise uyku-uyanıklık döngüsü üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Seçiciliği daha az olan granisetron ve metoklopramid gibi antiemetikler ise sedatif etkilidirler (Cellini ve ark., 2018; Ursin, 2002).

Antidepresanlar serotonin düzeylerini arttırarak bir yandan uykusuzluğun yönetilmesine katkı sağlarken; bir yandan da anormal rüyalar, bruksizm ve esneme gibi değişik uyku-uyanıklık anormalliklerine neden olabilirler (Monti ve ark., 2008).

Psikotrop ilaçların rüya hatırlama sıklığı (dream recall frequency, DRF) olarak adlandırılan ve duygusal olarak rahatsız edici rüyalarla ilişkili olduğu bilinen uyku bozukluğu üzerine de etkileri mevcuttur. Bu ilaç sınıfı genel olarak DRF'yi azalttığı için uyku üzerine pozitif etkileri de mevcuttur (Nicolas ve ark., 2020).

Dopaminerjik ilaçlar

Dopaminerjik ilaçlar (geri alım inhibitörleri ve dopamin salgılatıcılar) ön tegmental alan üzerinden *'psikostimülan'*ödüllendirmeyi arttırarak insomniye neden olmaktadırlar. D1 reseptör agonistleri ile yapılan deneysel hayvan çalışmalarında davranışsal uyarılma sağlanırken; düşük dozda verilen D2 reseptörler agonistleri ile uyanma süresinde kısalma olduğu gösterilmiştir. Dopaminerjik ilaçların N3 uykusunu ve REM uykusunun arttırdığı ancak yüksek dozlarda ters etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (Monti ve ark., 2008). Ancak Parkinson hastalığı ve benzeri nörodejeneratif hastalıklarda dopaminerjik düzenleme bozuklukları, dopaminerjik ilaçların reseptör hassasiyetinin kaybı gibi etkenler söz konusu olduğu için, bu hastalarda dopaminerjik ilaçların uyku-uyanıklık döngüsü üzerine olan etkileri bifazik olabilmektedir. Antiparkinsoniyen ilaçlar anormal rüyalara, kâbuslara ve uykunun bozulmasına neden olabilmektedir. Parkinson hastalarında dopamin azalmasına ya da antipsikotik olarak kullanılan dopamin antagonizmasına sekonder aşırı uyku hali görülmektedir. Periferik etkili antidopaminerjik ilaçlar KBB'ye geçiş gösterirlerse gündüz aşırı uykululuğa neden olabilirler. KBB geçişi ise daha yaşlılarda, çocuklarda ya da P glikoprotein pompa inhibisyonuyla KBB hasarına yol açan ilaçlar kullanan hastalarda izlenebilir (Cellini ve ark., 2018; Herrera-Solis ve ark., 2017; Sutton, 2014).

Glutaminerjik ilaçlar

Epilepsi ve migrende kullanılabilen N-metil-D-aspartat (NMDA), amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptör inhibisyonu yaparak glutaminerjik aktivasyonu azaltan ilaçlar uykululuk hali ve sedasyona neden olabilirler. Magnezyum da NMDA'daki pentamerik katyon kanalını engelleyerek antiglutaminerjik etkiye neden olur. Bu özelliği nedeniyle preeklampsi ve eklampsi hastalarında kullanılan bu ilaç dolayısıyla sedasyon ve uykululuk yapabilmektedir.

Alzheimer hastalığında kullanılan memantin, Parkinson hastalığında kullanılan amantadin, amyotrofik lateral sklerozda kullanılan riluzol, anestetik olarak kullanılan ketamin ve fensiklidin ile öksürük ilaçlarının bir kısmı antiglutaminerjik etkileri nedeniyle değişik dozlarda da olsa uyuşukluğa neden olabilirler. Levetirasetam ve lamotrijin gibi nöbet önleyici ilaçlar sinaptik vezikül üzerinden etkileri nedeniyle bir yandan kısmı antiglutaminerjik etkileri bir yandan da sedatif etkileri ile sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olurlar (Cellini ve ark., 2018).

Bağımlılık yapıcı maddelerin uykuya etkisi

Madde bağımlılarının kullandığı ajana göre uyku farklı şekillerde etkilenmektedir. Nikotin, alkol, kokain, opioidler ve marihuana gibi kenevirler uyku üzerine etkisi bilinen bağımlılık yapıcı maddelerdir. Kokain ve nikotin kullanan bağımlılılarda uykuya geçiş ve REM uyku latansında artma benzerlik gösterirken, N3 uykusuna geçiş latansındaki etkilerinin yüzdeleri farklılık göstermektedir.

Son olarak, yakın zamanda yapılan çalışmalarda ilaçların obstrüktif uyku apne sendromunu tetikleme etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar, ilaç olarak sodyum oksibat, rofekoksib, ketiapin ve klozapin, ilaç sınıfı olarak ise antipsikotikler, benzodiazepinler ve afyon alkaloidlerinin obstrüktif uyku apne sendromunu ortaya çıkarabileceğini ya da ağırlaştırabileceğini göstermişlerdir (Linselle ve ark., 2017; Jullian-Desayes ve ark., 2017).

PSİKİYATRİK İLAÇLARIN UYKUYA ETKİLERİ

Psikiyatrik ilaçların genel olarak uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri Tablo 2' de gösterilmiştir. Yukarıda da nörotransmiter düzeyinde oluşabilecek etkilerin farmokokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde durulmuştur. Ancak yine de çok sık kullanılan ilaçların uyku üzerine etkileri aşağıdaki kısaca özetlenmiştir.

Tablo 2. Nörolojik ve psikiyatrik ilaçların uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri.

İLAÇ SINIFI	SEDASYON	AŞIRI UYKULULUK	İNSOMNİ	ANORMAL RÜYALAR
SEDATİFLER		Benzodiazepinler, hipnotikler, valerian, melatonin		Hipnotikler, melatonin
ANTİPSİKOTİKLER	Haloperidol, amisulprid, risperidon, aripiprazol	Klorpromazin, klozapin, olanzapin	Risperidon, aripiprazol	
ANTİDEPRESANLAR	Agomelatin, amitriptilin, (es)sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, dapoksetin, klomipramin, imipramin, desipramin	Mianserin, mirtazapin, trazadon	Trazadon, (es)sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, dapoksetin, klomipramin, imipramin, desipramin, selejilin, rasajilin	Agomelatin, amitriptilin, (es)sitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin
UYARICILAR			Deksamfetamin, metilfenidat, (ar)modafinil	(Ar)Modafinil
NÖBET ÖNLEYİCİ İLAÇLAR	Felbamat, etosuksimid, vigabatrin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, topiramat, valproat, zonisamid, rufinamid, lakozamid, brivarasetam, levetirasetam, lamotrijin, tiagabin, pregabalin, gabapentin	Barbitüratlar, benzodiazepamlar, kloralhidrat	Felbamat, brivarasetam, levetirasetam, lamotrijin	Etosuksimid
PARKİNSON HASTALIĞINDA KULLANILAN İLAÇLAR	Bromokriptin, ropinirol, biperiden, pergolid, pramipeksol, apomorfin, amantadin		Bromokriptin, ropinirol, biperiden, pergolid, pramipeksol, apomorfin, entakapon, levodopa, amantadin	Bromokriptin, ropinirol, entakapon
MULTİPL SKLEROZDA KULLANILAN İLAÇLAR	Glatiramer asetat		İnterferon beta-1a, fampiridin	Glatiramer asetat
NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR	Riluzol, memantin, donepezil, galantamin, rivastigmin, tetrabenazin		Donepezil, galantamin, rivastigmine, tetrabenazin	
MİGREN İLAÇLARI	Eletriptan, metiserjid, flunarizin	Eletriptan hariç triptanlar, pizotifen	Eletriptan, metiserjid, flunarizin	
KAS GEVŞETİCİLER	Baklofen	Baklofen, dantrolen, tizanidin	Dantrolen, tizanidin	

Trisiklik antidepresanlar

Amitriptilin, uylu sürekliliğini, etkinliğini, gündüz aşırı uykukluluğu, toplam uyku süresini ve REM uyku latansını arttırırken uyku latansını ve REM uyku yüzdesini azaltır. İmipramin, REM uyku latansını arttırır ancak REM uyku yüzdesini azaltır. Doksepin, gündüz aşırı uykululuğu, uyku etkinliğini ve toplam uyku süresini arttırken uyku latansını azaltır.

Serotonin geri alım inhibitörleri

Sitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin REM uyku latansını arttırır ancak REM uyku yüzdesini azaltır. Fluvoksamin

uyku sürekliliği ve REM uyku latansını arttırırken, REM uyku yüzdesini azaltır. Trazodon gündüz aşırı uykululuğu, uyku etkinliğini, N3 uykusunu arttırırken, total uyku ve REM uyku latansını ve uyuduktan sonraki uyanıklık süresini azaltır. Mirtazapin uyku sürekliliği, etkinliği ve N3 uykusunu arttırırken uyuduktan sonraki uyanıklık süresini ve uyku latansını azaltır. Bupropiyon: REM uyku latansı ve N2 uykusunu azaltırken N3 uykusunu arttırır (Wichniak A ve ark 2017).

Antipsikotikler

Klasik Antipsikotikler

Haloperidol ve klorpromazin ile uyku etkinliği, N3, REM uyku latansı ve toplam uyku süresi artarken uyku latansı, REM uyku yüzdesi ve uyuduktan sonra uyanıklık süresi azalır.

Atipik Antipsikotikler

Klozapin ile uyku sürekliliği ve N2 uykusu artarken, uyuduktan sonra uyanıklık süresi, uyku latansı ve N3 uykusu azalır. Olanzapin ile uyku etkinliği, N2, N3 uykusu, REM uyku latansı ve yoğunluğu artarken, uyuduktan sonra uyanıklık süresi, uyku latansı, N1 ve REM uyku yüzdesi azalır. Risperidon ile N3 uykusu artarken, uyuduktan sonra uyanıklık süresi ve REM uykusu azalır. Ketiapin ile toplam uyku süresi, uyku etkinliği ve N2 uykusu artarken, REM uykusu, uyku latansı azalır. Lityum ile uyku sürekliliği, N3 uykusu artarken, REM uykusu azalır (Akıncı ve ark., 2016).

NÖRONAL İLETİM VE SİNYALİZASYONA ETKİLİ İLAÇLAR

Nöbet Önleyici İlaçlar

Epilepsi hastalarında en sık görülen semptomlardan biri uyku bozukluğu ve gündüz aşırı uykululuk halidir. Ancak bu şikâyetleri nöbetlerin mi, ek uyku hastalığının mı, yoksa nöbet önleyici ilaçların mı yaptığı hala tartışmalıdır. Hem gündüz hem de gece nöbetleri REM uykusunu azaltır; gece nöbetleri N1 uykusunu artırır ve N2-3 uyku evresindeki uyku ve uyku verimliliğini azaltır. Nöbet önleyici ilaçların (NÖİ) uyku üzerine etkileri ise değişkendir.

Karbamazepin (carbamazepine, CBZ) ve lamotrijinin (lamotrigine, LTG) uyku yapısı üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Fenitoin (phenytoin, PHT) N1 uykusunu arttırırken, N3 ve REM uykusunu azaltarak uykuyu bozar. Valproik asit (VPA) N1 uykuevresini artırarak uykuyu bozar. Gabapentin (GBP), N3 uykusunu artırarak uykuyu iyileştirir. Ek olarak, REM uykusunun belirli bellek türlerinin konsolidasyonunda önemli rolü vardır. PHT'in REM uykusunu azalttığı bilindiğinden epilepsili hastalarda bellek işlev bozukluğuna neden olabileceği öne sürülmüştür (Legros ve ark., 2003). Hem duygu durum düzenleyicisi hem nöbet önleyici olarak kullanılan ilaçların uyku ve evreleri üzerine genel etkileri kısaca özetlenecek olursa; VPA ile gündüz aşırı uykululuk ve uyku sürekliliği ve N1 artar. CBZ ile uyku etkinliği ve N3 uykusu artarken, uyku latansı, REM uykusu ve yoğunluğu azalır. GBP ile REM uykusu ve N3 uykusu, uyku sürekliliği artarken, uyuduktan sonraki uyanıklık, N1 uykusu azalır. PHT ile gündüz aşırı uykululuk, N1 ve N2 uykusu artarken, uyku latansı azalır. LTG ile REM uykusu ve N2 uykusu artarken faz kaymaları ve uyanmalar azalır. Pregabalin (PRG) ile uyku etkinliği artarken, uyku latansı ve uyuduktan sonra uyanıklık azalır. Topiramat (TPM) ile gündüz aşırı uykululuk ve uyku sürekliliği artar (Akıncı ve ark., 2016).

GABAerjik ilaçlar

Benzodiazepinler

Yaygın anksiyete, insomni, alkol yoksunluğu, epilepsi ve anestezi indüksiyonu ve devamında çok önemli ilaçlardır. GABA-A reseptörü üzerinden etkilidir. Reseptör alt ünitelerinden alfa ve beta üzerinden etkili BZD'ler alfa-1 alt birim reseptörleriyle sedasyon, amnezi ve ataksi üretirken, α2 alt birimleriyle anksiyolitik ve kas gevşetici olarak etki göstermektedirler (Zizhen ve ark., 2017). Alfa-3 ve α5 reseptör aktivasyonu ayrıca kas gevşemesine ve ataksiye neden olurken, özellikle kombinasyon halinde tüm α alt birimleri nöbet baskılamada etkili olmaktadırlar. Temel terapötik özellikleri, farmakokinetik özelliklerdeki ve dozaj rejimlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Matheson ve ark., 2017). Zopiklon, zolpidem ve zaleplon gibi benzodiazepin olmayan ajanlar, hızlı emilim özellikleri ve alfa-1 alt ünitesine olan yüksek bağlanma kapasiteleri ile sedasyona neden olurlar (Richardson ve ark., 2020). BZD'ler REM uykusunu ve derin uykuyu baskılayarak uyku kalitesini bozarlar. Haftalar içinde mevcut etkilerine karşı tolerans gelişmektedir. Bırakıldıklarında ise insomni ve huzursuzluk gibi çekilme etkileri görülür ve ilacı alınca kesilir, bu da 3-4 hafta içinde bağımlılık geliştirmelerinin altında yatan en önemli nedendir. Bu nedenle, genel olarak uykusuzluk tedavisi için birkaç haftadan fazla kullanılmamaları önerilmektedir (Zizhen ve ark., 2017).

Barbitüratlar

Bu ajanlar bir yandan GABA reseptör bağlanma kapasitesini arttırırken, bir yandan da glutaminerjik etkiyi baskılayarak güçlü bir santral sinir sistemi baskılaması yapmaktadırlar. Anestezik etkileri ve nöbet önleyici etkileri için de tercih edilebilen bu ilaç grubunun yarı ömürleri uzun olduğu için sedatif etkileri belirgindir (Evans, 1968).

Diğer GABAerjik İlaçlar

Nöbet önleyici olarak kullanılan GABA transferaz inhibitörü vigabatrin (VGB), GABA geri alım inhibitörü tiagabin (TGB) ve distoni-spastisite tedavisinde kullanılan GABA salınımını uyaran baklofen doz bağımlı sedasyon yaparken, uyku üzerine etkileri BZD ve barbitüratlardan daha azdır. Flumazenil ise BZD reseptör agonistidir, bağımlılık tedavisinde kullanılır ve insomniye neden olabilir (Legros ve ark., 2003).

Biyojenik aminler ya da asetilkolin agonistleri ile uykusuzluk, GABA agonistleri ile gündüz aşırı uykululuk oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla uykusuzluk, uyku mekanizmalarındaki bozukluktan ziyade aşırı uyarılma ile oluşan bir durum olarak değerlendirilmelidir ve uykuyu tetiklemek yerine aşırı uyanıklığı engellemenin işe yarayacağı düşünülmelidir (Cellini ve ark., 2018).

MS İlaçlarının Uyku ve Uyanıklığa Etkisi

Hastalığın akut tedavisinde kullanılan metilprednizolon azalmış REM uykusuna ve sekonder uykusuzluğa neden olmaktadır.

Hastalığı modifiye edici ajanlardan ilk basamak ilaçlar grubuna mensup interferon beta, yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve uykusuzluk yaparken, glatiramer asetat sık uyanmalar ve gündüz aşırı uykululuk haline neden olmaktadır.

Tablo 3. Diğer sistemik ilaçların uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri.

İLAÇ SINIFI	SEDASYON	AŞIRI UYKULULUK	İNSOMNİ	ANORMAL RÜYALAR
HİPERTANSİYONDA KULLANILAN İLAÇLAR	İsradipin, lerkanidipin, asetazolamid, losartan, nitratlar	Moksonidin, rilmenidin, alfa blokörler, metildopa, ketanserin	Atenolol, seliprolol, amlodipin, nikardipin, nifedipin, nitrendipin, verapamil, diltizem, ACE inhibitörleri, brimonidin, telmisartan, valasartan, sildenafil	Asebutolol, betaksolol, bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol, seliprolol, karteolol, timolol, alfa blokörler, metildopa
ANTİARİTMİKLER	Adenozin, digoksin		Amiadaron, izoprenalin	Amiadaron
HİPOTANSİYONDA KULLANILAN İLAÇLAR			Epinefrin, enoksinon, fludrokortizon, kafein, pentoksifilin	
DİÜRETİKLER	Spirinolakton, amilorid		Amilorid	
LİPİT DÜŞÜRÜCÜ AJANLAR	Lomitapid		Nikotinik asit, fibratlar, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin	
KOAGÜLASYON İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR	Asetil salisilik asit (ASA)			
PEPTİK BOZUKLUKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR	Kalsiyum/magnezyum-karbonat, omeprazol, rabeprazol		Famotidin, nizatidin, omeprazol, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, misoprostol	
ANTİEMETİKLER	Sinarizin, sislizin, droperidol, granisetron	Meklozin, metoklopramin, aprepitant, fosaprepitant, skopolamin	Sinarizin, sislizin	
İNTESTİNAL BOZUKLUKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR	Loperamid			
ANTİTUSİFLER	Noskapin	Kodein, dekstrometorfan		
ALLERJİ İLAÇLARI	Akrivastatin, feksofenadin, mizolastin, oksatomid, rupatadin, hidroksizin, setirizin, ebastin, oksomemazin, flunarizin, mebhidrolin, klemastin, ketotifen, desloratidin	Alimemazin, prometazin, dimetinden, hidroksizin	Oksomemazin, flunarizin, mebhidrolin, klemastin, ketotifen, loratidin	
ASTIM İLAÇLARI	Omalizumab		Efedrin, formoterol, salbutamol, salmeterol, indasaterol, olodaterol teofilin, montelukast	
ÜRİNER FONKSİYON BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR	Flavoksat, darifenazin, oksibutinin, alfuzosin, terazosin		Darifenasin, fesoteridin	
GEBELİK VE DOĞUM İLAÇLARI	Dinoprost, sulproston		Fenoterol, atosiban	

Tablo 3. Diğer sistemik ilaçların uyku-uyanıklık döngüsüne etkileri.

İLAÇ SINIFI	SEDASYON	AŞIRI UYKULULUK	İNSOMNİ	ANORMAL RÜYALAR
HORMONLAR		Lutropin, kabergolin, bromokripton	Testosteron, nadrolon	
DİYABET VE TİROİT İLAÇLARI		Eksenatid	Diazoksid, tiroksin	
KALSİYUM DÜZENLEYİCİLER		Pamidronin, bazedoksifen		
OPİOİDLER	Pentazosin, nalbufin, sufentanil, tramadol	Fentanil, hidromorfon, buprenorfin, morfin, alfentanil, kodeine, dekstromoramid, pentazosin, nalbufin, oksikodon, tapentadol	Oksikodon, tapentadol, tramadol	Morfin, oksikodon, tapentadol
ANALJEZİKLER	Salisilat, mesalazin, meloksikam, piroksikam, aseklofenak, diklofenak, naproksen, sulindak, tiaprofen, deksibuprofen, deksketoprofen, etorikoksib		Mesalazin, piroksikam, aseklofenak, diklofenak, naproksen, sulindak, tiaprofen, deksibuprofen, deksketoprofen, etorikoksib, selekoksib, parekoksib	Aseklofenak, diklofenak
KORTİKOSTEROİDLER			Betametazon, kortizon, deksametazon, hidrokortizone, metilprednizolon, prednizolon, prednizon, triamsinolon	
İNFLAMASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR	Metotreksat, infliksimab, allopurinol, pirfenidon		İnfliksimab, adalimumab, golimumab, abatasept, aurotiomalat, febuksostat, pirfenidon	
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILAYICILAR	Muromonab		Daklizumab, ekulizumab, mikofenolat, takrolimus	
MAKÜLER DEJENERASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR			Pegaptinib	Pegaptinib
MALİNİTE VE HÜCRE DÖNGÜSÜ İLAÇLARI	Nelarabin, izopfosfamid, temozolomid, piksantron, bendamustin, mitoksantron, deksrazoksan, etoposid, sitarabin, asparajinaz		Piksantron, bendamustin, busulfan, prokarbazin, kladribin, trabestedin, bortezomib, vinkristin, vinflunin, eribulin	Bortezomib
MALİNİTE – BÜYÜME FAKTÖRÜ İNHİBİTÖRLERİ	Mitotan, anastrazol, aminogutetimid		Aminogutetimid, eksemestan, flutamid, letrozol, medroksiprogesteron	
MALİNİTEYE ÖZGÜN BÜYÜME İNHİBİTÖRLERİ	Anagrelid, sorafenib, imatinib, bevasizumab, alemtuzumab, trastuzumab		Anagrelid, pazopanib, dasatinib, imatinib, nilotinib, alemtuzumab, pertuzumab, trastuzumab, satumaksomab, tretoin, rituksimab	
MALİNİTEDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ DÜZENLEYİCİLERİ	Lenalidomid, mifamurtid	Aldeslökin	Lenalidomid, mifamurtid, aldeslökin	
ANTİDOTLAR, BAĞIMLILIK VE OBEZİTE	Amifostin, akamprosat, disülfiram		Naltrekson, akamprosat, nikotin, varenislin, rimonabant, sibutramin	

Monoklonal antikorlarla ilgili yapılan iki çalışma, natalizumabın uyku üzerine yorgunlukta azalmaya olan etkisinin de katkısıyla gündüz aşırı uykululuk, bilişsel işlevlerde bozulma, depresyon ve genel yaşam kalitesi gibi uyku parametrelerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Alemtuzumab, rituksimab, daklizumab veya okrelizumab gibi diğer monoklonal antikorlar ve uyku üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır (Svenningsson ve ark., 2013; Penner ve ark., 2015).

MS tedavisinde kullanılan mitoksantron, fingolimod, lakinimod, teriflunomid ve dimetil fumarat gibi bağışıklık sistemi düzenleyici ilaçların uykuya etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Azatioprin, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi bağışıklık sistem baskılayıcı ilaçlarla ilgili veriler kısıtlı olsa da düşük uylu kalitesine neden olduklarına dair çalışmalar bulunmaktadır (Lanza ve ark., 2017).

Diğer Sistemik İlaçların Uyku Farmokodinamiğine Etkileri

Diğer sistemik ilaçların uyku farmokodinamiğine etkileri Tablo 1 ve 2'de özetlemiştir. Kardiyak ilaçlar grubundaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme, ACE) inhibitörleri uykusuzluk yapsalar da Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma; ACE inhibitörlerinin miyokart enfarktüsü sonrası gelişen sempatik hiperaktivitenin neden olduğu uyku fragmantasyonunu azaltarak uyku bozukluğunu da düzelttikleri gösterilmiştir (Lin ve ark., 2018). Walsh ve arkadaşları ise kalp yetmezliği olan hastalarda, kaptoprilin, uyku sırasındaki solunum anormalliklerini ve uyku kalitesini iyileştirebileceğini ileri sürmüşlerdir (Walsh ve ark., 1995). Buradaki örneklerde olduğu gibi sistemik ilaçlar KBB'yi geçemeseler bile sempatik ve parasempatik sistem üzerine etkileri, belirli bir dozun üzerinde kullanıldıklarında KBB'ye geçiş göstermeleri, diüretik etkileri nedeniyle gece uyanmalarına neden olmaları yoluyla uyku fragmantasyonuna sebep olurlar. Bir yandan da solunum paterninde değişikliğe yol açarak, oksijenizasyonu bozarak uyku kalitesini bozarlar. Bütün bu etkileri ile uyku-uyanıklık döngüsünü etkilerler.

KAYNAKLAR

- *Akıncı E, Orhan FÖ, Demet MM. Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kitabı. Nisan 2016;231-245.*
- *Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. Physiol Rev. 2019;99(3):1325-1380.*
- *Cao M, Javaheri S. Effects of Chronic Opioid Use on Sleep and Wake. Sleep Med Clin. 2018;13(2):271-281.*
- *Cellini N, Mednick SC. Stimulating the sleeping brain: current approaches to modulating memory-related sleep physiology. J Neurosci Methods. 2019;316:125-136.*
- *Cespuglio R. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. Sleep Med. 2018;49:31-39.*
- *Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2017;31:70-78.*
- *Evans JI, Lewis SA, Gibb IA, Cheetham M. Sleep and birbiturates: some eksperiments and observations. Br Med J. 1968;4(5626):291-293.*
- *Franks NP, Wisden W. Sleep and Sedative States Induced by Targeting the Histamine and Noradrenergic Systems. Front Neural Circuits. 2018;12:4.*
- *Herrera-Solis A, Herrera-Morales W, Nunez-Jaramillo L, Arias-Carrion O. Dopaminergic Modulation of Sleep-Wake States. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2017;16(4):380-386.*
- *Hirano A, Hsu PK, Zhang L, et al. DEC2 modulates orexin expression and regulates sleep. Proc Natl Acad Sci USA. 2018;115(13):3434-3439.*
- *Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. Melatonine en slaapstoornissen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk [Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice]. Tijdschr Psychiatr. 2019;61(12):854-861.*
- *Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. Sleep Med Rev. 2009;13(5):363-377.*
- *Jones BE. Arousal and sleep circuits. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):6-20.*
- *Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(4):688-708.*
- *Lanza G, Ferri R, Bella R, Ferini-Strambi L. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. Mult Scler. 2017;23(1):5-13.*
- *Lazarus M, Chen JF, Huang ZL, Urade Y, Fredholm BB. Adenosine and Sleep. Handb Eksp Pharmacol. 2019;253:359-381.*
- *Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. Sleep Med. 2003;4(1):51-55.*
- *Lin WL, Chen YR, Lai CT, et al. Neural mechanism of angiotensin-converting enzyme inhibitors in improving heart rate variability and sleep disturbance after myocardial infarction. Sleep Med. 2018;48:61-69.*
- *Linselle M, Sommet A, Bondon-Guitton E, et al. Can drugs induce or aggravate sleep apneas? A case-noncase study in VigiBase®, the WHO pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31(3):359-366.*
- *Luppi PH, Fort P. Sleep-wake physiology. Handb Clin Neurol. 2019;160:359-370.*
- *Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. Am Fam Physician. 2017;96(1):29-35*
- *Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. Prog Brain Res. 2008;172:625-646.*
- *Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. Sleep Med Rev. 2007;11(2):113-133.*
- *Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. Sleep Med Rev. 2017;33:51-57.*
- *Mu P, Huang YH. Cholinergic system in sleep regulation of emotion and motivation. Pharmacol Res. 2019;143:113-118.*
- *Nicolas A, Ruby PM. Dreams, Sleep, and Psychotropic Drugs. Front Neurol. 2020;11:507495.*
- *Niwa Y, Kanda GN, Yamada RG, et al. Muscarinic Acetylcholine Receptors Chrm1 and Chrm3 Are Essential for REM Sleep. Cell Rep. 2018;24(9):2231-2247.*
- *Obermeyer WH, Benca RM. Effects of drugs on sleep. Neurol Clin. 1996;14(4):827-840.*
- *Ozdemir PG, Karadag AS, Selvi Y, et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014;18(3):161-168.*
- *Penner IK, Sivertsdotter EC, Celius EG, et al.; TYNERGY trial investigators. Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. Front Neurol. 2015;6:18.*
- *Richardson K, Loke YK, Fox C, et al. Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: a population-based cohort study. BMC Med. 2020;18(1):351.*
- *Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia and depression. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):74-89.*
- *Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:186-192.*
- *Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. Neuron. 2017;93(4):747-765.*
- *Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. Med Clin North Am. 2014;98(5):1123-1143.*
- *Svenningsson A, Falk E, Celius EG, et al.; Tynergy Trial Investigators. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. PLoS One. 2013;8(3):e58643.*
- *Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(6):761-766.*
- *Ursin R. Serotonin and sleep. Sleep Med Rev. 2002;6(1):55-69.*

- *Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oksygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. Br Heart J. 1995;73:237-241.*
- *Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. Nature. 2016;538(7623):51-59.*
- *Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(9):63.*
- *Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. J Headache Pain. 2019;20(1):30.*
- *Yamada RG, Ueda HR. Molecular Mechanisms of REM Sleep. Front Neurosci. 2020;13:1402.*
- *Yu KS, Franks NP, Wisden W. Sleep and Sedative States Induced by Targeting the Histamine and Noradrenergic Systems. Front Neural Circuits. 2018;12:4.*
- *Yu X, Li W, Ma Y, et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. Nat Neurosci. 2019;22(1):106-119.*
- *Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 2018;175(16):3190-3199.*
- *Zizhen X, Chen F, Li WA, et al. A review of sleep disorders and melatonin. Neurol Res. 2017;39(6):559-565.*

KISIM 6

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA UYKU

Bölüm 33. Epilepsi ve uyku 298

Bölüm 34. Nörodejeneratif hastalıklar ve uyku 307

Bölüm 35. Nöromusküler hastalıklar ve uyku 314

Bölüm 36. Başağrısı ve uyku 321

Bölüm 37. Nöroimmünolojik hastalıklar ve uyku 330

Bölüm 38. Serebrovasküler hastalıklar ve uyku 345

BÖLÜM 33
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0033

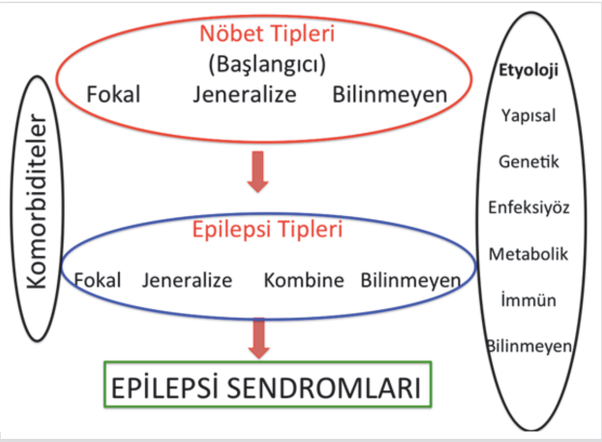
Epilepsi ve Uyku

Prof. Dr. F. İrsel Tezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Epileptik nöbet, anormal artmış veya senkron nöronal aktivite sonrası ortaya çıkan geçici belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi ise beynin epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile tanımlanan nörobiyolojik, bilişsel, psikososyal ve sosyal sonuçlara yol açan, birden fazla risk faktörü ve genetik alt yapısı da olabilen, belirti-bulgu kompleksleri ile karakterize bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Epilepsi, toplum içinde en sık rastlanan nörolojik hastalıklardan biridir. Araştırmalara göre, tüm dünyada 50-65 milyon epilepsi hastası olduğu ve nüfusun yaklaşık %1'ini (%0,7-1,2) oluşturduğu kabul edilmektedir (Louis ve Cascino, 2016).

Epilepsi hastası takip edilirken, nöbet tipi ve sendrom özelliklerinin belirlenmesi, her aşamada hekime yardımcı olmaktadır. Uluslararası epilepsi ile savaş ligi (International league against epilepsy, ILAE) tarafından en son 2017'de yeni sınıflandırma önerilmiştir (Şekil 1) (Scheffer ve ark., 2017). Buna göre nöbetler fokal, jeneralize veya bilinmeyen şeklinde gruplandırılmaktadır. Farkındalığın derecesi ile ilişkili olarak da farkındalığın korunduğu veya farkındalığın kaybolduğu nöbetler şeklinde ayırım yapılmıştır.



Şekil 1. ILAE'nin nöbet ve epilepsi sınıflandırması (2017).

Uyku ve epilepsi tek başına santral sinir sisteminin aktif süreçleridir. Uykudaki nöronal aktivite ve biyokimyasal yapı, epileptik nöbetleri tetikleyen nöronal mekanizmaları etkileyebilmektedir. Aksi yönde epileptik nöbetler ve epilepsi de klinik, elektrofizyolojik-nöronal özellikleri ile uyku yapısını etkileyerek pek çok uyku ile ilişkili yakınmalara neden olur (Derry ve ark., 2013; Foldvary-Schaefer ve Grigg-Damberger, 2009; Dinner, 2002). Uyku ve epilepsi arasındaki ilişki ilk kez Galen tarafından ikinci yüzyılda tanımlanmıştır, dördüncü yüzyılda Aristo da buna dikkati çekmiştir. Nöbetleri olan hastalarda, klinik gözlemlerden sonra, uyku ve epilepsi arasındaki yakın ilişki vurgulanmıştır (Hett, 1957). Elektroensefalografi (EEG) teknolojisinin gelişmesiyle de 19. yüzyıldan sonra uyku kaydının yapılabilmesiyle, uyku ve epilepsi ilişkisi daha anlaşılır hale gelmeye başlamıştır.

UYKUNUN EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Uyku ile İlişkili Epilepsiler

Epilepsilerin %10 ile 15'i uyku ile ilişkili iken, %20 oranında uyanıklık reaksiyonları (uyanırken, uyku-uyanıklık geçişi) ile bağlantılıdır (Thomas ve ark., 2010; Grigg-Damberger ve Foldvary-Schaefer, 2021). Klinik gözlemlere dayalı bu veriler, çocuklarda santrotemporal dikenlerle giden selim rolandik epilepsinin, uykuda EEG bulgularının şiddetlenmesi ile karakterizeyavaş dalga uykusunda elekriksel status epileptikusun (electrical status epilepticus during sleep, ESES) ve Landau-Kleuffner sendromunun, Lennox-Gastaut sendromunun, fokal epilepsilerden özellikle frontal lob epilepsisinin, uyanırken jeneralize nöbetlerle karakterize juvenil miyoklonik epilepsi gibi genetik kökenli epilepsilerin, uyku ve epilepsi başlığı altında anılmasına neden olmuştur (Bazil ve Walczak, 1997).

Tarih boyunca uykuda gelişen, özellikle fokal başlangıçlı epileptik nöbetler için epizodik noktürnal dolanma, noktürnal paroksismal distoni ve noktürnal frontal lob epilepsisi adlarının kullanıldığı bilinmektedir (Pedley ve Guilleminault, 1977; Lugaresi ve Cirignotta, 1981; Tinuper ve ark., 1996; Provini ve ark., 1999). Yıl 2016'dan sonra ise noktürnal frontal lob nöbetlerini kapsayacak şekilde uykuda gelişen nöbetler için yeni bir isim önerisi gelmiştir: Uyku ile ilişkili hipermotor nöbetler (Sleep-related hypermotor seizures, SHE) (Tinuper ve ark., 2016). Bu nöbetlerde kliniğin stereotipik, hiperkinetik, otomatik, sıklıkla asimetrik tonik ve distonik duruş (postür) ile karakterize, iki dakikadan daha kısa sürelerle ani başlayıp sonlandığı, aynı gecede birden fazla atağın kümeli gelişebileceği, EEG'nin de her zaman bilgi vermeyeceği not edilmiştir. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda, bu nöbetlerin sıklıkla parasomnilerle %50'den fazla oranda karışabildiği ve neredeyse 10 yıldan daha uzun bir süre doğru tanı alamadığı vurgulanmıştır (Licchetta ve ark., 2017).

Uyku ile ilişkili hipermotor nöbetler tanımı esas olarak uykuda gelişen yüksek amplitütlü, kısa süreli, kompleks motor hareketlerle karakterize nöbetler için kullanılmaya başlanmıştır (Tinuper ve ark., 2016). Sadece frontal değil, %30 oranında temporal, insular ve parietal kaynaklı nöbetlerin de hipermotor olabileceği, uykuda gelişebileceği belirtilmiştir (Grigg-Damberger ve Foldvary-Schaefer, 2021). Ancak tüm bu hastalarda, nöbetlerin sadece uykuda olmaması, uyanıkken veya uyanırken de ortaya çıkması ve uykuda sadece EEG bozukluğu ile giden hastaların da olması nedeni ile SHE terimi üzerinde haklı tartışmalar gelişmiştir. Yıl 2020'de uyku ile ilişkisi olan epilepsiler, Avrupa Nöroloji Akadamisi (European Academy of Neurology, EAN) ve Avrupa Uyku Araştırmaları Birliği (European Sleep Research Society, ESRS) komisyonları tarafından yeniden gözden geçirilip, sınıflandırılmıştır (Nobili ve ark., 2021). Buna göre üç gruba ayrılmıştır: 1. grup, sıklıkla (sadece) uykuda gelişen nöbetler (sleep-associated epilepsies); 2. grup, EEG'deki epileptiform aktivitenin uyku sırasında artması ile karakterize sendromlar (sleep-accentuated epilepsies) ve 3. grup, uyanmadan hemen sonra ortaya çıkan nöbetler (awakening epilepsies) (Tablo 1).

Tablo 1. Uyku ile ilişkili nöbetler (Nobili ve ark., 2021).

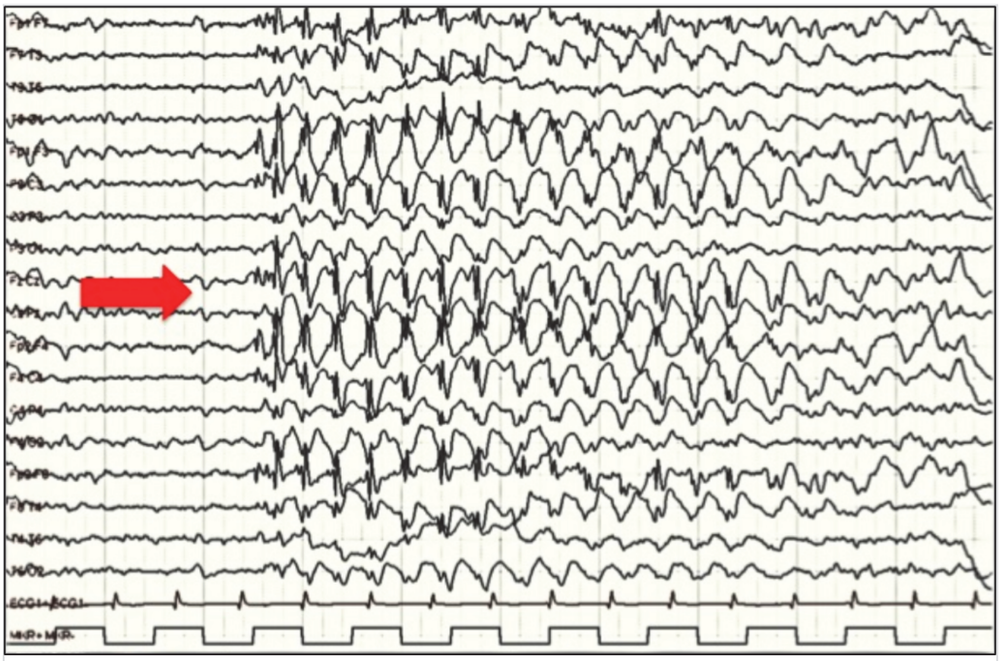
Uykuda Gelişen Nöbetler	Uyku ile Artış Gösteren Nöbetler	Uyanırken gelişen Nöbetler
• Uyku ile ilişkili hipermotor nöbetler (SHE) • Noktürnal frontal lob epilepsisi • Selim rolandik epilepsi (Benign rolandic epilepsy, BRE) • Panayitopoulos sendromu	• Yavaş dalga uykusunda elektriksel status epileptikus (ESES) • Landau-Kleuffner Sendromu (LKS) • West sendromu • Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)	• Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) • Uyanırken jeneralize tonik klonik epilepsi

Uykunun İnteriktal ve İktal Epileptik Aktivite Üzerine Etkisi

Jeneralize tonik klonik nöbetlerin uyku ile ilişkisini ortaya koyan ilk sistematik çalışmalar Janz tarafından yapılmıştır (Pavlova ve ark., 2004). Yeni adlandırılmasıyla genetik kökenli jeneralize epilepsilerin (Scheffer ve ark., 2017), birincil (primer) jeneralize tonik-klonik epilepsili hastaların çoğunluğu sadece uykuda nöbet geçirirken, yaklaşık %20'sinin hem uyku hem de uyanıklıkta nöbet geçirdiği belirtilmiştir. Fokal epilepsilerden de ekstratemporal lob kaynaklı nöbetlerin %41'inin, temporal lob nöbetlerinin ise %19'unun uykuda geliştiği saptanmıştır (Herman ve ark., 2001; Pavlova ve ark., 2004; Shouse ve ark., 1996). Özellikle frontal lob kaynaklılarda oranın %78'lere ulaştığı bilinmektedir (Crespel ve ark., 2000). Ancak "sekonder jeneralize" olmuş fokal nöbetlerde bu dengenin tersine döndüğü, uykuda jeneralizasyonun frontal lob kaynaklı nöbetlerden ziyade temporal kaynaklılarda yüksek olduğu rapor edilmiştir (Herman ve ark., 2001; Pavlova ve ark., 2004; Shouse ve ark., 1996).

Klinik gözlemlerle, uyku ile ilişkili nöbetlerin ortaya çıkış zamanlarındaki farklılıklar da dikkati çekmiştir. Noktürnal nöbetlerin genellikle uykuya geçtikten iki saat sonra ve sabaha karşı, uyanıklıkta meydana gelen jeneralize nöbetlerin ise çoğunun uyandıktan sonra ilk iki saat içinde olduğu gözlenmiştir (Hofstra ve de Weerd, 2009; Dinner, 2002). Gece uykusu içinde nöbetlerin iki kez zirve yaptığı, 21:00-23:00 ve 03:00-05:00 saatlerinin kritik olduğu kaydedilmiştir (Pavlova ve ark., 2004).

Nöbetler veya iktal EEG değişiklikleri dışında, interiktal EEG değişiklikleri de uykuda artmaktadır. Örneğin absans tipi nöbetleri olan hastalarda, interiktal epileptik aktivite en çok uykunun ilk siklusunda görülmektedir (Şekil 2). Farklı bir jeneralize epilepsi grubu olarak kabul edilen West sendromunda da EEG anormalliğinin hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uykuda arttığı, hipsaritmi paterninin sadece uykuda görüldüğü rapor edilmiştir (Dinner, 1989; Arzimaogloue ve ark., 2009).

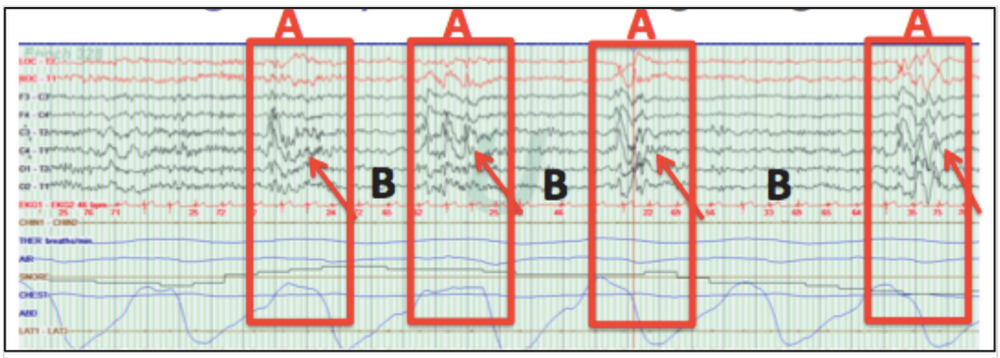


Şekil 2. NREM uyku sırasında gelişen diken dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform bozukluk.

Patofizyolojik olarak nöbetlerin ve interiktal epileptiform aktivitelerin uyku içinde dağılımı, NREM-REM evrelerinin özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. NREM uykusunun özellikle evre 2'nin, artmış senkronizasyonla epileptik olayların, epileptiform aktivitelerin gelişminde yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (Minecan ve ark., 2002; Shouse ve ark., 2000) (Şekil 3).

Şekil 3. NREM uykusunda uyku iğciklerinin hemen öncesinde fokal epileptiform bozukluk.

Hatta NREM uyku döneminde özellikle evre 2'de izlenen, hipersenkronizasyonun bir işareti olan iğciklerin, nöbetlerin gelişiminde ve jeneralize olmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Tezer ve ark., 2015; Nobili ve ark., 2001). İğcikler dışında, NREM uykusundaki hipersenkronizasyonun bir başka belirteci olduğu düşünülen siklik alternan paternlerin de (SAP [cyclic alternating pattern]) A fazlarının iktal ve interiktal aktivitenin ortaya çıkmasında kapı rolü oynadığı savunulmaktadır (Parrino ve ark., 2006) (Şekil 4 ve Şekil 5).



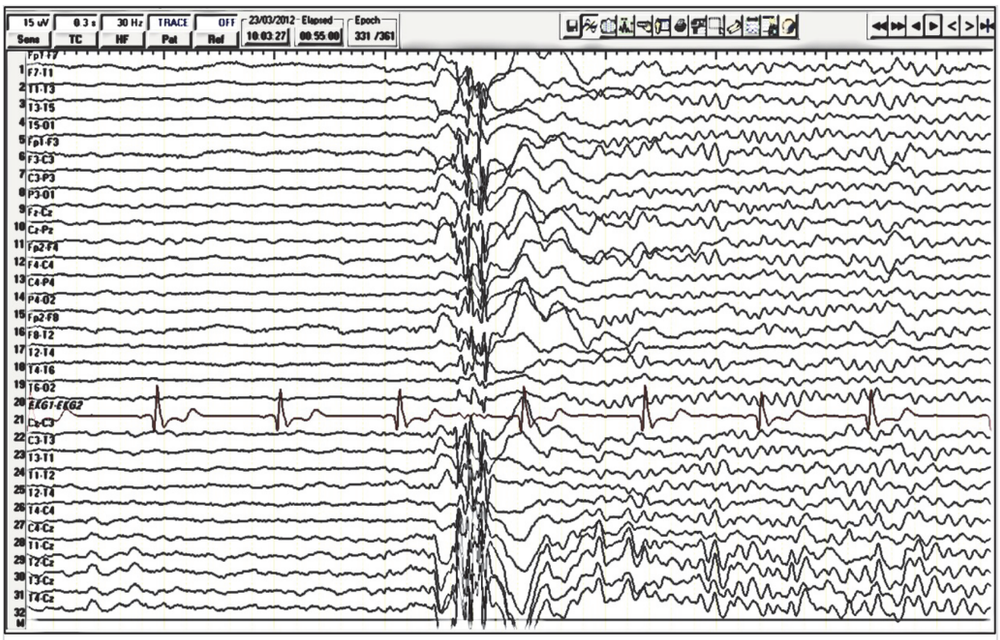
Şekil 4. Siklik alternan patern (SAP).

İnvaziv EEG kayıtlarında da yine NREM-2 ve NREM-3 uykusunda ortaya çıkan yüksek frekanstaki osilasyonların (high frequency oscillations, HFO; >80Hz) epileptojenik alanı göstermede başarılı olduğu rapor edilmektedir (Staba ve ark., 2004; Klimes ve ark., 2019).

REM uyku döneminin ise senkron olmayan özellikleri nedeni ile daha korunaklı olduğu, interiktal EEG'de epileptiform aktivitelerin ve nöbetlerin bu uyku evresinde azaldığı gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak REM uyku evresinde gözlenen senkronizasyon kaybının endojen olarak antiepileptojenik özellik gösterdiği ileri sürülmüştür (Shouse ve ark., 2000).

Uykunun NREM ve REM uyku dönemlerinin elektrofizyolojik olarak nöronlardaki senkronizasyon üzerindeki etkisi dışında, uykunun farklı zamanlarında doğal olarak artma azalma gösteren nöropeptitler de epileptik nöbetlerin gelişiminde rol oynamaktadır. Bunların başında adenozin, hipokretin ve melatonin gelmektedir. Adenozinin antiepileptik, hipokretinin epileptojenik ve melatoninin hem antiepileptik hem de epileptojenik özellikleri tartışılmaktadır (Wang ve ark., 2018).

Uyku ve epilepsi arasındaki güçlü ilişki, uykusuzluğun epilepsi üzerindeki etkisini de gündeme getirmektedir. Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda stresten sonra en sık nöbetleri tetikleyici faktör olarak uykusuzluk, hastaların %77'sinde belirtilmiştir (Haut ve ark., 2012). Bir aylık yetersiz uyku ve gündüz aşırı uykululuğu olan bu grup hastalarda altı ay içinde nöbetlerin sıklaştığı gözlenmiştir (Buratti ve ark., 2018). Fokal epilepsilerde uykusuzluğun nöbetler üzerine etkisinin jeneralize epilepsilerdeki kadar güçlü olmadığı gösterilmiştir (Haut ve ark., 2012).



Şekil 5. Uyanırken ortaya çıkan jeneralize aktif epileptiform bozukluk.

Uyku yoksunluğunun rutin EEG uygulamaları için vazgeçilmez bir yöntem olarak kullanılması bu bilgiler ışığında olmuştur. Böylece uzun süreli (bir saat) rutin EEG kaydında, hastanın kısmi veya tam gece uykusuzluğu sonrası, uykuya geçmesi sağlanarak interiktal epileptiform aktivitenin tespit edilmesi kolaylaşır (Bennet, 1963; Malow ve ark., 1998). Özellikle genetik kökenli jeneralize epilepsilerde EEG'de epileptiform aktivite yakalama ihtimali rutin EEG'ye göre 1,5-2 kat artar (Fauntain ve ark., 1998; Sausa ve ark., 2005). Uyanıklıkla karşılaştırıldığında, NREM uykusundaki dikenler daha yüksek amplitütlü, daha uzun süreli, daha az keskin görülürken; REM uykusundaki dikenler daha düşük amplitüdlü, daha kısa süreli ve daha keskindir. Ancak REM uykusunda izlenen epileptiform aktivite doğru lokalizasyon için önemli bir ipucudur (Sammaritano ve ark., 1991; Bazil ve Walczak, 1997; Kang ve ark., 2020).

EPİLEPSİNİN UYKU YAPISI ÜZERİNE ETKİSİ

Epilepsi hastalığı hem klinik nöbetlerin uykuda ortaya çıkması, hem de sıklaşan interiktal epileptik aktivite nedeniyle, uykunun makro ve mikroyapısını bozar. Sık noktürnal nöbetler, uykuyu bölerek uyku düzeninin değişmesine sebep olur.

İlk kez 19. yüzyılın sonlarında epilepsi hastalarının daha güç uykuya daldıkları ve uykularının daha hafif olduğu rapor edilmiştir, takip eden yıllarda Janz 1962'de, gündüz nöbetleri olan hastaların uykuya dalmakta güçlük çekmesinin yanısıra, NREM uykusu evre 1-2'de artma ve NREM uykusu evre 3'de azalma olduğunu gözlemiştir (Janz, 1962; Mendez ve Radtke, 2001). Nöbetlerin uykuya etkileri hayvan modellerinde de çalışılmıştır, elektriksel olarak geliştirilen nöbetlerin kedilerde REM uykusunu baskıladığı gösterilmiştir (Cohen ve Dement, 1966). Bütün bu tarihi ve güncel bilgilerin yanı sıra klinik deneyimlerimiz de uykuda gelişen jeneralize ve fokal nöbetlerin, toplam uyku süresini azalttığını, NREM/REM uyku dengesini bozduğunu desteklemektedir (Touchon ve ark., 1991). Fakat epilepsi hastalarında nöbet geçirmediklerinde de uykunun bozulduğu bilinmektedir. Burada rol oynayan, uykuda artış gösteren epileptiform aktiviteler dışında kullanılan nöbet önleyici ilaçlardır. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar nöronal mekanizmaları etkileyerek, uyku ve uyanıklık süreçlerini değiştirir. Bu tedaviye bağlı olarak çok sık uyanıklık reaksiyonları, spontane uyanmalar gelişebilir, öte yandan epileptiform aktivitelerin tedaviyle yatışmasıyla uyku parçalanması azalabilir (ileride ele alınmıştır). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında epilepsi hastalarında uyku veriminde düşme, uyku evrelerinde kayma ve uyanıklık periyodunda artma saptanmıştır (Touchon ve ark., 1991).

Epilesi Hastalarında Uyku Bozuklukları

Gündüz ve/veya gece olan nöbetlerin, interiktal epileptiform aktivitelerin ve kullanılan nöbet önleyici ilaçların uyku yapısını bozduğu iyi bilinmektedir (Bazil, 2003). Buna bağlı olarak epilepsi hastaları sorgulandığında, yarısından çoğunda uyku ile ilişkili yakınmaların olduğu kaydedilmektedir. Yüzde 63 hastada yorgunluk, %52 hastada insomni ve %44 hastada da hipersomnolans şeklinde bu şikayetler ifade edilmektedir (Bazil, 2003; Khatami ve ark., 2006; de Weerd ve ark., 2004; Manni ve Terzaghi, 2010; van Golde ve ark., 2011; Ismayilova ve ark., 2015). Ancak birincil uyku bozukluklarının, epilepsi hastalarında sağlıklı kişilere göre 2-3 kat daha sık görülebileceği de bildirilmektedir (van Golde ve ark., 2011). Ayrıntılı değerlendirildiğinde parasomnilerin %12-60, obstrüktif uyku apne sendromunun %20-75, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının %5-35 arasında değişkenlik gösterdiği rapor edilmektedir. Nöbet tipi ve epilepsi sendromlarına göre uyku bozukluğu sıklığı ve şekli değişmektedir (Bazil, 2003; Khatami ve ark., 2006; de Weerd ve ark., 2004; Manni ve Terzaghi, 2010; van Golde ve ark., 2011; Ismayilova ve ark., 2015). Örneğin ilaca dirençli epilepsisi olan hastaların %34'ünde uyku bozukluğu olduğu ve bu grupta da fokal epilepsisi olanların daha fazla uyku ile ilişkili yakınması olduğu rapor edilmiştir (Xu ve ark., 2006).

Epilepsi ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Epilepsi hastalarında en ayrıntılı incelenen, genel nüfusta da sık görülen uyku bozukluğu obstrüktif uyku apne sendromudur (OUAS). Epilepsi ve OUAS birlikteliği yaşlılarda ve erkek hastalarda daha sıktır (Manni ve ark., 2003). Poliklinikte izlenen hastalar sorgulandığında %30'unun tanıklı apne, horlama şikayeti olduğu, sağlıklılarda ise bu oranın %18 olduğu belirlenmiştir (Ismayilova ve ark., 2015). Aynı çalışmada Berlin anketi uygulandığında uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ile uyumlu belirtileri olan epilepsi hastası oranının %14 olduğu kaydedilmiştir. Klinik ve

polisomnografi (PSG) değerlendirmesinde OUAS prevalansı %10,2 (%15,4 erkek ve %5,4 kadın) olarak belirlenmiştir (Manni ve ark., 2003).

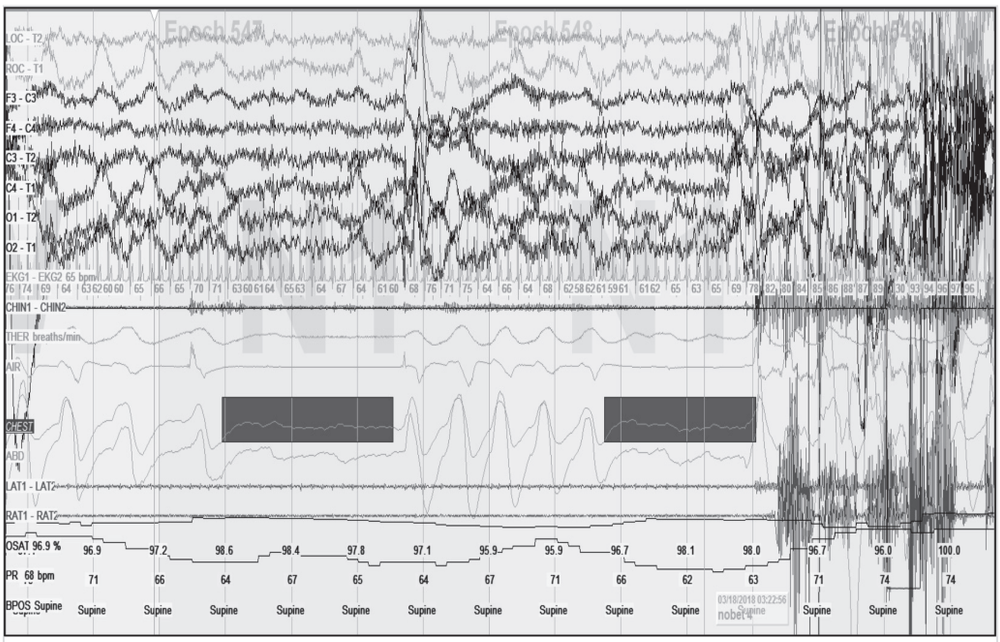
Epilepsi hastalarında OUAS belirti ve bulguları, klasik bilgilerle benzerdir. Ancak obstrüktif uyku apne sendromunun neden olduğu senkop ve siyanoz ya da apne sonrası uyanmaya bağlı paroksismal motor davranışlar, bu hastalarda yanlışlıkla nöbet olarak yorumlanabilir. Benzer şekilde noktürnal nöbetler de apne olarak yorumlanabilir (Bialasiewicz ve Nowak, 2009; Sonka ve ark., 2000).

OUAS'ın nöbet kontrolü, duygu durum bozuklukları, bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi gibi çeşitli yönlerde epilepsi hastaları üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Epilepsi seyrini doğrudan veya dolaylı yolla etkileyerek, nöbet sıklığını artırdığına dair bilgiler vardır (Sonka ve ark., 2000; Manni ve ark., 2003). Normal kontrollerle karşılaştırıldığında ilaca dirençli epilepsi hastalarında, OUAS prevalansının daha yüksek olduğu (>%30) (Malow ve ark., 2000); epilepsi ve OUAS birlikteliği olan hastalarda nöbet kontrolünün OUAS'ı olmayanlara göre daha kötü olduğu ve uzun epilepsi süresine sahip oldukları gösterilmiştir (Ismayilova ve ark., 2015; Chihorek ve ark., 2007; Oliveria ve ark., 2000). İlaca dirençli epilepsisi olan fokal epilepsili hastalarda da özellikle temporal kaynaklılarda uyku ile ilişkili solunum bozukluğu şikayetlerinin, ekstratemporal kaynaklılara göre daha sık olduğu kaydedilmiştir (Yildiz ve ark., 2015). OUAS'ın farklı mekanizmalarla, özellikle hipoksi ile nöbet oluşumunu kolaylaştırabileceği tartışılmıştır.

Her iki hastalığın tedavisi birbirini sıklıkla olumlu yönde etkilemektedir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisinin EEG'de interiktal epileptiform aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (Oliveira ve ark., 2000). İlaca dirençli epilepsi ve OUAS birlikteliği olan hastaların alındığı bir çalışmada da terapötik CPAP uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetlerin en az %50 azaldığı rapor edilmiştir (Malow ve ark., 2008). Genel olarak PAP tedavisinin nöbetleri beş kat azaltması beklenmektedir (Grigg-Damberger ve Foldvary-Schaefer, 2021). Ancak tedavi aşamasında epilepsi, sık olmasa da OUAS gelişimine neden olabilir, varsa da ağırlığını artırabilir (Manni ve ark., 2003; Malow ve ark., 2000). Nöbet önleyici ilaçlarla ilişkili kilo artışı ya da doğrudan solunum merkezlerinin tepkiselliğini ve üst solunum yolu tonusunu azaltıcı etkileri OUAS'ı olumsuz yönde etkiler. İlaca dirençli epilepsili hastalarda kullanılan bir tedavi şekli olan vagal sinir uyarımında (vagal nerve stimulation, VNS) da, uyarım hızına bağlı olarak bazı hastalarda uyku sırasında havayolu direnci artar, solunumun düzenlenmesi etkilenerek uykuda solunumun bozulması ile ilişkili uyanmalar ve apne gelişebilir (Malow ve ark., 2000; Holmes ve ark., 2003).

Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu, nöbetlerden veya interiktal epileptiform değişikliklerden bağımsız olarak, uyanıklık reaksiyonlarının ve uyanmaların artışı ile ilişkili olarak uyku verimini azaltır, gündüz uykululuğu artırır (Manni ve Tartara, 2000). Epilepsi ile birlikte OUAS'ı olan hastalarda dikkat, planlama ve uzaysal öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlarda kalıcı bozukluk olduğu bildirilmiştir (Piperidou ve ark., 2008).

İlaca dirençli epilepsi hastalarda, mortalite nedenleri arasında, otonomik bozukluğun ön planda olabilceği, epilepside ani beklenmedik ölüm (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) sıklıkla vurgulanmaktadır (Nashef ve Ryvlin, 2009). Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu varlığında, SUDEP riskinin artabileceği unutulmamalıdır (Nashef ve Ryvlin, 2009; Phabphal ve ark., 2021). SUDEP vakalarının %70 oranında uykuda gelişmesi, noktürnal nöbetlerin gün içindekilere göre altı kat daha sık olarak yüz üstü (pron) pozisyonda olması, NREM uyku döneminde inspiratuar gücün azalması, elektrokardiyografi dalgalarından QT aralığında uzamaya yatkınlık bu riski açıklamaktadır (Grigg-Damberger ve Foldvary-Schaefer, 2021). Ayrıca nöbetle ilişkili apneler (peri-iktal veya iktal) özellikle postiktal apneler, santral özellikte olduğunda, nöbetle ilişkili mortalite oranların artabileceği gündemdedir (Şekil 6) (Vilella ve ark., 2019; Wenker ve ark., 2021).



Şekil 6. Nöbetin hemen öncesinde ortaya çıkan santral apne periyodları.

Epilepsi ve Parasomniler

Parasomniler ve epileptik nöbetler, eş zamanlı veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Bu birlikteliğin klinik seyri hastanın yaşına ve epileptik sendroma göre farklılık gösterir. Çocukluk döneminde epilepsi ile NREM-ilişkili uyanıklık reaksiyonları bozukluğu, NREM-ilişkili parasomniler (uykuda yürüme, uyku terörü, konfüzyonel uyanma) ve uykuda enürezi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yaşlı epilepsi hastalarında da REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) ve NREM uykusundan konfüzyonel uyanmaların kolaylaştığı rapor edilmiştir (Bazil, 2003).

Epilepsi ve NREM-İlişkili Parasomniler

NREM-ilişkili parasomniler ile fokal epilepsiler arasındaki ilişki, özellikle noktürnal frontal lob kaynaklı nöbetlerde çok sık rapor edilmiştir (Bazil, 2003). Bu nöbetlerin parasomnilerle benzer klinik özellikleriyle birlikte, saçlı deri EEG'sinin frontal nöbetlerde her zaman bilgi vermemesi nedeniyle, parasomnilerden ayırt edilmesi güçleşebilmektedir.

Öte yandan parasomni ve epilepsinin, aynı hastada birlikteliği sıktır (%34-39), bazen aile öyküsünde de bu bilgiyi almak mümkündür (Bazil, 2003; Bisulli ve ark., 2005; Manni ve Terzaghi, 2010). Poliklinikte hastanın anamnezi ile ayrıntılı sorgulandığında birliktelik oranının somnambulizmde %11, uyku teröründe %22'ye ulaştığı rapor edilmiştir (Ismayilova ve ark., 2015). Ancak epilepsi ve NREM-ilişkili parasomniyi öyküden ayırt etmek kolay olmayabilir, bu gibi durumlarda evde video kaydı veya video-EEG-PSG ile değerlendirme gerekebilmektedir.

Epilepsi ve REM-İlişkili Parasomniler

Artan yaşla birlikte epilepsi ile RDB'nin birlikteliği sık görülmektedir (Bazil, 2003; van Golde ve ark., 2011; Provini ve ark., 1999; Bisulli ve ark., 2005; Manni ve ark., 2007). Özellikle uyku ile ilişkili nöbetleri olan erkek hastalarda daha sık bildirilmektedir (Manni ve ark., 2007). Video-EEG-PSG ile yapılan çalışmalarda, 60 yaşın üzerindeki hastalarda RDB birlikteliğinin %12,5'a kadar yükseldiği rapor edilmiştir (Manni ve ark., 2007). Bizim polikliniğe başvuran 208 epilepsi hastamızda da benzer oranda (%12) RDB ile uyumlu olabilecek sorgulama bulguları kaydedilmiştir (Ismayilova ve ark., 2015). Bu birlikteliğin beyindeki nörodejeneratif süreçler veya vasküler değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte RDB'nin, epileptik nöbetler için korunaklı olan REM uykusunu kesintiye uğratmasıyla noktürnal nöbetlerin kolaylaştığı hipotezi de ileri sürülmüştür.

RDB'nin uykuda fokal epileptik nöbetleri taklit edebileceği, bu hastaların yanlışlıkla temporal veya frontal lob nöbet tanısı alabileceği de bilinmektedir (Manni ve ark., 2006; Giuliano ve ark., 2020). Bu tanı karmaşasına neden olabilecek başka bir faktör de idiopatik RDB olan hastaların uyku ve uyanıklık EEG'sinde, interiktal epileptiform anomalinin ortaya çıkma ihtimalidir. NREM-ilişkili parasomnilerde olduğu gibi ayırıcı tanı yapılamadığında hastaların video-EEG-PSG kaydıyla izlenmesi nesnel bilgiler verecektir.

Epilepsi ve İnsomni

Epilepsi hastalarında insomni en sık (%36-52) şikayet edilen uyku bozukluklarından biridir, neredeyse hastaların yarısında uykuya dalamama veya sık uyanma yakınmaları vardır (Ismayilova ve ark., 2016; Khatami ve ark., 2006; van Golde ve ark., 2011). Uykuya başlamaktan (%20-34) ziyade uykuyu sürdürememe (%24-52) şeklinde insomni daha sık bildirilmektedir (Ismayilova ve ark., 2015; Khatami ve ark., 2006).

Tekrarlayan nöbetler ve sık epileptiform deşarjlar nedeniyle uyku bölünmeleri, nöbet önleyici ilaçlardan lamotrijine bağlı uykuya geçişte gecikme, levetirasetam, topiramat, zonisamid gibi ilaçlarla birlikte artabilen anksiyete ve depresyon, valproat ve karbamazepin gibi ilaçlarla kilo artışı insomniyi kolaylaştırmaktadır (Manni ve Terzaghi, 2010; Ismayilova ve ark., 2015). Hastaların insomniyle ilişkili dinlendirici olmayan uykusuna rağmen, bunun nöbet kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili veriler yetersizdir.

Epilepsi ve Hipersomnolans

Genel olarak epilepsi hastalarında gündüz aşırı uykululuk sık rapor edilmektedir. Poliklinik takibine gelen epilepsi hastaların %18'i gündüz aşırı uykululuktan şikayet ederken, sağlıklılarda bu oranın %7 olduğu belirlenmiştir (Ismayilova ve ark., 2015). Epworth uykululuk skalası kullanıldığında aşırı uykululuğun epilepsi hastalarının %32'sinde olduğu rapor edilmiştir (Planas-Ballve ve ark., 2020). Bunun gelişiminde kalitesiz veya yetersiz uyku, noktürnal nöbetler, kullanılan nöbet önleyici ilaçlar, beraberindeki depresyon ve OUAS gibi uyku bozukluklarının rol oynadığı bildirilmiştir (Manni ve Tartara, 2000).

Hipersomnolansın santral bozuklukları ve epilepsi birlikteliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Epilepsi hastalarında, uyku bozukluklarının araştırıldığı bir çalışmada hastaların %3'ünde narkolepsinin gündüz aşırı uykululuğundan sorumlu olduğu düşünülmüş, ancak narkolepsi varlığı tam olarak klinik ve nörofizyolojik inceleme ile kanıtlanmamıştır (Khatami ve ark., 2006). En son Grigg-Damberger ve arkadaşlarının 2020'de yayınladıkları çalışmada gündüz aşırı uykululuğu olan epilepsi hastalarının yarısında çoklu uyku latans testinde ortalama uyku latans süresinin 8 dakikanın, üçte birinde de 5 dakikanın altında olduğu vurgulanmıştır (Grigg-Damberger ve ark., 2020).

Epilepsi ve Uykuda Hareket Bozuklukları

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH) ile uykuda periyodik bacak hareketleri, toplumda en sık rastlanılan uyku ile ilişkili hareket bozuklukları arasındadır. Epilepsi hastalarında da HBS/WEH belirtilerinin kontrollere göre daha sık kaydedildiği rapor edilmektedir (%29-35) (Malow ve ark., 1997). Ancak bazı çalışmalarda epilepsi hastaları (%18) ile kontrol grubu (%12) arasında HBS/WEH semptomları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Khatami ve ark., 2006). HBS/WEH'i değerlendiren tek bir soru kullanılması, tanı için tüm kriterlerin değerlendirilmemesi nedeni ile oranın benzer olduğu düşünülmüştür. En son ülkemizde ayrıntılı anket yöntemi ile yaptığımız çalışmalarda, epilepsi hastalarında HBS/WEH sıklığı %5-5,8 (Ismayilova ve ark., 2015; Ozturk ve ark., 2016) oranlarında belirlenmiştir.

Uykuda periyodik bacak hareketleri de HBS/WEH belirtileri olan hastalarda sıkça kaydedilmektedir. Nitekim HBS/WEH tarif eden %35 hastadan, %15'inde de uykuda periyodik bacak hareketleri ile uyumlu polisomnografik bulgular kaydedilmiştir (Malow ve ark., 1997). İzole olarak uykuda periyodik bacak hareketleri de epilepsi hastalarında, sağlıklılara göre daha sık bildirilmektedir (%20-25) (Giuliano ve ark., 2020). Uyku bozukluğu yakınmaları olan 63 epilepsi hastasına PSG yapıldığında da uykuda periyodik bacak hareketi (UPBH) indeksi (%17 hastada ≥20 ve %45 hastada >30) yüksek bulunmuştur (Malow ve ark., 1997). Buna rağmen birçok hastada UPBH uyanmalara neden olmamış ve hastalar tedavi ihtiyacı duymamıştır.

Bruksizm de epilepsi hastalarında sık anılan uyku ile ilişkili hareket bozukluklarındandır. Sağlıklılarda %5 olan bruksizm oranının epilepsi hastalarında %20-24'e çıktığı kaydedilmektedir (Giuliano ve ark., 2020). Video-EEG monitorizasyon yapılan epilepsi hastalarında ortaya çıkabilen oral otomatizmaların bruksizmden ayırt edilmesi bir başka ayrıntı olarak not edilmelidir.

Epilepsi ve Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Nöbet oluşumu sadece uyku-uyanıklık durumu ile değil, sirkadiyen ritimle de ilişkilidir (Hermann ve ark., 2001; Nzwalo ve ark., 2016). Video EEG monitorizasyonu sırasında takip edildiğinde frontal kaynaklı nöbetlerin sabah erken saatlerde, mesial temporal lob nöbetlerinin sabah ve geç öğleden sonraki zamanda, hemisfer arka kesimlerinden köken alan nöbetlerin ise akşam erken dönemde geliştiği, nadiren uykuda ortaya çıktığı gözlenmiştir. Kortizol salınımının da nöbetlerin gelişme zamanını etkilediği vurgulanmıştır.

Son dönemlerde özellikle hipokampal nöronların ateşlemelerinin sirkadiyen ritim gösterdiği hatta saat genlerinden *BMAL1*'in bunda önemli rol oynadığı kaydedilmektedir (Kouzehgarani ve ark., 2020; Gerstner ve ark., 2014).

Nöbet Önleyici İlaçların Uyku Üzerine Etkisi

Epilepsi hastalarında nöbet önleyici ilaçlarına bağlı olarak uyku yapısının bozulduğu, uyku ile ilişkili yakınmaların geliştiği sıkça vurgulanmaktadır (Sammaritano ve ark., 2000). Farklı çalışmalarda karbamazepin, fenitoin, valproik asit ve fenobarbitalin sersemlik hissine, uykululuğa neden olduğu belirtilmiş ve gece uykusunda da fenobarbital, fenitoin ve karbamazepinin REM uykusunu baskıladığı gösterilmiştir (Sammaritano ve ark., 2000; Salinsky ve ark., 1996). Yeni nesil ilaçlardan gabapentin, levetirasetam ve lamotrijinin ise REM ve yavaş dalga uykusu yapısı üzerinde olumlu etkisi olduğu, gabapentin ve levetirasetamın gün içi uykululuk şikayetlerini artırabildiği bildirilmiştir (Foldvary ve ark., 2001; Foldvary ve ark., 2002) (Tablo 2). Ancak nöbet, eş zamanlı uyku bozukluğu ve çoklu ilaç kullanımı gibi çok fazla etkenin bir arada olması nedeniyle nöbet önleyici ilaçların uyku üzerine doğrudan etkisini belirlemek zordur. İlaç sayısı arttıkça uyku kalitesinin kötüleştiği bildirilse de, bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Xu ve ark., 2006). Öte yandan, ilaca dirençli epilepsilerde uygulanan epilepsi cerrahisinden sonra nöbet kontrolünde iyileşme ile birlikte gündüz aşırı uykululuk ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme olduğu gözlenmektedir. Nöbet kontrolünün sağlanması ve gece uykusunda interiktal epileptiform deşarjların sıklığının azalmasının bunda rol oynadığı düşünülmektedir. Nöbet önleyici ilaçlarla da benzer şekilde nöbet kontrolü ve interiktal epileptiform aktivitelerinde azalma sağlanarak uyku düzenlenebilir.

Tablo 2. Nöbet Önleyici ilaçların uyku üzerine etkisi.

Nöbet Önleyici İlaç	Uyku Üzerine Pozitif Etki	Uyku Üzerine Negatif Etki
Fenobarbital	Latansta kısalma N1-2 uykusunda artış	REM uykusunda azalma Bırakma ile REM uyku artışı
Benzodiazepinler	Latansta kısalma N1-2-3 uykusunda artma	REM (-N3) uykusunda azalma Bırakma ile REM uyku artışı
Karbamazepin	Latansta kısalma Uyanmalarda azalma N1-2-3 uykusunda artış	REM uykusunda azalma olabilir Uykululuk
Fenitoin	Latansta kısalma	Uyanıklık reaksiyonları-N1uykusunda artış N3-REM uykusunda azalma Uykululuk
Valproik asit	N3 uykusunda artış	N1 ve REM uykusunda azalma Uykululuk
Lamotrijin	REM uykusunda hafif artış	N3 uykusunda azalma İnsomni
Levetirasitam	N2 uykusunda artış	N3 uykusunda azalma Uykululuk
Gabapentin	N2-N3-REM uykusunda artış	Uykululuk
Topiramat	?	Uykululuk
Zonisamid	HBS/WEH belirtileri	Uykululuk
Etosuksimid	REM uykusunda hafif artış	N3 uykusunda azalma İnsomni

N1: NREM-1 uykusu; N2: NREM-2 uykusu; N3: NREM-3 uykusu.

KAYNAKLAR

- *Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8:82-93.*
- *Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. Epilepsy Behav. 2003;(4-S2):S39-45.*
- *Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure: are all drugs equal? CNS Drugs. 2003;17(10):719-728.*
- *Bazil CW, Walczak TS. Effect of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia. 1997;38:56-62.*
- *Bennett DR. Sleep deprivation and major motor convulsions. Neurology. 1963;13:953-958.*
- *Bialasiewicz P, Nowak D. Obstructive sleep apnea syndrome and nocturnal epilepsy with tonic seizures. Epileptic Disord. 2009;11(4):320-323.*
- *Bisulli F, Naldi I, Vignatelli L, et al. Paroxysmal motor phenomena during sleep: study of the frequency of parasomnias in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy and their relatives. Epilepsia. 2005;46:284-289.*

- *Buratti L, Natanti A, Viticchi G, et al. Impact of sleep disorders on the risk of seizure recurrence in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy Behav. 2018;80:21-24.*
- *Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology. 2007;69(19):1823-1827.*
- *Cohen HB, Dement WC. Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock. Science. 1966;154(3747):396-398.*
- *Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. Clin Neurophysiol. 2000;111(S2):S54-59.*
- *de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenite DK, van Erp G, Cohen A. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. Epilepsia. 2004;45:1397-1404.*
- *Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. Epilepsy Behav. 2013;26:394-404.*
- *Dinner DS. Sleep and pediatric epilepsy. Cleve Clin J Med. 1989;56(Suppl Pt 2):S234-239.*
- *Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2002;19(6):504-513.*
- *Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. Epilepsia. 2001;42(12):1569-1573.*
- *Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. Epilepsia. 2002;43(12):1493-1497.*
- *Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy. Semin Neurol. 2009;29(4):419-428.*
- *Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. J Clin Neurophysiol. 1998;15:69-75.*
- *Gerstner JR, Smith GG, Lenz O, Perron IJ, Buono RJ, Ferraro TN. BMAL1 controls the diurnal rhythm and set point for electrical seizure threshold in mice. Front Syst Neurosci. 2014;8:121-126.*
- *Grigg-Damberger M, Andrews N, Wang L, Bena J, Foldvary-Schaefer N. Subjective and objective hypersomnia highly prevalent in adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2020;106:107023.*
- *Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. Epilepsy Behavi. 2021;116:107735.*
- *Giuliano L, Mainieri G, Cicero CE, et al. Parasomnias, sleep-related movement disorders and physiological sleep variants in focal epilepsy: a polysomnographic study. Seizure. 2020;81:84-90.*
- *Haut SR, Hall CB, Borkowski T, Tennen H, Lipton RB. Clinical features of the pre-ictal state: mood changes and premonitory symptoms. Epilepsy Behav. 2012;23:415-421.*
- *Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. Neurology. 2001;56:1453-1459.*
- *Hett WS. Aristotle, on sleep and waking. (s. pp.8–9). On breath. Lobe Classical Library Boston: Harvard University Press; On the Soul,Parva naturalia, On Breath. Boston, 1957.*
- *Hofstra WA, de Weerd AW. The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. Sleep Med Rev. 2009;13:413-420.*
- *Holmes MD, Chang M, Kapur V. Sleep apnea and excessive daytime somnolence induced by vagal nerve stimulation. Neurology. 2003;61(8):1126-1129.*
- *Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence. Epilepsy Res. 2015;115:119-125.*
- *Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia. 1962;3:69-109.*
- *Kang X, Boly M, Findlay G, et al. Quantitative spatio-temporal characterization of epileptic spikes using high density EEG: differences between NREM sleep and REM sleep. Sci Rep. 2020;10:1673-1676.*
- *Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleepwake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients-a prospective study. Seizure. 2006;15(5):299-306.*
- *Klimes P, Cimbalnik J, Brazdil M, et al. NREM sleep is the state of vigilance that best identifies the epileptogenic zone in the interictal electroencephalogram. Epilepsia. 2019;60:2404-2415.*
- *Kouzehgarani NG, Bothwell MY, Gillette MU. Circadian rhythm of redox state regulates membrane excitability in hippocampal CA1 neurons. Eur J Neurosci. 2020;51:34-46.*
- *Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. Neurology. 2017;88:70-77.*
- *Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? Sleep. 1981;4(2):129-138.*
- *Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. Sleep. 1997;20(12):1105-1110.*
- *Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. Neurology. 2000;55(10):1450-1454.*
- *Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, et al. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. Neurology. 2008;71(8):572-577.*
- *Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology. 2000;55(7):1002-1007.*
- *Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 1998;39(12):1309-1316.*
- *Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. Clin Neurophysiol. 2000;111(Suppl 2):S111-114.*
- *Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. Epilepsy Res. 2010;90(3):171-177.*
- *Manni R, Terzaghi M, Arbasino C, Sartori I, Galimberti CA, Tartara A. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. Epilepsia. 2003;44(6):836-840.*
- *Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. Epilepsia. 2006;47(Suppl 5):78-81.*
- *Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy: frequency and clinical aspects of the comorbidity. Epilepsy Res. 2007;77(2-3):128-133.*
- *Mendez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2001;18(2):106-127.*
- *Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. Sleep. 2002;25(8):899-904.*
- *Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): update and reflections. Neurol Clin. 2009;27(4):1063-1074.*
- *Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWSS syndrome: relationship with sigma and delta activities. Epilepsy Res. 2001;44(2-3):119-128.*
- *Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: an EAN, ESRS and ILAE Europe consensus review. Eur J Neurol. 2021;28(1):15-32.*
- *Nzwalo H, Menezes Cordeiro I, Santos AC, Peralta R, Paiva T, Bentes C. 24-hour rhythmicity of seizures in refractory focal epilepsy. Epilepsy Behav. 2016;55:75-78.*
- *Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, Bassetti MA, Gigli GL. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. Clin Neurophysiol. 2000;111(Suppl 2):S141-145.*
- *Ozturk I, Aslan K, Bozdemir H, Foldvary-Schaefer N. Frequency of restless legs syndrome in adults with epilepsy in Turkey. Epilepsy Behav. 2016;57:192-195.*
- *Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med Rev. 2006;10(4):267-285.*

- *Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. Epilepsy Behav. 2004;5(1):44-49.*
- *Pedley TA, Guilleminault C. Episodic nocturnal wanderings responsive to anticonvulsant drug therapy. Ann Neurol. 1977;2(1):30-35.*
- *Phabphal K, Koonalintip P, Sithinamsuwan P, et al. Obstructive sleep apnea and sudden unexpected death in epilepsy in unselected patients with epilepsy: are they associated? Sleep Breath. 2021; (Epub ahead of print).*
- *Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. Seizure. 2008;17(7):588-594.*
- *Planas-Ballve A, Grau-Lopez L, Jimenez M, Ciurans J, Fumanal A, Becerra JL. Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. Neurologia. 2020;S0213-4853(19):30139-30142.*
- *Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. Brain. 1999;122:1017-1031.*
- *Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. Neurology. 1991;41:290-297.*
- *Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. Neurology. 2000;54(Suppl 1):S16-24.*
- *Salinsky MC, Oken BS, Binder LM. Assessment of drowsiness in epilepsy patients receiving chronic antiepileptic drug therapy. Epilepsia. 1996;37(2):181-187.*
- *Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58:512-521.*
- *Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. Clin Neurophysiol. 2000;111(Suppl 2):S9-S18.*
- *Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. J Clin Neurophysiol. 1996;13(1):32-50.*
- *St. Louis EK, Cascino GD. Diagnosis of epilepsy and related episodic disorders. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(1):15-37.*
- *Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, Engel JJ. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. Ann Neurol. 2004;56(1):108-115.*
- *Sonka K, Juklickova M, Pretl M, Dostalova S, Horinek D, Nevsimalova S. Seizures in sleep apnea patients: occurrence and time distribution. Sb Lek. 2000;101(3):229-232.*
- *Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NI, Yacubian EM. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:383-388.*
- *Tezer FI, Remi J, Erbil N, Noachtar S, Saygi S. A reduction of sleep spindles heralds seizures in focal epilepsy. Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2207-2211.*
- *Thomas RH, King WH, Johnston JA, Smith PE. Awake seizures after pure sleeprelated epilepsy: a systematic review and implications for driving law. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:130-135.*
- *Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016;86:1834-1842.*
- *Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. Epilepsy Res. 1991;2:73-81.*
- *van Golde EG, Gutter T, de Weerd AW. Sleep disturbances in people with epilepsy; prevalence, impact and treatment. Sleep Med Rev. 2011;15(6):357-368.*
- *Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, et al. Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Neurology. 2019;15-92(3):e171-e182.*
- *Wang Y, Zhang M, Li R, Qu W, Huang Z. The Mutual Interaction Between Sleep and Epilepsy on the Neurobiological Basis and Therapy. Curr Neuropharmacol. 2018;16(1):5-16.*
- *Wenker IC, Teran FA, Wengert ER, et al. Postictal Death Is Associated with Tonic Phase Apnea in a Mouse Model of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. Ann Neurol. 2021; (Epub ahead of print).*
- *Xu X, Brandenburg NA, McDermott AM, Bazil CW. Sleep disturbances reported by refractory partial-onset epilepsy patients receiving polytherapy. Epilepsia. 2006;47(7):1176-1183.*
- *Yildiz FG, Tezer FI, Saygi S. Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: A questionnaire study in video-EEG monitoring unit. Epilepsy Behav. 2015;48:1-3.*

BÖLÜM 34
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0034

Nörodejeneratif Hastalıklar ve Uyku

Dr. Öğr. Üyesi Nevra Öksüz, Prof. Dr. Okan Doğu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar sinir sisteminde nöronal kayıp ve nöronlarda anormal proteinlerin birikmesi (fosforile alfa sinüklein, tau, amiloid beta ve ataksinler gibi) ile karakterize, sinsi başlayan, ilerleyici ve ciddi özürlülüğe yol açan hastalıklardır. Parkinson hastalığı (PH), Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığı (AH) başta olmak üzere multisistem atrofi (MSA), spinoserebellar ataksiler (spinocerebellar ataxias, SCA), ilerleyici supranükleer felç (progresive supranuclear palsy, PSP), Huntington hastalığı (HH) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardır. Çoğunun etiyolojisi belirsiz olmakla birlikte, bazıları idiopatik, bazıları sporadik, bazıları ise kalıtımsal (herediter) olarak ortaya çıkmaktadır. Biyokimyasal düzeyde nörodejeneratif hastalıklar taupatiler, alfa-sinükleopatiler ve diğer hastalıklar olarak da sınıflandırılabilir. (Musiek ve ark., 2015). Bu hastalıklarda kognitif etkilenme, parkinsonizm, güçsüzlük, otonom tutulum, okülomotor anormallikler, kore, bulber tutulum ve ataksi gibi yürüyüş bozuklukları görülmektedir. Ek olarak uyku bozuklukları, bu hastalıklarda sık karşımıza çıkan problemlerden biridir ve uzun zamandır nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Iranzo, 2016; Bhatt ve ark., 2005).

Uyku hayatımızın önemli bir bölümünü oluşturmasına rağmen halen biyolojik fonksiyonları ve biyokimyasal etkileri yeterince anlaşılamamıştır. Etkili ve verimli uyku birçok sistem, özellikle de beyin için kritik öneme sahiptir ve beynin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için birçok işlev yerine getirmektedir.

Uyku bozuklukları, nörodejeneratif hastalıkların seyri sırasında, bazen de hastalığın ilk semptomu olarak karşımıza çıkabilmekte ve nörodejeneratif sürecin seyrini kötüleştirmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri de olabilmektedir (Bhatt ve ark., 2005; Yakovleva ve ark., 2019). Nörodejeneratif hastalıklarda görülen başlıca uyku bozuklukları; insomni (uykuya dalmakta güçlük, uyku bölünmesi ve erken uyanma ile karakterize), uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (obstrüktif uyku apne sendromu, noktürnal stridor gibi), parasomni (hızlı göz hareketleri [rapid eye movement, REM] uykusu davranış bozukluğu), periyodik ekstremite hareket bozukluğu, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH) ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarıdır. Bu bozukluklar, yorgunluk, sinirlilik, sabah başağrıları, bozulmuş motor ve bilişsel beceriler, depresyon, gündüz aşırı uykululuk hali gibi semptomlara neden olabilmektedir (Bhatt ve ark., 2005). Tanıda bazen tek başına anamnez yeterli olabilirken, polisomnografi (PSG) ve çoklu uyku latans testi uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde en önemli iki laboratuvar testidir (Bhatt ve ark., 2005).

Uyku bozuklukları, bazen prodromal evrede, kardinal semptomlar belirmeden yıllar önce ortaya çıkabileceğinden tanımlanması ve uyku konusunda uzmanlaşmış olanların bu konudaki farkındalığı önemlidir. Uyku bozukluklarının zamanında tanımlanabilmesi, hastalığın yönetimi, doğru danışmanlık ve tedavi için imkân sağlamaktadır. Bu da hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Uyku bozukluklarının yönetimi karmaşıktır ve temelde uyku bozukluğunun doğasına göre tedavi düzenlenmektedir. Bu bölümde sıklıkla karşımıza çıkan nörodejeneratif hastalıklara eşlik eden uyku bozuklukları, klinik özellikleri, polisomnografi bulguları ve yönetimi anlatılacaktır.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku paternleri yaşam boyunca değişkenlik gösterir. Genel nüfusta uyku bozuklukları yaşlılarda daha yüksek oranda görülür. Yaklaşık %50'sinde uykusuzluk, bölünmüş uyku, uykuya dalmakta güçlük ve sık uyanma görülmektedir (Neikrung ve ark., 2010). AH'de yaşlı erişkinlere benzer uyku bozuklukları görülmekte ve benzer özellikler sergilemektedir ancak AH'de semptomlar daha yoğun olmaktadır (Sterniczuk ve ark., 2013).

Uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritimdeki bozukluklar AH'nin sık görülen semptomlarıdır ve genellikle nörodejeneratif sürecin geç sonuçları olarak düşünülmektedir. Ancak son kanıtlar, uyku-uyanıklık ve sirkadiyen ritimde bozulmanın sıklıkla hastalığın erken evrelerinde ortaya çıktığını, bilişsel belirtilerden bile önce olabildiğini göstermiştir. Alzheimer hastaları genellikle bozulmuş gece-gündüz aktivite paternleri ile bölünmüş ve yanlış zamanlanmış uyku paternleri sergilemektedir. Gündüz sık uyuklama, gece uykuya dalmada güçlük, noktürnal uyku bölünmesi, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ve erken uyanma AH'de en sık görülen uyku problemleridir. Ayrıca birçok vakada akşam ya da gece olması ile beliren ajitasyon, konfüzyon, sinirlilik gibi semptomların olduğu gün batımı sendromu görülmektedir (Musiek ve ark., 2015; Peter-Derex ve ark., 2015).

AH ve uyku arasındaki ilişki iki yönlüdür. AH patolojisinde temelde sorumlu iki molekül vardır, bunlar amiloid beta (Ab) ve tau'dur ve her ikisi de beyin omurilik sıvısında (BOS) artar. Yapılan çalışmalar, kognitif açıdan normal olan, hızlı göz hareketleri olmayan (non-REM, NREM) uyku bozukluğu olan bireylerde BOS'da Ab seviyelerinin arttığını göstermiştir ki bu da amiloid plaklarının oluşumuna neden olmaktadır. Amiloid plakların birikimi ise yavaş uyku sırasında olan asetilkolin ilişkili salınımı bozmaktadır. Bu bulgular uyku bozukluklarının, beyinde bazı biyokimyasal süreçleri etkilediğini ve AH'nin nöropatolojisine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde Ab seviyeleri yüksek olan normal sağlıklı bireylerde uyku etkinliğinin azaldığı ve uykuda bölünmenin arttığı gösterilmiştir (Hennawy ve ark., 2019). Lokus seruleusta nörofibriler yumak (NFY) oluşumu da erken AH'de uyku ile ilişkili bulunmuştur. NFY'nin bu bölgeden beynin uykuyu düzenleyen diğer bölgelerine yayılımı uyku-uyanıklık siklusunu bozmakta ve nörodejenerasyona katkıda bulunmaktadır. Ön hipotalamus bu bölgelerden biridir ve burada nöronlarda etkilenme olması uyku bölünmesinde artışa yol açmaktadır (Lim ve ark., 2013). Ön hipotalamus ve suprakiazmatik çekirdek aynı zamanda sirkadiyen ritmin ana düzenleyicilerdir. Sirkadiyen ritimdeki anormallikler AH patolojisinin gelişimi ve ilerlemesinde etkilidir. Amiloid b seviyeleri uyku-uyanıklık siklusu ile yakından ilişkilidir. Uyku deprivasyonu uygulanan sağlıklı bireylerde BOS'da Ab seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Uyku ve Ab seviyeleri arasındaki bu ilişkinin bir açıklaması, nöronal aktivitenin Ab üretimini etkiliyor olmasıdır. NREM uykusunun bir bileşeni olan yavaş dalga aktivitesi nöronal aktivitenin azaldığı bir fazdır. Uykunun özellikle bu fazının bozulması Ab seviyelerini arttırmaktadır. Buradan yola çıkarak uykunun aslında nöronal aktivitenin azaldığı bir faz sağlayarak Ab seviyelerini

düzenlediği öne sürülmüştür ve bu teori AH için risk olan artmış Ab üretiminin nöronal aktiviteyle ilişkisini ortaya koymaktadır (Ju ve ark., 2017).

Görüldüğü üzere uyku-uyanıklık döngüsü birçok mekanizma ile vücuttaki patojenik amiloid beta seviyeleri üzerinde etkilidir. Çalışmalar, AH patolojisi ile uyku arasındaki ilişkiyi göstermiş ve AH'nin tipik özelliği olan amiloid beta birikiminde artışın kısa uyku süresi ve zayıf uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak bu durum kognisyonu negatif olarak etkilemekte ve kognitif yetmezlikte hızlı ilerlemeye neden olmaktadır (Spira ve ark., 2013; Lim ve ark., 2013). Kognitif yetmezliğin tek başına kalitesiz bir uykunun sonucu olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (McKinnon ve ark., 2014).

Polisomnografi bu hastalıkların tanısında kullanılan en güçlü araçtır. AH'de görülebilen PSG bulguları; total uyku sürelerinde ve etkinliğinde azalma, uyku latansında uzama, derin uyku ve REM uyku süresinde azalma, yüzeysel uykuda artıştır. REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) bu hastalarda nadirdir. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı öne çıkan bozukluklardan biri değildir ancak tanısı hastaların anamnezine dayandığından ve hastalar kendini yeteri kadar iyi ifade edemediğinden sıklığı aslında beklenenden az gibi görünüyor olabilir (Peter-Derex ve ark., 2015). AH'de görülen başlıca uyku bozuklukları insomni ve obstrüktif uyku apne sendromudur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

AH'de görülen en sık uyku bozukluklardan biri obstrüktif uyku apne sendromudur. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB) alt tiplerinden biridir ve demans hastalarının yaklaşık %50-80'inde bildirilmektedir. AH'de ise bu oran %40 ile %70 arasında değişmektedir (Bombois ve ark., 2010; Peter-Derex ve ark., 2015). Çalışmalarda OUAS, demanslı hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuş ve kognisyon üzerine negatif etkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde apneden dolayı hipoksemisi olan yaşlı nüfusta dikkat testlerinde azalma bildirilmiştir. AH'de apolipoprotein E epsilon 4 (APOE-e4) alel taşıyıcıları, kognitif yetmezlik gelişimi ve USB açısından daha yüksek riske sahip gibi görünmektedir. AH-USB ve APOE-e4 alel taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi destekleyecek daha fazla çalışma yapılması belki USB'nin AH için düzenlenebilir risk faktörü olmasını sağlayacaktır (Nikodemova ve ark., 2013).

Özgün olarak OUAS'ı tedavi etmek için farenksi hedef alarak havayolu pasajını korumayı amaçlayan cerrahi tedaviler ve cihazlar mevcuttur ancak en az invaziv tedavi seçeneği olan sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi genellikle ilk seçenektir. AH'de düzenli CPAP kullanımı daha az bilişsel bozulma, gün içi uykululuk halinde azalma ile sonuçlanmış ve hastaların depresif semptomlarında stabilizasyon ile öznel uyku kalitesinde artışı sağlamıştır. CPAP kullanan grupta, CPAP kullanmayan gruba göre kognisyonda azalmanın daha düşük olduğu görülmüştür (Hennawy ve ark., 2019).

İnsomni

İnsomni, en az bir ay süre ile uykuya dalmakta güçlük, uykunun sürdürülmesinde güçlük, erken uyanma veya dinlendirici olmayan uyku olması şeklinde tanımlanır ve AH'de sık görülen bir uyku problemidir. AH'nin yaklaşık %25-30'unda görülür ve bakım verenin kurumsal bir bakım merkezi aramasının en büyük nedenlerinden biridir. İnsomni varlığı demek daha çok gece gezmesi, daha yüksek yaralanma riski ve bakım verenin kendisinde de gece uykusunun sık bölünmesi demektir (Dauvilliers, 2007; Ju ve ark., 2017).

AH'de insomni ve ilişkili semptomların tedavisi için farmakolojik olan ve olmayan yaklaşımlar araştırılmaya devam etmektedir. Meta-analizler sonucu önerilen ilk seçenek yan etki riskini azaltması bakımından farmakolojik olmayan yaklaşımlardır. Bilişsel davranışçı terapiler, uyku hijyeni uygulamaları, günlük yürüyüş ve ışık tedavisi başlıca farmakolojik olmayan yaklaşımlardır. Uyku hijyenini sağlamak için hafta boyunca belirli bir uyuma-uyanma saati belirlemek, yatmaya yakın sıvı alımında kısıtlamak, özellikle akşamları kafein, sigara ve alkolden uzak durmak, gün içi 30 dakikadan uzun şekerleme yapmamak, yatma vakti ışığı ortamda azaltmak ve sessiz bir ortam sağlamak gibi önlemler gereklidir (Schroeck ve ark., 2016). Bazı çalışmalar, bu uygulamalardan sonra Alzheimer hastalarında uyku şikâyetlerinin azaldığını bildirmiştir. Özellikle ışık tedavisinin AH olanlarda uyku süresini ve kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (McCurry ve ark., 2005). Farmakolojik seçenekler AH'de kısıtlıdır. Genel nüfusta insomni tedavisi için kullanılabilecek olan birçok ilaç olası yan etkiler nedeni ile bu hastalarda uygun değildir. Örneğin benzodiazepinler kognisyonu bozabilir, hipotansiyon yapabilir, düşme ve baş dönmesi gibi şikâyetleri arttırabilir. Birçok klinisyen benzodiazepinlerin geriatrik nüfusta uzun süre kullanımını önermemektedir (Suzuki ve Miyamoto, 2017). Zolpidem, zopiklon, zaleplon gibi benzodiazepin olmayan ve z-ilaçlar olarak bilinen hipnotikler, her ne kadar benzodiazepinlere göre daha güvenli olarak algılansa da, aynı reseptör üzerinden etki göstermekte ve yaşlılarda benzer riskler taşımaktadır. Bu ilaçların yaşlılarda daha yüksek kırıklar ve düşmelerle ilişki olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (Drover, 2004).

Demans nüfusunda, sistematik derleme ve meta-analizlerden elde edilen veriler doğrultusunda uyku problemleri için düşük doz trazodon, uyku süresini uzatmak için ise melatonin önerilmektedir. Melatonin reseptör agonisti olan ramelteonun yine AH'de davranışsal semptomlarda ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğunda iyileştirici etkisi bulunmaktadır (Hennawy ve ark., 2019). Bu alanda da çalışmalar kısıtlı olup, demans hastalarında insomni tedavisinde kullanılacak olan ajanların güvenirlilik ve etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

AH'de uyku bozuklukları hem hastalar hem de bakım veren için ciddi hastalıklara yol açmaktadır. Birçok vakada sorun eşlik eden insomni, USB veya OUAS'dan kaynaklanmaktadır. Muhtemel hastalık sürecinden çok daha erken ortaya çıkabilmesinden dolayı uyku bozukluklarının erken tanınıp tedavi edilmesi, altta yatan patolojinin gelişimini önleyebilmesi ve AH demansını öteleyebilmesi açısından önemlidir (Musiek ve ark., 2015). Devam eden çalışmalar uyku ile ilişkili semptomlara çözüm bularak AH'de gün içi fonksiyonelliğin iyileşmesine ve bilişsel aktivitelerin gelişimine katkıda bulunabilir. Mevcut çalışmalar her ne kadar altta yatan mekanizmalara ışık tutsa da bunlar daha çok hastaların öznel yakınmalarına dayanmaktadır. Biyolojik belirteçler ile fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nesnel metotlar kullanılarak yapılacak olan yeni çalışmalar, özellikle dikkat ve iletişim bozuklukları başta olmak üzere daha fazla nesnel veri elde edilmesini sağlayacaktır. Bu da hastalığın gelişimi hakkında daha iyi bir öngörü sağlarken optimal tedaviyi de mümkün kılacaktır. AH, tek başına sosyal servislerde ve sağlık sisteminde ciddi maliyet yaratmaktadır. Ek olarak uyku bozukluklarının bu duruma katkısı ise net bilinmemektedir. Demans hasta sayısının 2030 yılında yaklaşık 65,7 milyon olacağı ve bunların %60 ile %80'inin AH olacağı düşünülecek olursa maliyetin önümüzdeki yıllarda artan oranda devam edeceği ve uyku bozukluklarının da kısmen buna katkıda bulunacağı söylenebilir. Bu açıdan da uyku bozuklukları ve AH hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Prince ve ark., 2013; Hennawy ve ark., 2019).

PARKİNSON HASTALIĞINDA UYKU BOZUKLUKLARI

Parkinson hastalığı (PH), 60 yaş üstünde %1'den fazla görülen en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Patolojik özelliği, intranöronal a-sinüklein inklüzyonları olan Lewy cisimcikleridir. Lewy cisimcikleri ilk olarak alt beyin sapında görülür ve daha sonra substansiya nigra ve diğer bölgelere yayılır. Parkinson hastalığında motor semptomların yanı sıra demans, depresyon ve uyku bozuklukları gibi çeşitli motor olmayan semptomlar görülmektedir. Uyku bozuklukları Parkinson hastalarının çoğunda görülmekle birlikte en sık görülen uyku bozuklukları insomni, HBS/WEH ve periyodik bacak hareketleri, RDB ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarıdır. Noktüri, gündüz aşırı uykululuk hali ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları da diğer eşlik eden uyku bozukluklarıdır. Aynı uyku bozuklukları diğer sinükleopatiler olan MSA ve LCD'de de yüksek oranda görülmektedir (Raman, 2018; Chahine ve ark., 2017). PH'de uyku bozukluklarının birçok nedeni vardır. PH'de görülen motor ve motor olmayan semptomların yanında PH'de kullanılan ajanlar da uyku bozukluklarına neden olmaktadır. Ayrıca altta yatan nörodejeneratif süreç; pedinkülopontin çekirdek, lokus seruleus ve rafe çekirdeği gibi yapıların tutulumu da REM uykusu ve yavaş derin uykunun etkilenmesinde rol oynayabilmektedir (Raman, 2018).

İnsomni

PH gibi sinükleopatilerde hastalar sıklıkla insomniden şikâyet ederler ancak burada görülen insomnide uykuya dalmakta güçlükten ziyade, uykunun sürdürülmesinde problem vardır. PH'de uyku bozuklukları yaklaşık %60 oranında görülürken, insomni %37 ile en sık bildirilen uyku bozukluğudur (Barone ve ark., 2009). PH'de insomni, kramplar, katılık, tremor, distoni, yatakta dönmede güçlük gibi motor semptomlardan, noktüri gibi otonom semptomlardan, depresyon, anksiyete, noktürnal halüsinasyonlar ve psikotik bozukluklar gibi psikiyatrik semptomlardan ya da tedavide kullanılan ilaçlardan kaynaklanabilmektedir. HBS/WEH, obstrüktif uyku apne sendromu ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları da yine PH'de insomni nedenidir (Chahine ve ark., 2017). İnsomnisi olan hastalarda yorgunluk, duygu durum değişiklikleri, dikkat kaybı, motor becerilerde kayıp, fonksiyonellikte azalma görülebilmektedir. Tanıda iyi bir anamnez genellikle yeterli olmakla birlikte, insomninin HBS/WEH, OUAS veya parasomnilere ikincil olduğu düşünülüyorsa PSG uygulanmalıdır. PH'de PSG'de insomninin klasik bulguları olan, uyku latansında uzama, bölünmüş uyku ile derin yavaş uyku ve REM uyku sürelerinde azalma ve varsa diğer uyku bozuklukları saptanabilmektedir. Tedavi için öncelikle altta yatan nedenin belirlenmesi gerekmektedir. Hastalar motor semptomlara bağlı uykuyu sürdüremiyorsa, kısa/uzun etkili karbidopa/levodopa, dopamin agonistleri ve transdermal dopamin (rotigotin) denenebilir (Pierantozzi ve ark., 2016). Bazen dopaminin kendisi de insomniye neden olabilir ve dozun azaltılması veya zamanlamanın değişmesi uykuda düzelme sağlayabilir (Raman, 2018). Uykuyu sürdürmekte güçlük ve erken uyanma ile karakterize insomnilerde neden faz kayması (erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu veya gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu) gibi sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları olabilir. Doğru tanı için ayrıntılı anamnez alınması ve uyku saatlerinin doğru belirlenebilmesi için uyku günlüğü tutulması bu bozukluklarda önemlidir. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu hastaları akşam uyanık kalmakta güçlük çekerler. Bu hastalarda akşam parlak ışık tedavisi işe yaramaktadır. Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda ise uzamış uyku latansı ve sabah uyanmakta güçlük söz konusudur. Bu hastalarda ise sabah uygulanan parlak ışık tedavisi ile gece yatmadan önce verilen melatonin işe yaramaktadır. Hipnotik ilaçlar bu hasta grubunda düşmeler, denge bozukluğu ve kognitif bozulmaya yol açabileceğinden çok dikkatli kullanılmalıdır ve yarar/zarar oranı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Eszopiklon bu grupta kabul edilebilir risk ve izlem gerektirmemesi nedeniyle daha güvenilirdir. Sodyum oksibatın da etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sedasyon yapan antidepresanlar yine bu hasta grubunda kullanılabilir ancak altta yatan periyodik bacak hareketleri (PBH) veya HBS/WEH'i kötüleştirebilmektedir. Buna rağmen nortriptilin, paroksetin ve venlafaksin gibi antidepresanların depresyonu tedavi ederek PH grubunda insomnide yarar sağladığı gösterilmiştir. PH'de, altta yatan anksiyete, panik atak ve noktürnal halüsinasyonlar gibi psikiyatrik bozuklukları tedavi ederek, insomnide düzelme bildiren kanıtlar sınırlı olsa da, bu semptomları hedef alan çalışmalar dikkate almaya ve araştırmaya değerdir. Genel nüfusta bilişsel davranışçı terapiler ve uyku hijyeni sağlanması insomni tedavisinde ilk seçenektir ancak PH ve insomni için yapılmış bu alanda yeterli çalışma bulunmamaktadır (Chahine ve ark., 2017).

Hipersomnolans

Gündüz aşırı uykululuk hali (GAU) PH'de sık görülen kompleks bir fenomendir. GAU, sürekli ve kalıcı hipersomnolans veya ani uyku atakları şeklinde görülebilmektedir. PH'de prevalansı %16 ile 74 arasında değişmekte ve hastalık süresi arttıkça sıklığı artmaktadır (Iranzo, 2016). Dopaminerjik tedavi ve PH'nin kendi patolojisi buna neden olabilmektedir. Beyinde uyanıklık ile ilgili bölgelerin (rafe çekirdeği, hipokretin nöronları gibi) tutulması hipersomnolansta etkiliyken, aksine bazı çalışmalar hipersomnolansın PH gelişiminde risk faktörü olduğunu öne sürmektedir (Abbott ve ark., 2005). PH'de GAU, sağlıklı erişkinler ile kıyaslandığında daha çok uyku atakları ve ani uykuya dalma şeklinde görülmekle beraber araba sürme, çalışma gibi günlük aktiviteler sırasında oldukça tehlikeli olabilmektedir. PH ve MSA'da hipotalamustaki hipokretin nöronlarında hasar olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu da bu hastalarda narkolepsiye benzer duruma neden olmaktadır (Wienecke ve ark., 2012).

PH'de hipersomnolansın en yaygın nedenleri obstrüktif uyku apne sendromu, ilaç yan etkisi, hipokretin nöronlarının kaybı, yetersiz uyku, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu ve RDB'dir. Bu nedenlerin ayrıntılı sorgulanması ve iyi bir anamnez alınması hipersomnolansa yaklaşımda ilk basamaktır. Sorun saptandığında ise uyanıklığı sağlayacak ajan ile tedavi düşünülmelidir. Genel nüfusta narkolepsi ve hipersomnolans için kullanılan ajanlar PH için de geçerlidir. Bunlar kafein, metilfenidat, sodyum oksibat ve modafinildir. Bu ajanlar ile PH'de iyileşme görülmüştür ancak tedaviye başlanırken eşlik eden kardiyak veya psikiyatrik patolojiler göz önünde bulundurulmalı, hipertansiyon, konfüzyon, ajitasyon gibi yan etkiler dikkatle izlenmelidir (Raman, 2018).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Santral veya obstrüktif uyku apne sendromunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PH'de daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcutsa da aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda OUAS, PH grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumun, bu yaş grubunda vücut kitle indeksinin düşük olmasıyla ilişkili olabileceği, ayrıca yaşlanma ile üst hava boşluğunun daralmasının bir yansıması olabileceği düşünülmüştür. PSG eşlik eden PBH ve HBS/WEH gibi uyku bozukluklarını saptaması bakımından bu hasta grubunda en değerli tanı yöntemidir. CPAP ile tedavi edilen hastaların nesnel ölçümlerinde, uyku yapısında ve gün içi uykululuk halinde iyileşme gösterilmiştir. Genel nüfusta olduğu gibi CPAP kullanımı tipik olarak etkilidir ancak bu hastalarda cihaza uyum sorunu olmaktadır (Iranzo, 2016; Trotti ve Bliwise, 2010; Neikrung ve ark., 2014).

Parasomniler

Parkinson hastaları uyku sırasında olan anormal hareketlerden sıklıkla şikâyet ederler. Bunlar, uyku miyoklonusu, PBH, tremor, distoni veya parasomnilerden kaynaklanabilir. RDB, PH'de en sık görülen parasomnidir ve %60'a varan oranda görülmektedir. MSA ve LCD'de ise daha sık görülmektedir (%75 veya daha fazla). RDB, REM uykusu sırasında ortaya çıkan tekrarlayan konuşma, bağırma, gülme, kahkaha atma ve kompleks motor davranışlarla karakterizedir. Motor hareketler uyku partnerinin yaralanmasına yol açabilecek çarpma, vurma, tekme atma veya daha kuvvetli hareketleri içermektedir. Tipik olarak hastalar hareket etmemekte, neredeyse tüm motor aktivite yatağın içinde veya yanında olmaktadır. Gözler kapalıdır, hasta çevre ile iletişime geçmez ve o anda uyanırsa bilinç düzeyi normale döner ve motor aktivite ile ilgili rüya içeriğini hatırlayabilir (Palma ve ark., 2015). RDB olan hastalarda daha fazla düşme, otonom tutulum ve kognitif etkilenme görülmektedir.

İdiopatik RDB olan hastaların takip edildiği çalışmalarda, yüksek oranda PH ve diğer sinükleopatilere dönüşüm izlenmiştir. Öyle ki bu oran, 5 yılda %45, 10 yılda %76 ve 14 yılda %90'lara ulaşmaktadır. Bu nedenle RDB saptandığında hastalar nörodejeneratif hastalık gelişimi konusunda bilgilendirilmeli ve erken sinükleopati belirtileri açısından takip edilmelidir. Nörodejeneratif hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşıyan bu hastalar belki ileride nöroprotektif tedavi açısından ideal adaylar olacaktır (Iranzo ve ark., 2014).

RDB tanısı klinik öykünün yanında atonisiz REM uykusunu gösteren PSG ile konur. PSG aynı zamanda REM uykusu sırasında görülebilecek diğer anormal hareketleri ayırt ettirir. Tedavide öncelik hasta ve hasta yakınının uyku sırasında güvenliğini sağlamaktır. Bunun için yatak odasındaki keskin nesnelerin ortadan kaldırılması ve yatak etrafının yaralanmayı önleyecek şekilde çevrilmesi önemlidir. Yatak partnerinin ayrı yatakta yatmaması da önerilebilir. Hastayı ilaçlar ve uyku deprivasyonu gibi olası tetikleyiciler konusunda eğitmek gereklidir. Farmakolojik tedavide iki temel ajan vardır, bunlar melatonin ve klonazepamdır. Klonazepam, RDB tedavisinde etkinliği gösterilen ilk ilaçtır ve RDB'de motor aktivitelerin iyileşmesinde etkilidir, ancak olası kognitif yan etkiler, uyku hali ve düşme riskinde artış yapabilmesi açısından dikkatli olmayı gerektirir. Yüksek dozlarda melatonin, daha az yan etki potansiyeline sahip olmakla birlikte, RDB semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Dirençli vakalarda melatonin ve klonazepam kombinasyonu kullanılabilmektedir. Rivastigmin, dopamin agonistleri, desipramin, klozapin ve karbamazepinin olası etkinliğini gösteren, vaka serilerine dayanan çalışmalar bulunmaktadır (Aurora ve ark., 2010).

Huzursuz Bacaklar Sendromu/Willis-Ekbom Hastalığı ve Periyodik Bacak Hareketleri

HBS/WEH, özellikle gece hareketsizlik dönemlerinde başlayan ve hareketle tamamen veya kısmen azalan, hoş olmayan duyumların neden olduğu bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize sensorimotor bir bozukluktur. HBS/WEH, PH'de %15 ile %20 oranında görülmektedir. PH'de HBS/WEH'in doğru tanımlanması ve bu hasta grubunda kramplar ve artrit gibi diğer nedenlerden ayrımının yapılması önemlidir (Raman, 2018).

İdiopatik HBS/WEH'in dopaminerjik tedaviye yanıt vermesi, olası PH-HBS/WEH arası ilişkiyi düşündürmektedir ancak bu ilişki halen tartışmalıdır. İdiopatik HBS/WEH hastalarında PH'ye yatkınlığı değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bir çalışmada ayda 15 defadan fazla HBS/WEH semptomları olan erkek hastaların PH için yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (Wong ve ark., 2014). Buna karşılık uyku kliniklerinde idiopatik HBS/WEH ile takip edilen hastaların PH'ye ilerlediği gösterilememiştir ve idiopatik HBS/WEH olan hastalarda ölüm sonrası yapılan otopsilerde PH patolojisi gösterilememiştir (Walters ve ark., 2003). HBS/WEH prevalansı tedavi edilmemiş PH ile kontrol katılımcılar arasında benzerlik göstermektedir. Dopaminerjik tedavi alan Parkinson hastalarında HBS/WEH varlığı değerlendirildiğinde, kanıtlar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Dopaminerjik tedavi HBS/WEH'i maskeleyebileceğinden bu çalışmalar metodolojik açıdan sorunludur (Lang ve ark., 1987). Eşlik eden HBS/WEH olan Parkinson hastalarının çoğunda parkinsonizm HBS/WEH'den çok önce başlamaktadır. PH'de sıkça görülen ve rahatsızlık hissi veren katılık, ağrı, hissizlik, kramp gibi durumlar nedeniyle, HBS/WEH'in PH'deki prevalansı olduğundan fazla görünüyor olabilir (Rijsman ve ark., 2014). PH'de HBS/WEH tedavisi, idiopatik HBS/WEH tedavisi ile aynıdır. Öncelikle serum ferritin değeri bakılmalı ve ferritin değeri 75'in altında ise demir replasmanı yapılmalıdır. Ferritinin yeterli düzeyde olduğu durumlarda ise dopamin agonistleri, gabapentin, pregabalin ve opioidler verilebilir.

PBH, 0,5 ile 5 sn süren, 5 sn'den fazla 90 sn'den az aralıklarla tekrar eden, sterotipik bacak hareketleridir. PBH'nin, santral dopaminerjik fonksiyonun bozulması sonucu olduğu düşünülmektedir, çünkü PBH'nin dopaminerjik ilaçların kullanımı ile sıklığı azalmaktadır. PBH'nin, bilateral subtalamik uyarımdan sonra arttığı gösterilmiştir ve bu durum operasyondan sonra hastanın dopaminerjik tedavisinin azaltılması ile ilişkilendirilmiştir (Iranzo ve ark., 2002). Çoğu çalışma, PBH'nin PH'de ortaya çıktığını göstermiştir ancak bunlar kontrol grubundan daha sık bulunmamıştır. PH'nin çoğunun PBH'den haberi olmamaktadır, bu nedenle PH'de görülen uykusuzluk ve gündüz aşırı uykululuk halinden sorumlu ana faktörlerden biri olarak düşünülmemektedir (Peeraully ve ark., 2012).

LEWY CİSİMCİKLİ DEMANSTA UYKU BOZUKLUKLARI

Lewy cisimcikli demans, AH'den sonra demansın en sık nedenidir ve demans, parkinsonizm, dalgalanmalar ve görsel halüsinasyonlarla karakterizedir. Nöropatolojisinde, beyin sapı, limbik sistem ve kortikal alanlarda Lewy cisimcikleri mevcuttur. Uyku bozuklukları, LCD'de AH'den daha sıktır ve hastaların yaklaşık %80'inde gözlenir. İnsomni, erken uyanma ile karakterizesirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, gündüz aşırı uykululuk hali, sık şekerleme, noktürnal halüsinasyonlar ve NREM uyku evrelerinden kaynaklanan noktürnal konfüzyonel uyanma bu hastalarda sıktır. OUAS, PBH ve HBS/WEH ise genel nüfusla benzer sıklıktadır. RDB, hastaların yaklaşık %80'inde görülmekte ve yaklaşık %70'inde demans başlangıcından önce ortaya çıkmaktadır. Demansı olan bir hastada RDB'nin saptanması daha çok LCD'ye işaret eder çünkü bu parasomni AH, frontotemporal demans (FTD) ve PSP'de nadir görülmektedir. LCD'nin güncel tanı kriterleri RDB'yi destekleyici kriter olarak kabul etmektedir. RDB, LCD hastalarında daha çok erkeklerde görülür. LCD'de konfüzyonel uyanmalar ve noktürnal görsel halüsinasyonları, RDB'den sadece anamnez ile ayırt etmek zordur. İleri evre demansı olan hastalarda, uykuyu düzenleyen yapıların nörodejenerasyonu nedeni ile PSG'de de bulgular belirsiz olabilmektedir (Abbott ve Videnovic, 2014; Iranzo, 2016).

MULTİSİSTEM ATROFİDE UYKU BOZUKLUKLARI

MSA, patolojisinde a-sinüklein pozitif sitoplazmik inklüzyonların yer aldığı, parkinsonizm, serebellar sendrom ve otonom yetmezlik ile karakterize bir hastalıktır. Yaklaşık %70'inde uyku problemleri bildirilmektedir. Uyku başlangıcında görülen insomni ve bölünmüş uyku hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Üriner inkontinans, anksiyete, depresyon, parkinsonizme bağlı yatakta dönmede güçlük ve birçok ilaç kullanımı bölünmüş uykuya neden olmaktadır. Gündüz aşırı uykululuk hali hastaların %28'inde görülürken çoğunda önemli bir şikâyet değildir ve bazı hastalarda

levodopa alımından sonra ortaya çıkmaktadır. HBS/WEH ve PBH'nin, benzer yaş grubundaki bireylerden farklı olup olmadığı henüz net değildir. RDB, MSA hastalarının yaklaşık %80 ile %100'ünde görülmektedir. Öyle ki, eğer bir hastada MSA düşünülüyor ve RDB bulunmuyorsa tanı gözden geçirilmelidir. RDB şu an MSA için kırmızı bayrak olarak kabul edilmektedir ve hastaların yaklaşık yarısında hastalığın kardinal semptomlarından önce ortaya çıkmaktadır. Ancak idiopatik RDB olan hastalar ile yapılan çalışmalarda, az sayıda vakaya MSA tanısı konmuştur. PH ve LCD tanısı ise daha sık konmuştur. Bu durum muhtemelen PH ve LCD'nin genel nüfusta çok daha yaygın olmasından kaynaklanmaktadır.

MSA'da santral veya periferik kökenli uyku bozuklukları görülmektedir. Santral uyku bozuklukları bulbar solunum merkezlerinin dejenerasyonuna bağlı anormal hipoksik ventilasyon, Cheyne-Stokes solunumu, düzensiz solunum ve santral apne olarak karşımıza çıkabilmektedir. Noktürnal stridor hastaların yaklaşık %20'sinde görülmekte ve parkinsonizmi olan bir hastada MSA şüphesi uyandırması gereken kırmızı bayraklardan biri olarak kabul edilmektedir. Stridor larinks seviyesinde vokal kordlarda bir obstrüksiyona işaret eder ve hastalığın tüm evrelerinde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık ilerledikçe glottik açıklığın giderek azalması nedeniyle noktürnal stridor daha çok uykusuzluğa neden olmaktadır. Özellikle stridoru olan MSA hastalarında, tipik OUAS epizotlarına benzer şekilde oksihemoglobin desatürasyonları ve bazı vakalarda subakut solunum yetmezliği görülebilmektedir. MSA'da stridor varlığı azalmış sağ kalım ve uyku sırasında ani ölüm ile ilişkilidir. Noktürnal stridoru olan hastaların çoğunda uyanıklık sırasında laringoskopi ile muayenede vokal kord paralizisi görülmektedir. Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı ve trakeostomi, MSA'da stridor ve apneleri ortadan kaldırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar bu hastaların, PH'ye benzer şekilde cihaza uyum sorunları yaşadığını göstermektedir (Abbott ve Videnovic, 2014; Iranzo, 2016). Bir çalışmada MSA olan hastalarının %66'sının bir yıl sonra CPAP tedavisini bıraktığı gösterilmiştir. MSA'da OUAS hastalarındaki problemlere ek olarak stridor ve larengeal fonksiyon bozukluğu bu tedaviyi güçleştirmektedir (Shimohata ve ark., 2014).

İLERLEYİCİ SUPRANÜKLEER FELÇTE UYKU BOZUKLUKLARI

PSP, klinik olarak demans, parkinsonizm, düşmeler ve vertikal bakış paralizisi ile seyreden, beyin sapı, bazal gangliyonlar, frontal lob ve diğer birçok beyin bölgesini etkileyen bir taupatidir. PSP hastalarında PSG ile yapılan çalışmalarda, REM ve total uyku süresinde azalma, uyku iğcikleri ve K komplekslerinde azalma saptanmaktadır. Öyle ki ileri evrelerde alfa ritim görülmemekle birlikte uyku-uyanıklık evreleri ayırt edilememektedir. PSP'de en sık görülen uyku problemi insomnidir ve hastalarda uykuya dalma ve uykunun sürdürülmesinde güçlük vardır. Bazı hastalarda RDB'yi düşündüren bulgular vardır ancak herhangi bir demans tipinde görebileceğimiz konfüzyonel uyanmalarla karışabilmektedir. RDB hastaların %10 ile %20'sinde görülmektedir ve genellikle hafif şiddettedir. Sıklıkla demans başlangıcından sonra gelişmektedir. Gündüz aşırı uykululuk hali, OUAS, PBH ve HBS/WEH PSP'de majör uyku bozuklukları değildir (Abbott ve Videnovic, 2014; Iranzo, 2016).

KORTİKOBAZAL DEJENERASYONDA UYKU BOZUKLUKLARI

Kortikobazal dejenerasyon (KBD), parkinsonizm ve kortikal bulgular ile giden bir taupatidir. Diğer atipik Parkinson sendromlarından çok daha az görülmektedir ve uyku bozuklukları ile yapılmış araştırmalar birkaç vaka çalışması ile kısıtlıdır. On bir vaka ile yapılmış bir çalışmada hastaların sadece birinde RDB saptanmıştır (Cooper ve ark., 2009). Beş hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise hastaların tümünde insomni saptanmış, dördünde PBH ve ikisinde USB saptanmıştır. PBH saptanan hastalarda semptomlar parkinsonizmin baskın olduğu tarafta daha şiddetli olduğu gözlenmiştir (Roche ve ark., 2007). Ancak bu çalışmalardaki sayılar oldukça yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu hastalarda BOS hipokretin seviyelerinin PH'de görülenden daha düşük olduğu saptanmıştır, ancak yine bu çalışmada da hasta sayısı çok azdır (Yasui ve ark., 2006).

HUNTİNGTON HASTALIĞINDA UYKU BOZUKLUKLARI

HH, *huntington* geninde CAG trinükleotit tekrarı ile giden, demans, kore ve psikiyatrik bozukluklarla karakterizeotozomal dominant bir hastalıktır. Patolojisinde ciddi putaminal ve kaudat çekirdekte atrofi ile hafif kortikal atrofi mevcuttur. Uyku bozuklukları özellikle ileri evre hastalarda hastaların yaklaşık %87'sinde görülmekte ve hastalık şiddeti ve süresi arttıkça sıklığı artmaktadır. Hastalar sıklıkla kalitesiz uyku, insomni, bölünmüş uyku, geceleri sık uyanma, gündüz aşırı uykululuk hali ve erken uyanma ile sonuçlanan erken uyku-uyanıklık faz bozukluğuna neden olan sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarından şikâyet etmektedirler. PSG bulgularında, uyku etkinliğinde azalma, yüzeysel uyku oranında artma, REM uyku latansında uzama, derin uyku ve REM uyku süresinde azalma görülmektedir. RDB, OUAS ve HBS/WEH görülebilmektedir ancak bunlar sık değildir (Iranzo, 2016).

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA UYKU BOZUKLUKLARI

ALS, korteks, beyin sapı çekirdekleri ve spinal kordun ön boynuzlarındaki nöronların dejenerasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Klinikte hızlı ilerleyen güçsüzlük, kaslarda atrofi, fasikülasyonlar, spastisite, disfaji, dizartri ve solunum yetmezliği ile karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda en sık görülen uyku bozukluğu solunum yetmezliğidir. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları hastaların %17 ile %76'sında görülmektedir. Bunlar; OUAS, larengeal stridor, santral uyku apne sendromu ve noktürnal alveoler hipoventilasyonu içermektedir. Diyafram, interkostal ve aksesuar solunum kaslarını tutması nedeni ile en sık görülen problem noktürnal hipoventilasyondur. Obstrüktif ve/veya santral uyku apne sendromu hipoventilasyona oranla daha nadir görülmektedir. Apne çoğunlukla santraldir. Noktüri, kramplar, uyku başlangıcında insomni, uyku süresinde azalma ve gündüz aşırı uykululuk hali diğer sık görülen uyku problemleridir (Gaig ve ark., 2012). ALS'de uyku bozukluklarının birçok nedeni olabilir. Fasikülasyonlar, kramplar, hareketsizlik, spastisite gibi motor semptomlar ile yutma güçlüğü ve aspirasyon bunlardan bazılarıdır. Ayrıca bu hastalarda sık görülen ölüm korkusu, depresyon gibi psikiyatrik semptomlar ile noktürnal ağrı da uyku bozukluğuna yol açmaktadır. Noktürnal ağrı genellikle kaslarda atrofiye ikincil gelişen bası yaralarına, hareketsizliğe ve kramplara bağlı gelişmektedir. RDB ve HBS/WEH bu hastalarda nadir gözlenmektedir (Boentert, 2020).

SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLERE UYKU BOZUKLUKLARI

Kalıtımsal ataksiler, çoğu vakada genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıklar, spinoserebellar yolaklar, serebellum, beyin sapı ve beyindeki birçok yapıyı etkilemektedir. Klinik olarak ilerleyici ataksi, polinöropati ve parkinsonizm gibi çeşitli nörolojik semptomlarla karakterizedir. Bu hastalarda uyku bozuklukları üzerine yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada OUAS ve gündüz aşırı uykululuk hali sık saptanmamıştır. SCA1 ve SCA3'de noktürnal stridor tanımlanmıştır. RDB, SCA3'de hastaların yaklaşık yarısında ancak hafif şiddette gözlenmiştir. HBS/WEH ise SCA1, SCA2, SCA3 ve SCA6'da tanımlanmıştır ancak oranı bilinmemektedir (Iranzo, 2016).

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklardan yakınan hastalarda insomni, RDB, gündüz aşırı uykululuk hali ve OUAS gibi uyku bozuklukları sıklıkla bildirilmektedir. Bunlar çok faktörlüdür ve sadece altta yatan hastalıktan kaynaklanmamaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkan eşlik eden hastalıklarla da yakından ilişkilidir. Giderek artan kanıtlar uyku bozukluklarının nörodejeneratif süreci kötüleştirdiği ve patogenezinde rol aldığı yönündedir. Ancak AH ve PH gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda uyku bozuklukları çok araştırılmış iken, SCA gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, bu alanlarda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalıkların daha iyi anlaşılması ve uyku bozukluklarının doğru yönetimi, nörolojik semptomlarda düzelme ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- *Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. Neurology. 2005;65:1442-1446.*
- *Abbott SM, Videnovic A. Sleep disorders in atypical parkinsonism, Mov Disord Clin Pract. 2014;1(2):89-96.*
- *Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clin Sleep Med. 2010;6:85-95.*
- *Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:1641-1649.*
- *Bhatt MH, Podder N, Chokroverty S. Sleep and neurodegenerative diseases. Semin Neurol. 2005;25(1):39-51.*
- *Boentert M. Sleep and sleep disruption in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Curr Neurol and Neurosci Rep. 2020;20(7):25.*
- *Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. J Nutr Health Aging. 2010;14(3):212-217.*
- *Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's Disease From 2005-2015. Sleep Med Rev. 2017;35:33-50.*
- *Cooper AD, Josephs KA. Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15:59-61.*
- *Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. Sleep Med. 2007;8 Suppl 4:S27-34.*
- *Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hynosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet. 2004;43(4):227-238.*
- *Gaig C, Iranzo A. Sleep-disordered breathing in neurodegenerative diseases. Curr Neurol and Neurosci Rep. 2012;12(2):205-217.*
- *Hennawy M, Sabovich S, Liu CS, Herrmann N, Lanctot KL. Sleep and attention in Alzheimer's Disease. Yale J Biol Med. 2019;92(1):53-61.*
- *Iranzo A. Sleep in neurodegenerative diseases. Sleep Med Clin. 2016;11(1):1-18.*
- *Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. PLoS One. 2014;9:e89741.*
- *Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, Tolosa E, Rumia J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2002;72:661-664.*
- *Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels. Brain. 2017;140(8):2104-2111.*
- *Ju YS, Videnovic A, Vaughn BV. Comorbid sleep disturbances in neurologic disorders. Continuum (minneap Minn). 2017;23(4, Sleep Neurology):117-131.*
- *Lang AE, Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. Neurology. 1987;37:477-481.*
- *Lim AS, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. Sleep (Basel). 2013;36(7):1027-1032.*
- *Lim AS, Yu L, Kowgier M, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA. Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. JAMA Neurol. 2013;70(12):1544-1551.*
- *McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2005;53(5):793-802.*
- *McKinnon A, Terpening Z, Hickie IB, et al. Prevalence and predictors of poor sleep quality in mild cognitive impairment. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27(3):204-211.*
- *Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. Exp Mol Med. 2015;47(3):e148.*
- *Neikrung AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult-a mini review. Gerontology. 2010;56(2):181-189.*
- *Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease and sleep apnea. Sleep. 2014;37(1):177-185.*
- *Nikodemova M, Finn L, Mignot E, Salzieder N, Peppard PE. Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE epsilon4 carriers. Sleep (Basel). 2013;36(6):873-880.*
- *Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. Clin Auton Res. 2015;25(1):69-75.*
- *Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. Mov Disord. 2012;27:1729-1737.*
- *Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev. 2015;19:29-38.*
- *Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. Sleep Med. 2016;21:140-144.*
- *Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.*
- *Raman KM. Neurodegenerative Disorders and Sleep. Sleep Med Clin. 2018;13(1):63-70.*
- *Roche S, Jacquesson JM, Destee A, Defebvre L, Derambure P, Monaca C. Sleep and vigilance in corticobasal degeneration: a descriptive study. Neurophysiol Clin. 2207;37:261-264.*
- *Rijsman RM, Schoolderman LF, Rundervoort RS, Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(Suppl1):S5-9.*
- *Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. Clin Ther. 2016;38(11):2340-2372.*
- *Shimohata T, Nakayama H, Aizawa N, Nishizawa M. Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy. Sleep Med. 2014;15(9):1147-1149.*
- *Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. JAMA Neurol. 2013;70(12):1537-1543.*
- *Sterniczuk R, Theou O, Rusak B, Rockwood K. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. Curr Alzheimer Res. 2013;10(7):767-775.*
- *Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: diagnosis and management. J Gen Fam Med. 2017;18(2):61-71.*
- *Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(13).2246-2249.*
- *Walters AS, LeBrocq C, Passi V, et al. A preliminary look at the percentage of patients with resless legs syndrome who also have Parkinson's disease, essential tremor or Tourette syndrome in a single practice. J Sleep Res. 2003;12:343-345.*
- *Wienecke M, Werth E, Poryazova R, et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? J Sleep Res. 2012;21(6):710-717.*
- *Wong JC, Li Y, Schwarzschild MA, Ascherio A, Gao X. Restless legs syndrome: an early clinical feature of Parkinson disease in men. Sleep. 2014;37:369-372.*

- *Yakovleva OV, Poluektov MG, Lyashenko EA, Levin OS. Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative diseases. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2019;119(4.Vyp.2):89-98.*
- *Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. J Neurol Sci. 2006;250:120-123.*

BÖLÜM 35
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0035

Nöromusküler Hastalıklar ve Uyku

Prof. Dr. Kayıhan Uluç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıkların birçoğunda solunum kaslarında kuvvetsizlik olması pulmoner gaz değişimini bozarak uyku ile ilişkili solunum bozukluğuna (USB) neden olur. USB, genellikle gündüz solunum semptomlarından daha erken ortaya çıkar ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak görülür (Sajgalikova ve ark., 2017).

Nöromusküler hastalıklar inspiratuar, ekspiratuar ve/veya bulber kasları etkileyerek, ya da iskelet anormalliklerine yol açarak solunum ve uyku problemlerine yol açar (Dhand ve ark., 2006). Zorlu vital kapasite (forced vital capacity, FVC) ve total akciğer kapasitesi düşer (Aboussouan, 2015). İnspiratuar kaslardan diyafram, eksternal interkostal veya aksesuar solunum kası olarak kabul edilen skalen ve sternokleidomastoid kaslarının tutuluşu, ekspiratuar kaslardan internal interkostal, rektus abdomis ve diğer abdominal kasların tutuluşu ile üst solunum yolu/bulber kasların tutuluşu farklı nöromusküler hastalıklarda görülebilir. Belirti ve bulgular etkilenen kasa göre değişiklik gösterir. İnspiratuar kasların tutuluşu noktürnal hipoventilasyon ve hiperkapnik solunum yetmezliğine, ekspiratuar kasların tutuluşu, öksürememe, sekresyonları atamama, atelektezi ve pnömoniye, üst solunum yolu/bulber kaslarının tutuluşu obstrüktif uyku apne sendromu ve aspirasyona neden olur. Ayrıca, konjenital veya erken çocukluk yaş gruplarında başlayan ve kraniyofasiyal deformitelere neden olan bazı nöromusküler hastalıklar solunum kaslarını etkilemeksizin, üst hava yolunda tıkanıklığa yol açarak uyku üzerine negatif etki gösterebilir (Sakamuri ve ark., 2017).

Uykunun solunum üzerine etkileri uyku evrelerine göre değişkenlik göstermektedir. Uyku başlangıcında diyafram, interkostal ve genioglossus kaslarının fazik aktivitesinde önce azalma, sonra artma gözlenirken, tensor palatini kasının fazik ve tonik aktivitesi hızlıca düşer ve o şekilde kalır (Worsnop ve ark., 1998). Ventilasyonun ani düşüşü sonrası hızlı, sığ ve düzenli bir solunum paterni meydana gelerek parsiyel karbondioksit (CO_2) basıncının artmasına neden olur. Ayrıca, farengeal dilatör kasların aktivitesinde uyku başlangıcında azalma olması sonucu üst havayolu direnci bu dönemde artar (Douglas ve ark., 1982). Hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusu sırasında üst solunum yolu direncindeki artış belirginleşirken diyafram kası ile ekstraoküler kasların haricindeki iskelet kaslarında tonus azalır ve ventilasyon baskılanır. REM döneminde solunum daha hızlı, yüzeysel ve düzensiz hale gelir, uykuda bölünmeler görülür, total uyku süresi kısalır (Douglas ve ark., 1982). Uykuda ventilasyonda görülen bu değişiklikler diyafram ve interkostal kasları iyi çalışan sağlıklı bireyleri etkilemezken, solunum kaslarını tutan, iskelet anomalilerine neden olan nöromusküler hastalıklar özellikle REM döneminde belirgin olmak üzere uykuda meydana gelen değişikliklerden etkilenir ve bunlara bağlı hipopne ve apneye bağlı hipoksemi ve/veya hipoventilasyona bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği ile karşılaşılır (3). Ayrıca, farengeal kas kuvvetsizliği olan hastalarda hava yolunda tıkanma da görülebilir. Solunum kas kuvvetinin normale göre %30'dan, vital kapasitede öngörülen değerin %55'den fazla düştüğü miyopati hastalarında hiperkapni olasılığının yüksek olacağı bildirilmiştir (Braun ve ark., 1983).

Klinisyenlerin uykuda solunum problemlerine farkındalığı genel olarak düşüktür. Hastaların yakınmaları sıklıkla birincil hastalığına bağlanmakta, fonksiyonel kısıtlılık nedeni ile dispne geç fark edilmekte, öksürme güçlüğü yaşayan hastalarda solunum yolu enfeksiyon riski artmaktadır. Oysaki bazı belirtilerin sorgulanması ile bu problemlerin öğrenilmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması mümkündür. Solunum problemine yol açan nöromusküler hastalıklar genellikle sırt üstü yatmada zorluk, uykuya dalmada güçlük, sık uyanma, yeniden uyumada zorluk, noktüri, sabah başağrısı, yorgunluk/halsizlik, gündüz uykululuk, konsantrasyon ve algılamada güçlük gibi belirtilere yol açar (Tablo 1). Ayrıca, ekspiratuar kas güçsüzlüğü yaşayan bireylerde öksürme güçlüğü/öksürememe görülebilir.

Tablo 1. Noktürnal hipoventilasyon belirtileri.

Gece	Gündüz
Uykuya dalmada güçlük	Sabah başağrısı
Sık uyanma, uykuyu sürdürmede güçlük	Yorgunluk/halsizlik
Horlama	Gündüz uykululuk
Huzursuzluk	Konsantrasyon güçlüğü
Noktüri	Algılama güçlüğü

Özellikle nöromusküler hastalıklarda USB ile ilişkili belirtilerin sorgulanması önemlidir, çünkü bu hastalıklarda gündüz saatlerinde solunum fonksiyonları normal seyrederken, diyafram kas tutuluşuna bağlı olarak belirtiler sadece uykuda ortaya çıkabilir. Bunun nedeni, diyafram kas güçsüzlüğü olan hastaların REM döneminde hipoventilasyon ve oksijen desatürasyonuna yatkınlığının yüksek olmasıdır (Bourke ve ark., 2002). Solunum güçlüğü yaşayan hastaların fizik muayenesinde takipne, abdominal paradoks solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve siyanoz dikkati çeker.

Solunum kaslarını etkileyen nöromusküler hastalıklarda uykunun mikroyapısında bozulmalar meydana gelir (Bourke ve ark., 2002). Total uyku zamanı ve etkinliği bozulurken, uykuda bölünmeler belirginleşir. REM olmayan (non-REM, NREM) uykunun evre 1 dönemi belirginleşirken, REM dönemi kısalır (David ve ark., 1997; Ferguson ve ark., 1996; Barbe ve ark., 1994). Ağır diyafram kas güçsüzlüğü olan nöromusküler hastalarda REM döneminde daha belirgin hale gelen USB belirtilerini azaltmak amacıyla kompansatuar olarak REM döneminin tamamen baskılandığı gösterilmiştir (Arnulf ve ark., 2000; White ve ark., 1995).

Solunum problemi yaşayan nöromusküler hastalarının en sık yaşadığı USB, özellikle fazik REM döneminde belirgin hale gelen ve azalmış tidal hacme bağlı gelişen testere-dişi paterninde gözlenen hipopne/hipoventilasyondur (Bourke ve ark., 2002; Aboussouan 2015). Hipoventilasyon başlangıçta REM döneminde görülse de, altta yatan nöromusküler hastalık ilerledikçe NREM uykusunda da hipoventilasyon görülür (Mellies ve ark., 2001). Hipoventilasyon, hem yatar pozisyonda akciğer hacmindeki azalmaya hem de hiperkarbiye azalmış ventilasyon cevabına

bağlı meydana gelir. Bu cevaptaki azalma solunumun santral jeneratörleri sağlamken periferik nöromusküler kuvvetsizliğe bağlı gelişebileceği gibi, kronik hiperkapni durumunda azalmış kimyasal duyarlılıkla da ilgili olabilir (Johnson ve ark., 1994; Caruana-Montaldo ve ark., 2000). Noktürnal hipoventilasyon dışında sık görülen diğer USB'ler obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve santral uyku apne sendromudur. Genel nüfusta OUAS için görülen risk faktörleri nöromusküler hastalıklarda da geçerlidir. Patolojiden obstrüktif olaylardan çok inspiratuar kas aktivitesindeki azalma sorumludur. Ancak, üst hava yolu kas hipotonisi, farengeal nöropati, bulber fonksiyon bozukluğu, anatomik ve yapısal değişikliklere bağlı olarak da OUAS meydana gelebilir (Aboussouan 2015). Santral uyku apne sendromu, kardiyomiyopatisi olan kas hastalarında Cheyne-Stokes solunumuna bağlı olarak gelişebilir, ya da diyafram güçsüzlüğüne bağlı solunum düzensizliği gelişen hastalıklarda da görülebilir (Pincherle ve ark., 2012; Weinberg ve ark., 2003). Bazı nöromusküler hastalıklarda topluma göre huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH), periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB), REM-ilişkili parasomni görülme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Lam ve ark., 2013; Reyhani ve ark., 2019).

USB tanısında polisomnografi (PSG) altın standart olmakla birlikte, gündüz yapılacak oturur-yatar pozisyonda FVC farkının ölçümü, en yüksek inspiratuar ve ekspiratuar basınçların (maximal inspiratory pressure, MIP; maximal expiratory pressure, MEP) ölçümü, nazal inspiratuar basınç (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP) ölçümü, arteriyel kan gazı ölçümü USB'yi öngörebilmektedir. FVC ölçümlerinde oturur pozisyona göre yatar pozisyonda ≥%25 düşüş saptanması diyafram güçsüzlüğü açısından %90 duyarlılık, %75 özgüllük gösterir (Fromageot ve ark., 2001). PSG'nin yapılamadığı durumlarda uykuda oksijen satürasyonu (SpO_2) ve CO_2 monitorizasyonu yapılması da USB tanısında kullanılabilmektedir.

Bu bölümde sık görülen nöromusküler hastalıklardaki uyku problemleri motor ünitenin seyri boyunca, bir başka deyişle motor nörondan kasa kadar sırasıyla anlatılacaktır.

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

Spinal Musküler Atrofi

Spinal musküler atrofi (SMA), *SMN* genindeki mutasyonlara bağlı ön boynuz motor nöronların kaybına yol açan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Klinik ağırlığa ve başlangıç yaşına göre dört ayrı türü vardır. Hastalığın tedavisiz doğal seyri göz önüne alındığında tip I hastaların oturamadığı ve iki yaşına kadar hayatta kalmalarının zor olduğu, tip II hastaların oturabilse de yürüyemediği, tip III hastaların yürüyebilse de koşmakta zorluk çektiği görülmektedir. Erişkin başlangıçlı form nadirdir ve daha hafif bulgulara neden olur. Son yıllarda tedavide SMA'da uyku bozuklukları konusu ilgi çekmeye başlamıştır (Manni ve ark., 1993; Alves ve ark., 2009). Özellikle tip I hastalarında daha belirgin olmak üzere tip II ve tip III hastalarında interkostal ve diyafram kaslarında güç kaybı olması, bulber bulguların varlığı, göğüs duvarı anormalliği veya skolyoz gibi iskelet anormallikleri solunum yetmezliğine ve uykuda solunum bozukluğuna yol açmaktadır. Gerekli hastalarda invaziv olmayan mekanik ventilasyon (non-invasive mechanical ventilation, NİMV) ile bu bulgular iyileştirilebilmektedir (Mellies ve ark., 2004).

Tip I SMA hastalarında yapılan bir polisomnografi çalışmasında uyku mikroyapısının bozulduğu bunun da NREM uykusu sırasında azalmış uyandırılabilirlikle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Verrillo ve ark., 2014). On yedi tip II SMA'lı çocukla yapılan bir polisomnografi çalışmasında da benzer şekilde uyku mikroyapısındaki bozukluk azalmış uyandırılabilirlikle ilişkilendirilmiştir (Pradella 1994). Tip I ve tip II hastaların birlikte değerlendirildiği bir polisomnografi çalışmasında SMA'lı hastaların kontrollere kıyasla apne-hipopne indeksinin anlamlı yüksek olduğu, sessiz ve aktif uykunun inspiratuar ve ekspiratuar fazlarında torakoabdominal senkronizasyon bozukluğunun devam ettiği bildirilmiştir (Testa ve ark., 2005). Son yıllarda geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş uyku ölçeklerinin kullanımının artması bu testlerin SMA hastalarında da kullanımına neden olmuştur. Yaşları 6 ile 25 arasında değişen 85 tip II ve tip III SMA hastasından oluşan bir grup hastanın "Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği" (Sleep Disturbance Scale for Children, SDSC) ile değerlendirilmesinde tip II olan hastalarda daha belirgin olmak üzere hastaların %16,4'ünde total uyku skorunda anormallik olduğu, ek olarak hastaların %16,7'sinde en az bir uyku faktöründe anormallik saptandığı bildirilmiştir (Pera ve ark., 2017). Ancak bu çalışmada SMA'lı hastaların fonksiyonellik durumunu farklı parametrelerle değerlendiren ve günlük pratikte de sıkça kullanılan "SMA için Genişletilmiş Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası" (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA, HFMSE) ölçeği ile SDSC skorları arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Erişkin SMA'lı hastalarda yapılmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Amyotrofik lateral skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), üst ve alt motor nöronların geri dönüşümsüz kaybı ile karakterizedir. Olguların çoğu sporadiktir. Ailesel olgular %5-10 civarında görülür. En çok asimetrik ekstremite başlangıcı, ikinci sıklıkta bulber başlangıç görülür. Nadiren solunum bulguları ile de başlayabilir. Hastalarda değişik derecelerde ilerleyici kuvvet kaybı ve atrofi, fasikülasyon, dizartri, disfaji, dispne, spastisite gibi bulgular görülür.

ALS'li hastalarda fiziksel ve bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini bozan önemli faktörlerden biri uyku kalitesindeki azalmadır. Bu durum yalnızca solunumla ilgili problemlerden kaynaklanmamakta, aynı zamanda hastalığa özgü belirti ve bulgular da uyku kalitesi üzerine olumsuz etki göstermektedir. ALS'de görülen ilerleyici kuvvetsizliğe ikincil hareket kısıtlılığı, kramplar, fasikülasyonlar, kas iskelet sistemi ağrıları başta olmak üzere mikst tip ağrılar, yutma güçlüğü, aspirasyona yatkınlık, duygu durum bozukluğu gibi nedenler uykuyu olumsuz etkilemektedir (Boentert, 2020).

ALS'li hastaların %45-60'ında USB gelişir ve ön planda noktürnal hipoventilasyon ve OUAS şeklinde ortaya çıkar (Lo Coco ve ark., 2011; Lo Coco ve ark., 2017; Boentert ve ark., 2018). Santral uyku apne sendromuna ise nadiren (%5) rastlanır (Reyhani ve ark., 2019). Frenik sinir dejenerasyonuna bağlı diyafram kuvvetsizliği ile birlikte eksternal interkostal ve aksesuar solunum kaslarının etkilenmesi ile sonuçlanan noktürnal hipoventilasyon başlangıçta REM döneminde belirginken, hastalık ilerledikçe NREM döneminde de görülmeye başlar. Hastalarda sık uyanma, uykuya dalma ve sürdürmede güçlük, sabah başağrısı, gündüz aşırı uykululuk hali gözlenir. Hastalık daha da ilerledikçe gün boyu devam eden kronik hiperkapnik solunum yetmezliği gelişir (Boentert, 2020). ALS'de OUAS görülme ihtimali hastalık ilerledikçe artar ve genellikle erkeklerde daha fazla görülür (Boentert ve ark., 2018). Spinal başlangıçlı ALS hastalarında OUAS'ın daha sık görüldüğüne dair yayınlar olmakla birlikte, bu konu net değildir, çünkü tam tersine bulber başlangıçlı hastalarda OUAS'ın daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Boentert ve ark., 2018; Lyall ve ark., 2001; Reyhani ve ark., 2019). USB dışında, ALS'li hastaların %15-25'inde HBS/WEH, yaklaşık üçte birinde PEHB, %5'inde REM-ilişkili parasomni ve %50'sinde insomni görülür (Lo Coco ve ark., 2010; Limousin ve ark., 2011; Liu ve ark., 2018; Reyhani ve ark., 2019; Chio ve ark., 2020). Uyku ölçeklerinin kullanıldığı bir çalışmada, genetik geçişli ALS hastalarında mutasyonu olmayan hastalara kıyasla HBS/WEH ve gündüz aşırı uykuluğunun daha fazla olduğu,

bunun sonucunda da genetik geçişli hastalarda daha şiddetli fiziksel ve bilişsel etkilenme olduğu gösterilmiştir (Sun ve ark., 2020).

ALS'li hastaların tanı alır almaz solunum ve uyku parametreleri açısından değerlendirilmesi ve kontrollerde bu testlerin tekrar edilmesi gerekir. Solunum kaslarını değerlendiren yatak başı solunum testleri (FVC, MİP, SNIP, vb) hastalığın ilerlemesi ve sağ kalımı öngörmede değerlidir (Fitting ve ark., 1999; Czaplinski ve ark., 2006). Uyku bozukluğu için klinik ölçekler ve polisomnografi kullanılabilir. Solunum problemleri başladığı evrede hastaların NİMV açısından değerlendirilmeleri gerekir. Klinik olarak gündüz aşırı uykululuk, yorgunluk/halsizlik, sabah başağrısı mevcutsa NİMV endikasyonu için Tablo 2'deki fizyolojik kriterlerden en az birinin karşılanması gerekir.

Tablo 2. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon için gerekli fizyolojik kriterler.

Aşağıdakilerin en az birinin olması gereklidir:	
$PaCO_2$	≥45 mmHg
Noktürnal oksijen desatürasyonu	Uykuda ardışık 5 dakika boyunca O_2 satürasyonu ≤%88
FVC	<%50
MİP	<60 cm H_2O

$PaCO_2$, parsiyel CO_2 basıncı; FVC, zorlu vital kapasite; MİP, en yüksek inspiratuar basınç.

Çok sayıda çalışma, NİMV kullanılması ile birlikte ALS hastalarının sağ kalımının uzadığını ve uyku parametreleri dâhil olmak üzere yaşam kalitelerinin arttığını göstermiştir (Pinto ve ark., 1995; Kleopa ve ark., 1999; Vitacca ve ark., 2018; Vandoorne ve ark., 2016). Ayrıca, uyku bozukluğuna yol açan ağrı, duygu durum bozukluğu, kramp, fasikülasyon ve hareketsizlik gibi bulguların semptomatik tedavisi ALS hastalarının uyku ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır.

ALS'li hastalarda altta yatan hipoventilasyon ve atelektaziyi maskeleyebileceğinden oksijen tedavisini tek başına uygulamaktan kaçınmak gerekir. Ayrıca kronik hiperkapni durumunda tek başına uygulanacak oksijen tedavisi santral solunum yolaklarını baskılayarak akut solunum yetmezliğine de neden olabilir. Kronik hipoventilasyonu olan bir ALS hastasına oksijen tedavisi verilecekse, bu işlem hiperkapni gelişimini takip etmek açısından CO_2 monitorizasyonu ile birlikte yapılmalıdır.

PERİFERİK NÖROPATİLER

Akut ve Kronik İmmün Kökenli Nöropatiler

Akut başlangıçlı immün bir poliradikülonöropati olan Guillain-Barre sendromu (GBS), motor ve/veya duyusal belirti ve bulgular ile karakterizedir. Patofizyolojik özelliklerine göre farklı alt grupları bulunan GBS, otonom fonksiyon bozukluğu, aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliğine neden olarak yoğun bakım yatışına ve mortaliteye neden olabilir. Yoğun bakımda yatan GBS hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık üçte birinde akut konfüzyonel durumdan farklı olan ve canlı rüyalar, yanılsama, varsanı ve paranoid sanrılar ile karakterize bir mental durum anormalliği geliştiği ve bu hasta grubunda REM uyku latansında kısalma, atonisiz REM uykusu ve NREM uykuda anormal göz hareketleri ile karakterize uyku bozukluğu gözlendiği bildirilmiştir (Cochen ve ark., 2005). GBS hastalarında mental durum anormalliği gelişmesi için en belirgin risk faktörünün otonom fonksiyon bozukluğu olduğu, ayrıca beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin-1 seviyesindeki düşüklüğün de mental durum değişikliğine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Cochen ve ark., 2005). Bir başka çalışmada da hızlı ilerleme gösteren bir grup GBS hastasında BOS hipokretin-1 seviyesi düşük bulunmuştur (Nishino ve ark., 2003). Bu düşüklüğün nedeni bilinmese de olasılıkla immün aracılı hipotalamik fonksiyon bozukluğu sonucu meydana gelmektedir. Kronik enflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati (KEDP) hastalarında ise BOS hipokretin düzeyinde düşüklük gösterilmemiştir (Nishino ve ark., 2003). Hastaların elektrofizyolojik özelliklerinin ve sınıflamalarının belirtilmediği bir başka GBS çalışmasında, hastaların yarısının uyku kalitesinin bozuk olduğu ve hastaneye yatıştan sonraki ilk dört gün içinde belirginleşen bu durumun geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Ventilatöre bağlanma, anksiyete, şiddetli motor ve duyu kaybı varlığı uyku kalitesi üzerine negatif etkide bulunan faktörlerdir (Gao ve ark., 2016).

İmmün kökenli nöropatilerde HBS/WEH sıklığının yüksek olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (Rajabally ve ark., 2010; Chandan ve ark., 2018). GBS hastalarında yapılan bir çalışmada, ağırlıklı olarak demiyelinizan formdaki hastalarda, %25 oranında akut başlangıçlı HBS/WEH'in geliştiği ve bu hastaların dopamin agonistlerine hızlı bir şekilde yanıt verdiği bildirilmiştir (Chandan ve ark., 2018). KEDP hastalarında HBS/WEH sıklığının topluma göre daha yüksek olduğu ve yaklaşık %40 hastada HBS/WEH geliştiği bildirilmiştir (Rajabally ve ark., 2010). HBS/WEH gelişimi açısından altta yatan olası patofizyolojik mekanizmalar aksonal hasarlanma veya spinal inhibitör girdinin kaybıdır (Rajabally ve ark., 2010).

Edinsel Metabolik Nöropatiler

Diyabet mellitus (DM), tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Farklı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açan DM, periferik ve santral sinir sistemini etkiler. DM'nin en sık mikrovasküler komplikasyonu olan nöropati, yaklaşık her iki DM hastasından birinde gelişir ve hastalık süresi arttıkça görülme riski yükselir. DM, her türlü nöropatiye neden olabilir. Nöropatisi olmayan DM hastalarına kıyasla, diyabetik nöropati hastalarında başta OUAS olmak üzere uyku bozukluğu oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Moon ve ark., 2015; Bahnasy ve ark., 2018). Özellikle nöropatisi olan tip 2 DM hastalarında uyku etkinliğinde azalma, uyku bölünmesi ve noktürnal hipoksi riski yüksektir (Bahnasy ve ark., 2018). Diyabetik nöropati ile OUAS ilişkisi iki yönlüdür. Diyabetik nöropati, solunumun santral kontrolünü ve üst hava yolu reflekslerini olumsuz etkileyerek OUAS'a neden olabileceği gibi; OUAS, aralıklı hipoksemi ve uyku bölünmeleri ile artmış sempatik nöral aktiviteye, oksidatif strese, sistemik enflamasyona, hipotalamopitüiter aks aktivasyonuna ve dolaşan adipokinlerin değişimine neden olarak tip 2 DM gelişimine sebep olabilir (Reutrakul ve ark., 2017). Ayrıca, diyabetik nöropatide otonom bozukluk varlığı da OUAS riski ile ilişkili bulunmuştur (Dimitropoulos ve ark., 2014; Rasche ve ark., 2013). Daha duyarlı PSG tekniklerinin ve skorlama kriterlerinin kullanılmasının da tanısal duyarlılığı arttırdığı kabul edilmektedir (Reutrakul ve ark., 2017).

Kalıtımsal Nöropatiler

Kalıtımsal nöropatiler içinde en sık kalıtımsal motor ve duysal nöropati olarak da bilinen Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı görülür. Kalıtım şekli ve elektrofizyolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrılan CMT'ler içinde en sık görüleni otozomal dominant kalıtılan ve demiyelinizan olan CMT1 formudur. CMT2, otozomal dominant kalıtılan aksonal formdur. Otozomal resesif demiyelinizan forma CMT4 adı verilirken, otozomal resesif aksonal form AR-CMT2 adıyla anılmaktadır. X kromozomuna bağlı kalıtılan form ise CMTX'dir. CMT hastalarında USB ilk olarak frenik nöropati ve diyafram kuvvetsizliği olan hastalarda gösterilse de, daha sonra

yapılan çalışmalar frenik sinir etkilenmesi olmayan CMT1 hastalarında da uyku bozukluğu olduğunu kanıtlamıştır (Chan ve ark., 1987; Osanai ve ark., 1992; Boentert ve ark., 2014). CMT1A, CMT1B ve CMTX hastaları ile yapılan bir PSG çalışmasında, CMT1A hastalarında OUAS görülme oranının topluma göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve erkek cinsiyet ile nörolojik özürlülük şiddetinin OUAS gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır (Boentert ve ark., 2014). CMT1A hastalarında HBS/WEH ve PEHB oranları da yüksek bulunmuştur. HBS/WEH gelişiminin demiyelinizan patolojiden çok, hastalığın ilerlemesine bağlı aksonal hasara ikincil olduğu düşünülmüştür (Boentert ve ark., 2014).

CMT2, CMT1'e kıyasla daha ağır nöropatiye neden olur. CMT2 hastaları ile yapılan bir PSG çalışmasında USB'den bağımsız horlama, uyku bölünmesine bağlı uyku kalitesinde azalma ve REM uyku süresinde azalma saptanmış, uykuda hareket bozukluğu artışına dair bulgu elde edilmemiştir (Souza ve ark., 2015).

KAS – SİNİR KAVŞAĞI HASTALIKLARI

Miyastenia Gravis

Otoimmün bir hastalık olan miyastenia graviste (MG), uyku bozukluğu açısından az sayıda hasta ile sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür (Fernandes Oliveira ve ark., 2015). MG hastalarında, özellikle REM uykusunda daha belirgin hale gelen, orofarengeal, interkostal ve diyafram kas güçsüzlüğünün hipoksemi yaratarak uyku bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (Oztura ve ark., 2005). MG hastalarında gelişen USB santral uyku apne sendromu, OUAS veya ikisinin birlikteliği şeklinde ortaya çıkar. Klinik olarak stabil MG hastalarında OUAS sıklığının topluma kıyasla daha yüksek olduğu bildirilse de, OUAS varlığının MG hastalarının yaşam kalitesi üzerine negatif bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Fernandes Oliveira ve ark., 2015; Tascilar ve ark., 2018). Topluma kıyasla MG hastalarında kötü uyku kalitesi, HBS/WEH, artmış gündüz uykululuğu oranlarının yüksek olduğu bildirilse de bu çalışmalarda sadece klinik ölçekler kullanılmış, PSG çalışması gerçekleştirilmemiştir (Fernandes Oliveira ve ark., 2015).

Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom

Lambert-Eaton miyastenik sendrom (LEMS), nöromusküler kavşak ve otonom gangliyonların presinaptik kolinerjik sinir terminallerinde bulunan P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı gelişen antikorlar ile ilişkili, nadir görülen bir kas-sinir kavşağı hastalığıdır. Otoimmün veya paraneoplastik orijinli olabilir. MG'ye göre dalgalanmaların daha nadir görüldüğü LEMS'de ön planda alt ekstremitelerde kademeli yerleşen kuvvet kaybı ve yürüme güçlüğü görülür. Ağız kuruluğu başta olmak üzere otonom bulgular sıktır. Genellikle hastalığın başlangıç evrelerinde solunum kas tutulumu ve solunum yetmezliği beklenmezken, nadiren başlangıç belirtisi olarak solunum yetmezliği ile tanı alan hastalar olabilir (Barr ve ark., 1993; Nicolle ve ark., 1996). LEMS hastalarında uyku bozukluğu olabileceği bildirilse de, bu konuda yorum yapabilmek için veriler yetersizdir (Chokroverty, 2001).

Konjenital Miyastenik Sendromlar

Genotipik ve fenotipik özellikleri ile heterojen bir grup nöromusküler hastalıktan meydana gelen konjenital miyastenik sendromlar presinaptik, sinaptik, postsinaptik olarak sınıflanırken, yakın zamanda bunlara protein glikolizasyon bozuklukları başlığı ile yeni bir kategori daha eklenmiştir (Iyadurai, 2020). Presinaptik olanlardan kolinasetiltransferaz (choline acetyltransferase, ChAT) enzim eksikliği, sinaptik alanda asetilkolinesteraz enzim eksikliğine yol açan *kollajen Q* (*COLQ*) gen mutasyonları ve postsinaptik alanda rapsin eksikliğine yol açan *rapsin* (*RAPSN*) geni mutasyonları solunum yetmezliği yapabilir. *COLQ* ve *RAPSN* mutasyonları saptanmış bebeklerde yapılan bir çalışmada USB saptanmıştır (Caggiano ve ark., 2017). Ancak konjenital miyastenik sendromla uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi ayrıntılı sorgulayan klinik bir çalışma yapılmamıştır.

KAS HASTALIKLARI

Kalıtımsal Kas Hastalıkları

Musküler Distrofi

Çocukluk yaş grubunda en sık saptanan musküler ditrofi Duchenne musküler distrofidir (DMD). X kromozomuna bağlı kalıtılan DMD, bir kas proteini olan distrofini programlayan gendeki bozukluğa bağlı olarak bu proteinin yapılamaması nedeni ile ortaya çıkar. Bu hastalarda genellikle ilk dekatta ilerleyici kuvvet kaybı ve göğüs kafesi deformitelerine bağlı USB gelişir. Hastalık ilerledikçe özellikle REM uykusunda belirginleşen alveoler hipoventilasyon sonucu noktürnal hiperkapni ve oksijen desatürasyonu görülür (Sajgalikova ve ark., 2017). Hastalıkla ilişkili kardiyomiyopatinin de USB üzerine olumsuz etkisi vardır (Sakamuri ve ark., 2017). Gündüz yapılacak pulmoner fonksiyon testleri (PFT) ile gerçek etkilenme oranı saptanamayacağından USB şiddetini anlayabilmek için PSG ve CO_2 değerlendirmesi yapılmalıdır. Uyku ilişkili hipoventilasyon ve gündüz belirtileri olan hastalara yapılacak fizyolojik testlerin sonucuna göre NİMV başlanmalıdır. Hastalık ilerledikçe hastaların tüm gün boyunca NİMV'e ihtiyacı olabilir. Öksüremeyen, tekrarlayıcı solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda trakeostomi gerekebilir (Sajgalikova ve ark., 2017). DMD hastalarının karşılaştığı önemli problemlerden biri de skolyozdur. Skolyozun cerrahi olarak düzeltilmesi her ne kadar hastaların yaşam kalitesini artırsa da, vital kapasite veya uyku bozukluğu üzerine pozitif etkisi yoktur (Miller ve ark., 1988; Polat ve ark., 2012).

Uyku bozukluğu ile karşılaşılan diğer musküler distrofiler arasında fasiyoskapulohumeral musküler distrofi (FSHD) sayılabilir. FSHD'de farengeal kas kuvvetsizliği olduğunda OUAS görülme riski artar. Ayrıca, gövde ve skapular kasları asimetrik etkileyen FSHD, kifoskolyoza neden olarak da noktürnal hipoventilasyon yaratabilir. USB varlığının FSHD klinik şiddetinden bağımsız olduğu ve çoğunlukla asemptomatik olduğu bildirilmişse de, uyku ilişkili hiperkapninin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu öne süren çalışma da bulunmaktadır (Della Marca ve ark., 2009; Runte ve ark., 2019).

Yenidoğan veya süt çocukluğu evresinde ilerleyici jeneralize kuvvet kaybına neden olan konjenital musküler distrofiler de uyku bozukluğuna neden olabilmektedir. Bu hastalarda santral solunum kontrol bozukluğuna bağlı santral uyku apne sendromu veya üst solunum yolu kas kuvvetsizliğine bağlı OUAS meydana gelebilmektedir (Pinard ve ark., 2012).

Metabolik Miyopati

Metabolik miyopatiler içinde solunum kaslarını ön planda etkilediği için USB'ye yol açan en önemli hastalık, lizozomal asit alfa-glukosidaz (asit maltaz) enzim mutasyonuna bağlı gelişen otozomal resesif geçişli Pompe hastalığıdır. İnfantil ve geç başlangıçlı olmak üzere iki formu olan Pompe hastalığının klasik infantil formunda kardiyomiyopati, solunum sıkıntısı, ağır ve yaygın kas hipotonisi belirginken, geç başlangıçlı formunda kardiyomiyopati beklenmez. Geç başlangıçlı hastaların tipik özelliği erken evrede diyaframlarının etkilenmesi ve USB gelişmesidir. Geç başlangıçlı erişkin hastalarda genellikle ilerleyici, kavşak tipi bir miyopati tablosuna eşlik eden diyafram kuvvetsizliği, solunum ve uyku problemleri görülür. Geceleri, düzenli aralıklarla tekrarlayıcı uyku bölünmeleri hastalığın ilk belirtisi olabilir. Gerekli hastalarda NİMV kullanılması ile hastaların yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (Mellies ve ark., 2001). Pompe hastalığında enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır.

Bu tedavi ile bazı hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme gözlenir. İnfantil form Pompe hastalarında enzim replasman tedavisi ile USB bulgularında düzelmeye eğilim olduğu bildirilmiştir (Kansagra ve ark., 2015).

Miyotonik Distrofi

Otozomal dominant geçişli sistemik bir hastalık olan miyotonik distrofi (MD), erişkin yaş grubunda en sık rastlanan musküler distrofidir. Tip 1 (MD1) ve tip 2 (MD2) olmak üzere farklı genetiğe sahip, klinikleri değişken 2 alt grubu olsa da her iki grupta da miyotoninin eşlik ettiği miyopati, bilişsel etkilenme, kardiyak bulgular ve endokrinopati ortak özelliklerdir (Udd ve ark., 2012; Theadom ve ark., 2014).

MD hastalarında çok sayıda periferik ve santral mekanizmaya bağlı uyku bozukluğu meydana gelir. Bunlar arasında gündüz aşırı uykululuk, noktürnal hipoventilasyon, uyku bölünmeleri, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları sayılabilir. MD, tüm nöromusküler hastalıklar içinde gündüz aşırı uykululuğuna en fazla neden olan hastalıktır (Dauvilliers ve ark., 2012). MD hastalarında, yapılan ölçeklere göre değişmekle birlikte, %30 ile %88'inde gündüz aşırı uykululuğu görülmektedir (Heatwole ve ark., 2012; Subramony ve ark., 2020). Bu belirti, kas bulgularından da önce ortaya çıkabilmektedir ve solunum ve kraniyofasiyal kaslarının tutulum şiddetinden bağımsızdır (van der Meche ve ark., 1994). Dolasıyla, bu bulgunun varlığı beyin sapı rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronların kaybı, büyüme hormonu salgılanmasında bozukluk gibi uyku-uyanıklık döngüsünü bozan santral mekanizmaları akla getirmektedir (Culebras ve ark., 1977; Ono ve ark., 1998). Gündüz aşırı uykululuğu olan MD1 hastaları, sabah zor uyanır, uykudan sonra dikkatleri düşüktür, yemek sonrası uyanık kalmakta güçlük çekerler (van der Meche ve ark., 1994; Subramony ve ark., 2020). Benzer şekilde MD2 hastalarının da gündüz aşırı uykululuğuna yönelik yapılan uyku ölçeklerinde (örneğin, gündüz uykululuk skalası [daytime sleepiness scale, DSS]) anormallik olduğu gösterilmiştir (Shepard ve ark., 2012; Lam ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda gündüz aşırı uykululuğu ile USB arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir (Subramony ve ark., 2020).

MD hastalarında USB de yaygındır (Oztura ve ark., 2005). Benzer şiddette solunum güçlüğü olan ama miyotonisi olmayan nöromusküler hastalığı olan bireylerle kıyaslandığında MD hastalarının apne-hipopne indeksi ve gece oksijen desatürasyonu daha yüksektir. Bunun olası nedenleri solunum kaslarındaki kuvvetsizlik ve buna eşlik eden miyotoni ile solunumun santral kontrol mekanizmalarındaki anormalliklerdir (Bourke ve ark., 2002). MD1 hastalarının yaklaşık yarısında OUAS, santral uyku apne sendromu veya uyku ile ilişkili hipoventilasyon görülmektedir (Subramony ve ark., 2020). MD2'li hastalarda az sayıda hasta ile gerçekleştirilen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da, PSG ile yapılan çalışmalarda MD2 hastalarının yaklaşık yarısında (%38-58) OUAS saptanmıştır (Romigi ve ark., 2014; Leonardis ve ark., 2015).

MD1 hastalarında HBS/WEH çalışması nadirdir ve bir çalışmada görülme oranının %22 olduğu bildirilmiştir (Yu ve ark., 2011). PEHB görece daha fazla çalışılmıştır ve MD1 hastalarında görülme oranının %25 ile %56 arasında değiştiği bildirilmiştir (Subramony ve ark., 2020).

Diğer nöromusküler hastalıklara benzer şekilde MD hastaları da USB'ye yol açan restriktif akciğer hastalığı açısından düzenli olarak klinik ve PFT ile takip edilmelidir. Gerekli hastalarda NİMV kullanılmalıdır. Gündüz aşırı uykululuğu olan hastalarda NİMV başarılı değildir. Bu hastalarda kullanılmalarına yönelik güçlü kanıtlar olmasa da modafinil veya metilfenidat gibi uyarıcı ilaçlar yan etkilerine dikkat edilerek denenebilir (Sakamuri ve ark., 2017; Subramony ve ark., 2020).

Edinsel Kas Hastalıkları

Dermatomiyozit, polimiyozit, inklüzyon cisimcik miyoziti gibi enflamatuar miyopatiler solunum ve orofarengeal kas tutulumu yaparak OUAS'a neden olabilir (Selva-O'Callaghan ve ark., 2009).

Sonuç olarak, motor nörondan kasa kadar farklı bölgeleri etkileyen nöromusküler hastalıklar, başta USB olmak üzere farklı uyku bozuklukları yapabilir. En sık noktürnal hipoventilasyon, OUAS ve santral uyku apne sendromu şeklinde kendini gösteren USB'ler morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin nöromusküler hastalıklardaki uyku problemlerini klinik olarak sorgulaması ve tanıması çok önemlidir. Nöromusküler hastalıkların solunum kaslarını etkileyen formları ön planda inspiratuar kasları etkilediğinden ve hastalığa bağlı kuvvetini kaybetmiş bu kasların özellikle REM uykusunda meydana gelen değişikliklere daha duyarlı olmasından dolayı, bu hastalıklarda solunum problemleri ilk olarak geceleri ve uykuda başlar. Hastanın birincil nöromusküler hastalığı ilerledikçe veya tedavi edilmedikçe belirtiler gündüz de ortaya çıkar. Solunum ve orofarengeal kasları etkileyebilen, iskelet anomalileri yapan nöromusküler hastalıkların klinik haricinde PFT gibi fizyolojik testler ile de taranması ve takip edilmesi önemlidir. Özellikle oturur ve yatar pozisyonda FVC değerlerinin karşılaştırılması solunum kaslarındaki etkilenmeyi erken evrede yüksek duyarlılıkta gösterebilir. Klinik ve fizyolojik olarak uyku ilişkili hipoventilasyon düşünülen hastalara PSG yapılmalıdır. Kronik hipoventilasyon gelişen hastalara NİMV uygulanmalıdır. Zamanında uygulanan bu tedavi ile eşlik eden hastalıkların azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve mortalitenin azaltılması/geciktirilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

- *Aboussouan LS. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:979-989.*
- *Alves RS, Resende MB, Skomro RP, Souza FJ, Reed UC. Sleep and neuromuscular disorders in children. Sleep Med Rev. 2009;13:133-148.*
- *Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:849-856.*
- *Bahnasy WS, El-Heneedy YAE, El-Seidy EAS, Labib NAA, Ibrahim ISE. Sleep disturbances in diabetic peripheral neuropathy patients: a clinical and polysomnographic study. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54:23.*
- *Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. Eur Respir J. 1994;7:1403-1408.*
- *Barr CW, Claussen G, Thomas D, Fesenmeier JT, Pearlman RL, Oh SJ. Primary respiratory failure as the presenting symptom in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve. 1993;16:712-715.*
- *Boentert M. Sleep and Sleep Disruption in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20:25.*
- *Boentert M, Glatz C, Helmle C, Okegwo A, Young P. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89:418-424.*
- *Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A, Young P. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:319-325.*
- *Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. Eur Respir J. 2002;19:1194-1201.*
- *Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. Thorax. 1983;38:616-623.*
- *Caggiano S, Khirani S, Verrillo E, et al. Sleep in infants with congenital myasthenic syndromes. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21:842-851.*
- *Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. Chest. 2000;117:205-225.*

- *Chan CK, Mohsenin V, Loke J, Virgulto J, Sipski ML, Ferranti R. Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). Chest. 1987;91:567-570.*
- *Chandan S, Shukla G, Gupta A, Srivastava A, Vibha D, Prasad K. Acute-onset Restless legs syndrome in acute neurological conditions-a prospective study on patients with the Guillain-Barre syndrome and acute stroke. Acta Neurol Scand. 2018;137:488-499.*
- *Chio A, Cicolin A. Sleep in ALS: more than discomfort or respiratory breathing disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; (Epub ahead of print).*
- *Chokroverty S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disorders: a condition in search of recognition. Muscle Nerve. 2001;24:451-455.*
- *Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barre syndrome. Brain. 2005;128:2535-2545.*
- *Culebras A, Podolsky S, Leopold NA. Absence of sleep-related growth hormone elevations in myotonic dystrophy. Neurology. 1977;27:165-167.*
- *Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:390-392.*
- *Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. Sleep Med Rev. 2012;16:539-545.*
- *David WS, Bundlie SR, Mahdavi Z. Polysomnographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1997;152(Suppl 1):S29-35.*
- *Della Marca G, Frusciante R, Dittoni S, et al. Sleep disordered breathing in facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Neurol Sci. 2009;285:54-58.*
- *Dhand UK, Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases. Curr Opin Pulm Med. 2006;12:402-408.*
- *Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5:17-39.*
- *Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. Thorax. 1982;37:840-844.*
- *Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. Chest. 1996;110:664-669.*
- *Fernandes Oliveira E, Nacif SR, Alves Pereira N, et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. J Phys Ther Sci. 2015;27:2013-2018.*
- *Fitting JW, Paillex R, Hirt L, Aebischer P, Schluep M. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1999;46:887-893.*
- *Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil. 2001;82:123-128.*
- *Gao J, Li Y, Sun Y, et al. The study of sleep disorder factors in patients with Guillain-Barre syndrome. Int J Neurosci. 2016;126:893-898.*
- *Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). Neurology. 2012;79:348-357.*
- *Iyadurai SJP. Congenital Myasthenic Syndromes. Neurol Clin. 2020;38:541-552.*
- *Johnson DC, Kazemi H. Central control of ventilation in neuromuscular disease. Clin Chest Med. 1994;15:607-617.*
- *Kansagra S, Austin S, DeArmey S, Kazi Z, Kravitz RM, Kishnani PS. Longitudinal polysomnographic findings in infantile Pompe disease. Am J Med Genet A. 2015;167A:858-861.*
- *Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. J Neurol Sci. 1999;164:82-88.*
- *Lam EM, Shepard PW, St Louis EK, et al. Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2. Neurology. 2013;81:157-164.*
- *Leonardis L, Blagus R, Dolenc Groselj L. Sleep and breathing disorders in myotonic dystrophy type 2. Acta Neurol Scand. 2015;132:42-48.*
- *Limousin N, Blasco H, Corcia P, Arnulf I, Praline J. The high frequency of restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2011;12:303-306.*
- *Liu S, Shen D, Tai H, et al. Restless Legs Syndrome in Chinese Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Neurol. 2018;9:735.*
- *Lo Coco D, Mattaliano P, Spataro R, Mattaliano A, La Bella V. Sleep-wake disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:839-842.*
- *Lo Coco D, Piccoli F, La Bella V. Restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Mov Disord. 2010;25:2658-2661.*
- *Lo Coco D, Puligheddu M, Mattaliano P, et al. REM sleep behavior disorder and periodic leg movements during sleep in ALS. Acta Neurol Scand. 2017;135:219-224.*
- *Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2001;124:2000-2013.*
- *Manni R, Cerveri I, Ottolini A, et al. Sleep related breathing patterns in patients with spinal muscular atrophy. Ital J Neurol Sci. 1993;14:565-569.*
- *Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2004;14:797-803.*
- *Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. Neurology. 2001;57:1290-1295.*
- *Miller F, Moseley CF, Koreska J, Levison H. Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. J Pediatr Orthop. 1988;8:133-137.*
- *Moon K, Punjabi NM, Aurora RN. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes in older adults. Clin Geriatr Med. 2015;31:139-147.*
- *Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, Chen R, Bolton CF. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. Muscle Nerve. 1996;19:1328-1333.*
- *Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, et al. CSF hypocretin levels in Guillain-Barre syndrome and other inflammatory neuropathies. Neurology. 2003;61:823-825.*
- *Ono S, Takahashi K, Jinnai K, et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. Neurology. 1998;50:535-538.*
- *Osanai S, Akiba Y, Nakano H, Matsumoto H, Yahara O, Onodera S. Charcot-Marie-Tooth disease with diaphragmatic weakness. Intern Med. 1992;31:1267-1270.*
- *Oztura I, Guilleminault C. Neuromuscular disorders and sleep. Curr Neurol Neurosci Rep. 2005;5:147-152.*
- *Pera MC, Romeo DM, Graziano A, et al. Sleep disorders in spinal muscular atrophy. Sleep Med. 2017;30:160-163.*
- *Pinard JM, Azabou E, Essid N, Quijano-Roy S, Haddad S, Cheliout-Heraut F. Sleep-disordered breathing in children with congenital muscular dystrophies. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:619-624.*
- *Pincherle A, Patruno V, Raimondi P, et al. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with Myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2012;2:219-224.*
- *Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. J Neurol Sci. 1995;129(Suppl):19-26.*
- *Polat M, Sakinci O, Ersoy B, Sezer RG, Yilmaz H. Assessment of sleep-related breathing disorders in patients with duchenne muscular dystrophy. J Clin Med Res. 2012;4:332-337.*
- *Pradella M. Sleep polygraphic parameters in neuromuscular diseases. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52:476-483.*
- *Rajabally YA, Shah RS. Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve. 2010;42:252-256.*
- *Rasche K, Keller T, Hader C, Leidag M, Prinz C. Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Type 2 Diabetes and Vice Versa. Eur Endocrinol. 2013;9:107-109.*
- *Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. Chest. 2017;152:1070-1086.*

- *Reyhani A, Benbir Senel G, Karadeniz D. Effects of Sleep-Related Disorders on the Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis. 2019;19:148-154.*
- *Romigi A, Albanese M, Placidi F, et al. Sleep disorders in myotonic dystrophy type 2: a controlled polysomnographic study and self-reported questionnaires. Eur J Neurol. 2014;21:929-934.*
- *Runte M, Spiesshoefer J, Heidbreder A, et al. Sleep-related breathing disorders in facioscapulohumeral dystrophy. Sleep Breath. 2019;23:899-906.*
- *Sajgalikova K, St. Louis E, Gay P. Neuromuscular disorders and sleep. In: Chokroverty S, Ferini- Strambi L (eds). Oxford Textbook of Sleep Disorders. Oxford, UK, Oxford; 2017;301-312.*
- *Sakamuri S, Day JW. Sleep and neuromuscular disease. In: Miglis M, editor. Sleep and neurologic disease. Academic Press, London, 2017;183-200.*
- *Selva-O'Callaghan A, Sampol G, Romero O, Lloberes P, Trallero-Araguas E, Vilardell-Tarres M. Obstructive sleep apnea in patients with inflammatory myopathies. Muscle Nerve. 2009;39:144-149.*
- *Shepard P, Lam EM, St Louis EK, Dominik J. Sleep disturbances in myotonic dystrophy type 2. Eur Neurol. 2012;68:377-380.*
- *Souza CC, Hirotsu C, Neves EL, et al. Sleep pattern in Charcot-Marie-Tooth disease type 2: report of family case series. J Clin Sleep Med. 2015;11:205-211.*
- *Subramony SH, Wymer JP, Pinto BS, Wang ET. Sleep disorders in myotonic dystrophies. Muscle Nerve. 2020;62:309-320.*
- *Sun X, Zhao X, Liu Q, et al. Study on sleep-wake disorders in patients with genetic and non-genetic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020; (Epub ahead of print).*
- *Tascilar NF, Saracli O, Kurcer MA, Ankarali H, Emre U. Is there any relationship between quality of life and polysomnographically detected sleep parameters/disorders in stable myasthenia gravis? Acta Neurol Bel. 2018;118:29-37.*
- *Testa MB, Pavone M, Bertini E, Petrone A, Pagani M, Cutrera R. Sleep-disordered breathing in spinal muscular atrophy types 1 and 2. Am J Phys Med Rehabil. 2005;84:666-670.*
- *Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2014;43:259-268.*
- *Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012;11:891-905.*
- *van der Meche FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:626-628.*
- *Vandoorne E, Vrijsen B, Belge C, Testelmans D, Buyse B. Noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: effects on sleep quality and quality of life. Acta Clin Belg. 2016;71(6):389-394.*
- *Verrillo E, Bruni O, Pavone M, et al. Sleep architecture in infants with spinal muscular atrophy type 1. Sleep Med. 2014;15:1246-1250.*
- *Vitacca M, Montini A, Lunetta C, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2018;25:556-e33.*
- *Weinberg J, Klefbeck B, Borg J, Svanborg E. Polysomnography in chronic neuromuscular disease. Respiration. 2003;70:349-354.*
- *White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. Eur Respir J. 1995;8:807-814.*
- *Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. J Appl Physiol (1985). 1998;85:908-920.*
- *Yu H, Laberge L, Jaussent I, et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study. Sleep. 2011;34:165-170.*

BÖLÜM 36
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0036

Başağrısı ve Uyku

Prof. Dr. Hikmet Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Manisa

GİRİŞ

Başağrısı ve uyku arasındaki resiprokal ilişki uzun yıllardır bilinmekle birlikte; henüz bu ilişkinin anatomik, fizyolojik, klinik ve nozolojik bağlantıları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Nöro-görüntüleme ve nörobiyolojik belirteçler hakkında yeterli bilgimizin olmadığı dönemlerde bile pek çok çalışmacı bu karmaşık konuya açıklık getirmeye çalışmışlardır. Romberg'in 1853 yılında başağrısı ile ilgili yaptığı bir çalışmada "Atak genellikle derin ve ferahlatıcı bir uyku ile sonlanıyor" saptamasından yirmi yıl sonra, 1873 yılında Lieving, başağrısı uyku ilişkisini gösteren ilk çalışmayı yayınlamıştır (Singh ve Sahota, 2013). Dexter ve Weitzman ise, 1970 yılında başağrısı ile uyku evreleri arasındaki ilişkiyi tanımlayarak bu konuda literatüre önemli katkılarda bulunmuşlardır (Dexter ve Weitzman, 1970). Nöro-bilim alanında yapılan buluşlar ve polisomnografi (PSG) gibi yeni tanı enstrümanların klinik pratiğimize kazandırılması ile başağrısı uyku ilişkisi hakkında bu gün daha çok şey bilinmektedir. Örneğin bu gün; başağrısının uykunun mikroyapısını etkileyerek uykuya dalma süresini uzatabildiği, uyku devamlılığını bozabildiği, derin uyku latansını uzatabildiği, derin uyku süresini azaltabildiği, netice olarak uyku verimini azaltabildiği bilinmektedir. Öte yandan; uyku bozukluklarının, başağrısı için tek başına tetikleyici bir faktör olduğu da görülmektedir. Uyku yoksunluğu ya da aşırı uyku migren başağrılarında yatkınlık oluşturan bir faktör olarak ağrıyı tetiklerken; karanlık loş bir odada uyumak otonom sıfırlamayı tetikleyerek migrenöz başağrısı ataklarını azaltan bir önlem olabilmektedir. Herhangi bir farmakolojik tedavi vermeksizin sadece uyku hijyeninin etkin bir şekilde düzenlenmesi ile migren başağrılarında ağrının sıklık ve süresinin azaldığını bildiren pek çok çalışma vardır (Digre, 2019; Singh ve Sahota, 2013; Mitsikostas ve ark., 2010; Calhoun ve Ford, 2007; Alberti, 2006). Başağrısının oluşmasında ve uykunun düzenlenmesinde beyin sapı ve hipotalamusta yer alan bazı nöroanatomik yapıların ve bazı nöromediyatörlerin ortak görev aldıkları bilinmektedir. Bu ortak jeneratörlerin ve nöromediyatörlerin etkilenmesi sonucunda; başağrısı uyku bozukluğuna; uyku bozukluğu da başağrısına neden olabilmektedir.

BAŞAĞRISININ VE UYKUNUN FİZYOPATOLOJİSİ

Başağrısı, ekstrakraniyal ve intrakraniyal yapıların başa yansıyan ağrısı nedeniyle hissedilmektedir. Bu yapıların nosiseptif innervasyonu "trigeminovasküler sistem" denen; C ve A delta lifleri aracılığıyla ağırlıkla trigeminal sinirin oftalmik dalı ve kısmen de üst servikal dorsal kök gangliyonları tarafından sağlanmaktadır. Meningeal duysal aferentler ikinci sıra duysal nöronların bulunduğu spinal trigeminal çekirdek ve servikal (cervical, C) 1-2 dorsal boynuzda sinaps yaparlar. Birbirleri ile bağlantılı olan bu trigeminoservikal kompleks aynı zamanda komşu cilt ve kas yapılarından da uyaran alır, dolayısıyla intrakraniyal-visseral olarak başlayan ağrının periorbital ve oksipital bölgelerde de hissedilmesinden sorumlu olur. İkinci sıra duysal nöronlardan köken alan asendan yollar talamusa gelmeden; ponsta rafe çekirdekleri, lokus seruleus, üst salivatör çekirdek, parabrakial çekirdek, soliter çekirdek (nucleus tractus solitarius), beyin sapı retiküler formasyon, mezensefalik retiküler formasyon, periakuaduktal gri madde (PAG), oksipital korteks ve hipotalamusa da bağlantı verirler ve daha sonra talamusun ventral posteromedial, posterior ve lateral posterior çekirdeklerine uzantılar gönderirler (Dodick ve ark., 2003). Nitekim; fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları dâhil birçok çalışma başağrısı ataklarında kortikal oksipital yapılar kadar hatta daha çok beyin sapı yapılarının aktif olduğunu işaret etmektedir (Korabelnikova ve ark., 2020; Freedom, 2015; Evers, 2010; Alberti, 2006; Dodick ve ark., 2003). Başağrısı atağında verilen triptanlardan sonra beyin sapı yapılarının aktivasyonunun ortadan kalması da bunu desteklemektedir (Cameron ve ark., 2015). Bu yapıların katkısı ile aşırı uyarılmaya (hipereksitabilite) yatkın nöronal yapılar herhangi bir tetikleyici ile kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgası (cortical spreading depression, CSD) oluştururlar. CSD tüm kortekse yayılarak uzun süreli bir nöronal inhibisyona yol açar. Bu durum, CSD dalgasının bölgesel kan akımında bir azalma ile izlendiği manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve magnetoensefalografi (MEG) dâhil birçok invaziv olmayan metot ile gösterilmiştir (Chen ve ark., 2013). Bu kortikal-nöronal yayılan depresyon dalgasının klinik ifadesi "aura fazı"dır. CSD ile trigeminovasküler sistemin aktivasyonu dural kan damarlarından enflamasyonla nosiseptif nöronlarda (kalsitonin geni ile ilişkili peptit [calcitonin gene-related peptide, CGRP]), P maddesi, vazoaktif intestinal polipeptit (VİP), metalloproteinazlar gibi ağrı uyarıcı vazoaktif nöropeptitlerin salınmasına; bu salınım da vazodilatasyona neden olur (vazodilatasyon fazı). Vazoaktif maddelerin periferik ve santral düzeyde trigeminal sistemin duyarlı hale gelmesi ile oluşan duysal girdiler de ikinci sıra nöronlarla kuintotalamik (trigeminotalamik) yolak ile talamusa uzantılar gönderirler. Talamustaki sinapstan sonra kortekse ulaşan duysal girdiler ağrı olarak işlemlenir (başağrısı fazı). Aynı zamanda bu nöronlarla ponsta üst salivatör çekirdek arasında refleks bir bağlantı vardır. Bu bağlantı pterigopalatin (sfenopalatin) gangliyon boyunca aracılık edilen kraniyal parasempatik akışı sağlar. Bu akış, olasılıkla başağrısı ataklarındaki eşlikçi otonom belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar. Gerek glutamat, glisin, tirozin gibi nörotransmiterlerin biyokimyasal düzeydeki değişiklikleri; gerek santral duyarsızlaşma (desensitizasyon) sıklık ve sürelerinin artması allodini ve kronik başağrısı gelişimine neden olur (Evers, 2010).

Uyku; temel olarak talamusun koordinatörlüğünde kognitif afektif sistemin, sirkadiyen ritmin homeostatik sürecin, hipotalamus ve beyin sapı gibi nöroanatomik yapılarda yer alan çekirdeklerin, nöromediyatörlerin etkileri ile düzenlenen dinamik bir süreçtir. Sirkadiyen ritim ön hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenir (Fuller ve ark., 2006). Bu ritmin oluşumunda rol alan en güçlü uyaran güneş ışığıdır. Retinal fotoreseptörler aracılığıyla gelen ışık ya da karanlık uyaranı suprakiazmatik çekirdeğin ritmik aktivitesine bağlı olarak triptofan öncülünden melatonin sentezini ve salgısını düzenler. Işık uyaranı ile melatonin salgısı engellenirken, karanlık uyaranı ile melatonin salgılanır. Akşam 21:00 gibi başlayan bu melatonin salgısı gece 02:00 gibi en yüksek düzeye ulaşarak uykunun başlatılmasında katkıda bulunur (de Coo ve ark., 2019; Dosi ve ark., 2015; Mitsikostas ve ark., 2010; Rains ve Poceta, 2010). Uyku ihtiyacımız ve uykunun içeriği ise homeostatik süreç tarafından belirlenir. Homeostatik süreç sirkadiyen ritim ile uyumlu çalışır. Uyku ihtiyacı, kişinin daha önceki günlerdeki uyku süresi, uyku içeriği ve kalitesi ve gündüzün nasıl geçmiş olduğu ile ilişkili olarak uykuya geçme zamanını

ve uykunun iç mimarisini değiştirir. Uykunun mikroyapısının oluşumunda ve düzenlenmesinde anatomik olarak beyin sapı, diensefalon, bazal ön beyin, talamus ve hipotalamus önemli rol oynar. Gama aminobütirik asit (GABA), adenozin, opioidler, asetilkolin, dopamin, histamin, norepinefrin, melatonin gibi nörotransmiterler uyku-uyanıklığın düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (Saper, 2013; Fuller ve ark., 2006). Uyanıklık boyunca rafe çekirdeklerinden başlayan serotonerjik aktivite talamus, hipotalamus ve frontobazal bölgeye yayılır. Özellikle arka hipotalamusun ventrolateraline ulaşan bu aktivite, uykunun oluşumunu sağlayan peptit yapıdaki β-endorfin, α-melanosit uyarıcı hormon, delta uykusunu tetikleyen peptit (delta sleep inducing peptide, DSIP), GABA, galanin gibi bir dizi hipnojen nitelikli maddenin sentezine ve birikmesine yol açar. Ön hipotalamusta gelen bu döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarıların ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdekte GABAerjik nöronları uyarması uyanıklık ile ilgili merkezleri engelleyerek uykuyu başlatır (Scammel ve ark., 2017). Uyku sırasında asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) aktivitesi durur ve talamustan duysal bilgilerin geçişine engel olunarak korteksin uyarılmasının önüne geçilir. Böylece uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) evresi gerçekleşir. Mezensefalon ve ponsta bulunan, asetilkolin kullanan bu nedenle kolinerjik denen REM-açık (REM-on) hücrelerin aktif hale geçmesi ile de REM uykusu ortaya çıkar. REM uykusu sırasında ayrıca rafe çekirdeğinde bulunan serotonerjik, lokus seruleustaki noradrenerjik ve ponsta bulunan dopaminerjik nöronların aktivitesi baskılanarak asetilkolin aktivitesinde artışa neden olur. Artan bu asetilkolin aktivitesi lokus seruleus ve dorsal pontin kolinerjik nöronlar aracılığı ile REM uykusu sırasında gözlenen atoninin ya da hipotoninin oluşmasını sağlar (Scammell ve ark., 2017; Fuller ve ark., 2006).

Başağrısı ve uykunun bu kısa fizyopatolojik özetinden de anlaşılacağı üzere; hem başağrısının ortaya çıkmasında hem de uykunun düzenlenmesinde ortak anatomik bölgeler ve nöromediyatörler rol oynamaktadırlar. Bu fizyopatolojik ortaklıkların bir sonucu olarak da özellikle birincil başağrıları ile uyku bozuklukları arasında güçlü bir ilişki ortaya çıkmaktadır.

BAŞAĞRISI VE UYKU İLİŞKİSİ

Gece uykusu sırasında olan başağrıları önceleri bozulan uykunun bir nedeni ya da sonucu olarak algılanmıştır. Ancak yapılan biyokimyasal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları başağrısı uyku ilişkisinin sanıldığından daha karmaşık ve iç içe geçmiş başka mekanizmaları da içerdiğine dikkat çekmiştir. Birincil başağrılarının tanısı ayrıntılı öykü (bu öyküde başağrısının tipik özellikleri ve paroksismal özellikleri detaylı sorgulanmalı), nörolojik bakı ve ikincil başağrısı nedenlerinden ayırıcı tanının yapılması ile konur. Uykuyu bozabilecek ve gece ya da sabah başağrısına yol açabilecek tıbbi durumlar (örneğin obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon) klinik değerlendirme veya tüm gece yapılan bir PSG incelemesi ile tanımlanabilir. Buna karşılık, sıklıkla gece uykusunda veya uyanma sırasında ortaya çıkan migren, küme başağrısı, kronik paroksismal hemikrania ve hipnik başağrısı gibi birincil başağrıları klinik değerlendirme ile kolayca tanınabilir. Rasmussen (1993) başağrısı olan olgularda genel nüfusa göre uyku bozukluğunun daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bir başka çalışmada kronik gerilim tipi başağrısı olan olgularda en yaygın semptomun uykusuzluk olduğu bildirilmiştir (Maizels, 2004). Yapılan bir başka çalışmada, başağrısı olanların %55'inde bir uyku bozukluğunun olduğu ve sadece bu uyku bozukluğunun tedavisinin bile herhangi bir başka medikal tedavi verilmeksizin başağrısında belirgin bir iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (Paiva ve ark., 1997). Trigeminovasküler sistem üzerinden üretilen ağrının algılanmasında hipotalamusun dorsal kısmında yer alan analjezik etkili hipokretinerjik çekirdeklerinin ayrı bir önemi vardır. Küme başağrılı olgularda bu bölgenin uyarımı ağrının tedavisinde etkin bulunmuştur (Evers, 2010). Hipotalamusun, özellikle de suprakiazmatik çekirdeğin başağrısı ve uyku ilişkisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Zurak, 1997). Bu nedenle migren başağrısı, küme başağrısı ve hipnik başağrıları uyku evrelerinden etkilenmektedir. Migren başağrılarında (Brun ve ark., 1995) ve küme başağrılarında (Leone ve ark., 1997) melatonin seviyelerinin düşük olduğu, bunun da bu olgularda hipotalamik tutulumun bir kanıtı olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada melatonin verilmesi ile küme başağrılarında ağrının önlendiği (Leone ve ark., 1996) bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise (May ve Goadsby, 1998) küme başağrılarında fonksiyonel görüntüleme çalışılmış ve ağrı atağı sırasında hipotalamusta aktivite artışı gösterilmiştir. Hipotalamusun yanı sıra noradrenerjik lokus seruleus ile serotonerjik dorsal rafe çekirdeği uyku-uyanıklık ve ağrının düzenlenmesinde önemli diğer anatomik yapılardır. Yapılan çalışmalar özellikle serotonerjik sistemin ve melatoninin hem uykunun düzenlenmesinde hem de ağrının düzenlenmesinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (Silberstein, 1994). Hem serotonerjik sistem hem de melatonin bu düzenleyici etkilerini GABAerjik sistemi uyararak ve kalsiyumun hücre içine girişini düzenleyerek yaparlar. Bu etkilerin bir sonucu olarak serebral vasküler yapıların tonusunu azaltır, prostaglandin sentezini engeller, böylece trigeminovasküler nosiseptif aferentleri uyaran perivasküler enflamasyona engel olur (Dodick ve ark., 2003).

Başağrısının uyku sırasında ya da sonrasında oluşuna göre ya da gözlendiği uyku evresine göre çeşitli sınıflamalar önerilmiştir (Sahota ve Dexter, 1990). Ancak başağrısı ve uyku arasındaki karmaşık resiprokal ilişki bu sınıflandırma çalışmalarını zorlaştırmıştır. Çünkü başağrısı uyku bozukluğu için; uyku bozukluğu da başağrısı için en önemli yatkınlık oluşturan faktörlerden biridir. Başağrısı bozulan gece uykusunun veya uykuyu bozan bir sürecin sonucunda ortaya çıkabileceği gibi; gece uykusunun bozulmasının bir nedeni de olabilir. Uyku pratiğinde sıkça karşı karşıya kaldığımız bazı medikal durumlar (örneğin uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, parasomniler vb) gece uyku yapısını bozarak, bu olgularda daha çok da sabahları ortaya çıkan başağrılarına yol açabilirler. Öte yandan; migren, küme başağrısı, kronik paroksismal hemikrania, ya da hipnik başağrısı gibi birincil başağrısı tabloları da uyku başlangıcını güçleştirerek ya da devamlılığını bozarak gece uyku yapısını bozabilirler. Bazen de ortak bir yatkınlık oluşturan faktör, örneğin duygu durum bozuklukları bir yandan gerilim tipi başağrısına neden olurken bir yandan da uykusuzluğa neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar; küme başağrısı ve hipnik başağrılarının uyku ve hipotalamus tutulumu ile ilişkisi olan kronobiyolojik bozukluklar olduğuna dair güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır (Pergolizzi ve ark., 2020; de Coo ve ark., 2019; Dosi ve ark., 2015; Dodick ve ark., 2003). Küme başağrısı sirkadiyen ritim ile yakın ilişki gösterirken; hipnik başağrısında da çalar saat deseni, yani gecenin aynı saatinde tetiklenme özelliği görülmektedir. Küme başarısının, hipnik başağrısının ve paroksismal hemikranianın REM uykusunda ortaya çıkması da ağrı ve uykunun ortak jeneratörleri ve yolakları ile açıklanabilir. REM uykusunu organize eden periakuaduktal gri madde, lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdekleri aynı zamanda ağrının talamus ve üst merkezlere uluşmasında da önemli bir yolaktır (Dodick ve ark., 2003). Ağrı ve uykuyu düzenleyen bu jeneratör ve yolakların tanımlanması gerek ağrı tedavisinde gerek uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde bu gün kullandığımız seçeneklerin ortaya çıkmasına yol açmışlardır. Bu çalışmalar sayesinde; küme başağrılarında oksijen tedavisinin (Geerlings ve ark., 2011), verapamilin (Blau ve Engel, 2004), steroidlerin (Leone M ve ark, 2017) ve lityumun katkıları (Brandt ve ark., 2020) ya da dirençli küme başağrılarında hipotalamik derin beyin uyarımının etkinliği (Vyas ve ark., 2019) ortaya konabilmiştir. Yine; paroksismal hemikrania tedavisinde indometazinin etkisi (Leone ve ark., 2017); obstrüktif

uyku apne sendromuna bağlı sabah başağrılarında herhangi bir analjezik kullanmaksızın tek başına sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) ya da iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bilevel positive airway pressure, BPAP) kullanılması (Lovati ve ark., 2020) ile ağrının ortadan kalktığının gösterilmesi bu çalışmalardan sadece bazılarıdır. Uyku bozukluğu olan olgularda başağrısı sıklığının normal nüfusta gözlenenin dört katı daha fazla tanımlandığı göz önünde bulundurulursa, bu konunun önemi daha iyi anlaşılacaktır. Neticede eşlik eden bir hastalık durumu olsun olmasın uyku bozukluğu ve başağrısı birlikteliklerı olguların yaşam kalitelerini bozan, yakınmalarını arttıran, tedavinin etkinliğini ve prognozu etkileyen bir durumdur. Ocak 2018 yılında yenilenen "Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması"nda kriterleri belirlenmiş uyku ile ilişkili başağrıları içinde sadece "Diğer birincil başağrıları" başlığı altında yer alan hipnik başağrısı ile "İkincil başağrıları" ana başlığı "Homeostaz bozukluklarına bağlı başağrıları" başlığı altında yer alan "uyku apne başağrısı" tanımlanmıştır (IHS, 2018). Ancak bu yazıda migren, küme başağrısı ve gerilim tipi başağrısı gibi diğer birincil başağrılarının da uyku ve bozuklukları ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Migren Başağrısı

Migren başağrısı sanayileşmiş toplumlarda en sık gözlenen nörolojik bozukluklardan biridir. Dört yaşından önce nadir olan ve prevalansı yaş ile artan migren başağrısı ergenlik öncesi her iki cinste eşitken; ergenlikten sonra muhtemelen hormonal değişikliklere bağlı olarak kadınlarda daha sık bildirilir (Dodick ve ark., 2003; Alberti, 2006; Cameron ve ark., 2015; Dosi ve ark., 2015). Tipik migren başağrısı; tek taraflı, orta-şiddetli zonklayıcı özellikte, fiziksel aktivite ile atan, fonofobi, fotofobinin eşlik ettiği, bulantı, kusma ile birlikte olabilen bir başağrısıdır. Ataklar 4-72 saat sürebilir. Olguların %15-20'sinde ağrı atağından yarım saat ya da bir saat önce aura (çoğunlukla görsel) tanımlanır. En az üç ay süre ile ayda 15 günden fazla ve günde de 4 saatten fazla süren ağrı formuna dönüştüğünde artık "kronik migren başağrısı" söz konusu demektir. Bu olgularda ayda 15 günden fazla analjezik kullanımı veya bir ayda on günden fazla triptan kullanımı da söz konusu olabilir ki bu durumda da "ilaç aşırı kullanım başağrısı" söz konusudur. Bu başağrısı tablolarında uykusuzluk klinik tablonun önemli ve yaşam kalitesini bozan önemli bir parçasıdır. Migren başağrısı ile uyku arasında güçlü bir ilişki vardır. Çünkü uykunun düzenlenmesinde rol oynayan beyin sapı, talamus ve hipotalamus bölgeleri aynı zamanda migren patogenezinde de rol oynarlar (Freedom, 2013). Özellikle de lokus seruleus, dorsal rafe çekirdeği ve periakuaduktal gri madde uykunun düzenlenmesinde oynadıkları önemli rolün yanı sıra santral antinosiseptif ağda da önemli rol oynarlar (Dodick ve ark., 2003). Lokus seruleus ve dorsal rafe çekirdeği aynı zamanda norepinefrin ve serotonin için ana depo görevi görürler. Bir yandan "uyku-uyanıklık döngüsü"nü düzenlerken; bir yandan da serebral kan akışı ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğini düzenleyerek nosiseptif bilgileri taşıyarak, migren patogenezinde önemli bir rol oynarlar (Evers, 2010). Olguların neredeyse %60'ında başağrısından önceki 24 saat süresince mutluluk, sinirlilik, depresyon, açlık, susuzluk veya parestezi semptomlarının tanımlanması bu tablolarda hipotalamik bir etkilenme olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Nitekim; migren başağrısının tetikleyicileri arasında olan hormonal değişiklikler (menstrüasyon), mevsimsel döngüler, jeoklimatik faktörler, sosyal alışkanlıklar, uyku-uyanıklık döngüleri, uyku evreleri ile ilişki, *'jet-lag'* bozukluğu, vardiyalı çalışma bozukluğu gibi sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının olması da migren başağrısında homeostatik adaptasyon mekanizmalarının bozulması ile açıklanmaktadır (Dodick ve ark., 2003; Zurak, 1997). Kortekse ulaşan monoaminerjik uzantıların çoğu duysal kortekse, özellikle de görsel kortekse ulaşarak migren ataklarında gözlenen görsel auraların ortaya çıkmasına neden olur.

Migren başağrısı ataklarının sirkadiyen bir ritmi vardır ve bu özellik atakların bazı uyku evrelerinde (NREM-3 [N3] ve REM uykusu gibi) ve sabah uyanmayı takiben neden ortaya çıktığını da açıklar (Zurak, 1997). Hem REM uykusunda hem de migren başağrısı atağında otonom aktivite ve serotonin konsantrasyonlarında gözlenen artış ve azalışlar son zamanlarda dikkati tekrar "serotonin - migren başağrısı ilişkisi"ne yöneltmiştir. Migren atağının başlangıcında, serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitin (5-HİAA) idrar atılımının arttığı ve tüm vücutta serotoninin hızla azaldığı uzun zamandır bilinmektedir (Curzon ve ark., 1966). Öte yandan REM uykusu sırasında da serotonin azalmaktadır (Cespuglio, 2018). Serotonin düzeylerindeki azalma ya da tükenme migren başağrısı için tetikleyici bir faktördür. Bu da REM uykusunda migren atağının niye daha belirgin olarak ortaya çıktığını açıklamaktadır. Bütün bu gözlem ve çalışmalar, son yıllarda migren ve küme başağrılarının tedavisinde serotonin reseptör agonistlerinin (triptanlar) gelişmesine yol açmışlardır (Dodick ve ark., 2003). Migren başağrısı ve uyku ilişkisinde dopamin de önemli bir nöromediyatördür. Esneme, uyuşukluk, sinirlilik, duygu durum değişiklikleri, hiperaktivite gibi migren başağrısının prodromal belirtileri, migren başağrısı fizyopatolojisinde dopaminerjik sistemin doğrudan rolü olduğunu desteklemektedir (Peroutka, 1997). Dopaminerjik sistem serotonerjik sistem tarafından düzenlenir, ataklar arasında serotonin salınımının azalması, dopamin salınımını azaltarak ağrı reseptörlerinde duyarlılık artışına neden olabilir (Mascia ve Schoenen, 1998). Migren başağrılarında dikkat çeken diğer bir nöromediyatör ise melatonindir (Anderson, 2019). Epifiz bezinde triptofan öncülünden sentezlenen melatonin GABA'nın inhibitör etkilerini arttırarak; GABAerjik iletim tarafından engellenen ağrı devrelerinin aktivasyon eşiğini düşürür. İkinci olarak; kalsiyumun hücre içine girişini düzenleyerek serebral arterlerde tonusu azaltır, perivasküler enflamasyonu sınırlar, trigeminovasküler nosiseptif aferentlerin aktivasyonunu önler. Bu bilgilerden yola çıkılarak pek çok çalışmada "melatonin - migren başağrısı ilişkisi" araştırılmıştır (Anderson, 2019; Freedom, 2015; Evers, 2010; Dodick ve ark., 2003; Brun, 1995). Bir çalışmada migren başağrısı olgularında atak sırasında hem plazmada hem de idrarda melatoninin azaldığı gösterilmiştir (Brun, 1995).

Uykusuzluk ya da aşırı uyku migren atağına neden olurken; loş ve sakin bir ortamda uyumak ağrı atağının sonlanmasına katkıda bulunur. Migren başağrılı olguların yarısından fazlası uykuyu başlatmada ve sürdürmekte zorluk çektiğini bildirmektedir (Kelman ve Rains, 2005). Tek başına uyku hijyeninin düzeltilmesi bile migren başağrısında ağrının şiddetini ve süresini azaltmaktadır (Calhoun ve Ford, 2007). Yapılan polisomnografik çalışmalar migren başağrısında; total uyku zamanının azaldığını, uyku latansının kısaldığını, uyanıklık reaksiyonlarının arttığını, N3 ve REM uykusunun latanslarının uzayıp sürelerinin kısaldığını, NREM-2 (N2) uykusunda artış olduğunu göstermiştir (Sullivan ve ark., 2019; Verma ve ark., 2016; Karthik ve ark., 2013). Bir başka çalışmada migren başağrısı olgularında parasomni görülme sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla olduğu bildirilmiştir (Alberti, 2006).

Migren başağrısı olgularının bazılarında bildirilen bir diğer tablo patlayan baş sendromu (epizodik kraniyal duysal şok) olarak bilinir. İlk kez 1920'de Robert Armstrong-Jones isimli Galli bir psikiyatrist tarafından tanımlanmış olan bu tabloda; uykudan uyandıran, birkaç saniye süre ile kafada patlayıcı ses hissi şeklinde tanımlanan bir durum söz konusudur. Ataklar uyanıklıktan uykuya geçerken ortaya çıkma eğilimindedir. Hem REM hem de NREM uykusu sırasında olabilirler. Beyin sapında retiküler formasyonun geçici nöronal fonksiyon bozukluğu sonucu meydana geldiği, transkraniyal manyetik uyarım uygulamasının bu olgularda etkin olabileceği (Puledda ve ark., 2021) ileri sürülse de fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Migren - uyku bozukluğu birlikteliğinde tedavi farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi şeklinde iki ana başlıkta planlanmalıdır. Farmakolojik olmayan tedavide; uyku hijyeni, bilişsel davranışçı terapi, gevşeme terapisi, biyo-geribildirim (biofeedback), transkraniyal manyetik uyarım, vagal sinir uyarımı, nöromodülasyon, akupunktur, sağlıklı beslenme, iyi hidrasyon, stres yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri, magnezyum oksit ve riboflavin kullanımı yer alır. Farmakolojik tedavi ise akut atak tedavisi ve profilaksi tedavisi şeklinde planlanır (Yılmaz, 2018).

Akut atak tedavisinde; triptanlar, dihidroergotamin, ergotamin, nöroleptikler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, gepantlar, ditanlar, kalsitonin gen ilişkili peptidi hedef alan (anti-calcitonin gene related peptid, anti-CGRP) monoklonal antikorlar kullanılır. Son zamanlarda geliştirilen ajanlar içinde trigeminal sinir gangliyonlarında ve dural arterler çevresindeki CGRP reseptörleri ana hedefi oluşturmaktadır. Küçük bir molekül olan CGRP antagonisti gepantlar; triptanlar gibi vasküler hemodinami üzerinde etki göstermediğinden koroner arter ya da periferik arter hastası olgularda da oldukça güvenli ve etkin bir seçenek olarak kullanılmaktadırlar. Klinik testleri yapılan ve atak kontrolünde oldukça etkili bulunan olcegepant, intravenöz kullanılma zorunluluğu nedeniyle; telcagepant ise karaciğer toksisitesi nedeniyle ağrıyı sonlandırmada etkin bulunmalarına rağmen klinik pratiğe geçmemiştir. Bu grupta sadece ubrogepantın faz 3 çalışması henüz devam etmektedir. Yine atak tedavisinde kullanılan 5-hidroksitriptamin (serotonin, 5-HT) 1F reseptörlerinin seçici agonisti olan ditanlar triptanlardan farklı olarak, kan damarları üzerindeki serotonin reseptörlerine etki etmediğinden koroner ve serebral vazokonstrüksiyona neden olmazlar. Bu grupta yer alan lasmiditan 100-200 mg oral alındığında ağrı atağını sonlandırmada oldukça etkin bulunmuştur (Digre, 2019; Cameron ve ark., 2015).

Profilaksi tedavisinde ise; antihipertansifler (beta blokörler, kalsiyum blökerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme, ACE] inhibitörleri, vb), antidepressanlar (serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar, vb), nöbet önleyici ilaçlar (sodyum valproat, topiramat), botulinum toksin enjeksiyonları, büyük oksipital sinir blokajı, anti-CGRP monoklonal antikorları kullanılır. Bunların içinde en yeni seçenek olan anti-CGRP monoklonal antikorları, kan-beyin bariyerini geçmeyen, karaciğer ve böbrekten atılmayan, peptit doğası nedeniyle oral kullanılamayan ve yarı ömrü haftalar süren büyük moleküllerdir. Bu grupta yer alan erenumab aylık 70-140 mg derialtı enjeksiyon ile ülkemizde de dirençli başağrılarında kullanılmaya başlamıştır. Fremanezumab, galcanezumab ve eptinezumab gibi moleküllerin ise henüz faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Maliyeti yüksek ve uzun dönem yan etkilerini henüz bilmediğimiz bu seçenekler, bu gün için ancak diğer profilaksi tedavilerine yanıt vermeyen olgularda önerilmektedir (Digre, 2019). Bunun için de profilaksi tedavisi doğru planlanmalıdır. Klinik pratikte; tedavide gecikme, düşük doz ilaç kullanımı, tedavi süresinin kısa tutulması ve ilaç seçerken eşlik eden hastalıklara dikkat edilmediği gibi uygulama hataları sıkça görülmektedir. Yapılan önemli yanlışlardan biri de ergotamin, triptan, basit analjezik, opioid veya kombine analjeziklerin ayda 10-15 günden fazla alınmasına bağlı olarak gelişen başağrısı durumlarıdır. Çoklu analjezik aşırı kullanım başağrısı olarak bilinen bu durumlara uyku bozuklukları sıklıkla eşlik etmektedir. Bu nedenle burada tedavinin amacı hem ağrıyı sonlandırmak hem de eşlik eden uyku problemini çözmek olmalıdır. Medikal tedavide seçilecek ajana en küçük dozda başlayıp titre edilerek, yan etkiler gözetilerek tedavi düzenlenmelidir. Olgu tedaviyi tolere edebilmiş ve yarar görmüşse en az altı ay profilaksi tedavisi sürmeli ve olgu ağrı günlükleri ile daha sonra tekrar değerlendirilmelidir (Digre, 2019).

Gerilim Tipi Başağrısı

Hafif-orta şiddette, sıkıştırır gibi tanımlanan, iki taraflı yerleşimli, yarım saatten bir haftaya kadar sürebilen başağrısıdır. Fiziksel aktivite ile ilişkili değildir, bulantı, kusma, fonofobi ya da fotofobi tanımlanmaz. En az altı ay süre ile ayda 15 günden daha fazla ortaya çıkan gerilim tipi başağrısı olduğunda tablo "kronik gerilim tipi başağrısı" olarak tanımlanır. Bu klinik tablolar anksiyete ya da depresyon ile birliktedir ve bu başağrılarına uyku bozuklukları (insomni, hipersomnolansın santral bozuklukları, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları) eşlik eder. Bu başağrılarında yapılan PSG çalışmalarında; uyku latansında kısalma, uyuduktan sonraki uyanıklık periyodlarında artış, N3 uykusunda azalma, total uyku süresinde azalma ve uyku etkinliğinde azalma bildirilmektedir (Jennum ve Jensen, 2002). Tedavisinde aynı migren tedavisinde olduğu gibi, farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi seçenekleri kullanılır. Asetil salisilik asit, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar ve asetaminofen gibi basit analjezikler yalnızca kısa bir süre için veya seyrek kullanılırsa etkili olabilir. Bazı olgularda masaj, meditasyon, biyo-geribildirim gibi farmakolojik olmayan seçeneklere yanıt iyidir. Profilaksi tedavisinde ise trisiklik antidepressanlar veya seçici serotonin geri alım inhibitörleri etkin bulunmuştur (Singh ve Sahota, 2013; Mitsikostas ve ark., 2010; Rains ve Poceta, 2010).

Küme Başağrısı

Sigara içen erkeklerde daha çok gözlenen, 30-180 dakika süreli, periorbital-temporal yerleşimli, otonom belirtiler ile (konjonktival kızarıklık, gözyaşı akıntısı, burun akıntısı, göz kapağında düşme, miyozis gibi) giden, günün aynı saatlerinde, sıklıkla da gece 01:00-02:00, gündüz olursa 13:00-15:00 gibi tepe yapan tek taraflı başağrısıdır. İki-üç ay sürebilen küme dönemlerinde günde birkaç atak şeklinde ortaya çıkarlar. Küme başağrılarında atakların tipik özellikleri kişiden kişiye değişse de, genellikle aynı kişide her gün aynı saatte meydana gelir. Olguların çoğunda gece uykuya daldıktan yaklaşık 90 dakika sonra ataklar ortaya çıkar. Yüzeysel uykuda ya da derin uykuda da olmakla birlikte küme başağrısı atakları ağırlıklı olarak REM uykusunda meydana gelmektedir (de Coo ve ark., 2019; Alberti, 2006). Ağrı atakları mevsimsel (sonbahar, ilkbahar) ve/veya sirkadiyen özellikler içerir. Olguların %80'inde ataklar gece uykusunda ortaya çıkar (Pergolizzi, 2020). Ağrıların uyku ile olan bu yakın ilişkisi nedeni ile olgular yatak odasına gitmekten, uyumaktan korkar hale gelirler. Küme başağrılarının epizodik doğası ve otonom özellikleri hipotalamik tutulum ile açıklanmaktadır (Leone ve ark., 2017). İlk olarak küme başağrısı olgularında melatonin, kortizol, testesteron, prolaktin, büyüme hormonu, triptofan ve beta lipotropin dâhil olmak üzere çeşitli hormonların sirkadiyen salgı ritminde değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (Dodick ve ark., 2003). Bu nöromediyatörlerin salgı ritmindeki değişiklikler ataklarda meydana gelir, remisyonlarda salgı ritmi de normale döner. Bu ilişki küme başağrılarında gözlenen periyodik hipotalamik fonksiyon bozukluğu hipotezini desteklemektedir. Bu hipotezin bir diğer kanıtı ise; bu olgularda ağrı atakları sırasında yapılan PET çalışmalarının, ağrı atağı sırasında aynı taraftaki hipotalamusun daha yüksek aktivasyon gösterdiğini ortaya koymuş olmasıdır (de Coo ve ark., 2019). Hipotalamik tutulumu destekleyen bir diğer kanıt bu başağrılarında lityumun etkin olmasıdır. Lityum alındıktan sonra seçici olarak hipotalamusta birikir, merkezi sinir sisteminde serotonerjik iletimi arttırarak sirkadiyen ritmi değiştirir. REM uykusunu stabilize eder (Dodick ve ark., 2003). Bu olgularda gözlenen uyku-uyanıklık düzeninde bozulma, REM latansında uzama ve REM uykusunda azalma ön hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde bulunan biyolojik saatin işlev bozukluğu ile ilgili olabilir. Nitekim; Arkin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada küme başağrısı olgularında kontrol grubu ile kıyaslandığında ön hipotalamus hacminde artış olduğu, bu durumun supraki–

azmatik çekirdek alanında yapısal bir değişikliğe bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (de Coo ve ark., 2019). Küme başağrısı olgularında uykunun devamlılığı bozulmuş, total uyku süresi, REM uyku süresi ve uyku verimi azalmıştır. Bu başağrısının ağırlıklı olarak REM uykusunda ortaya çıktığı uzun yıllardır bilinen bir konudur (Dexter ve Weitzman, 1970). Atakların yoğun olduğu dönemde N3 uykusunda artış bildirilmiştir (Pergolizzi ve ark., 2020; Lovati ve ark., 2020). Gece uykuda ağrı yaşamaları nedeniyle bu olgularda insomni kliniğin bir parçasıdır (Pergolizzi ve ark., 2020). Epizodik formunda bir hafta ile bir yıl arasında remisyonlar gözlenirken; kronik formunda remisyon gözlenmez. Bu tabloların atak tedavisinde 5-8 litre/dakika oksijen inhalasyonu ağrıyı %70 sonlandırmaktadır (Johnson ve ark., 2013; Geerlings ve ark., 2011). Atak tedavisinde intramusküler dihidroergotamin, tercihen deri altı veya oral triptanlar ve kortikosteroidler diğer seçenekleri oluşturur (Brandt ve ark., 2020). Bu başağrılarında, migren profilaksisinde kullanılan analjeziklerin çoğu etkisiz olduğu için, profilaksi tedavisinde verapamil, topiramat, melatonin, baklofen, valproik asit, lityum ve steroid seçeneklerinden biri ya da kombinasyonları kullanılmalıdır. Ancak verapamili kullanırken her altı ayda bir elektrokardiyografi (EKG) kontrolü yapılmalı ve doza dikkat edilmelidir. Çünkü 240 mg/gün üzerindeki dozlarda EKG dalgalarından PR aralığının uzaması verapamil için korkulan bir yan etkidir (Brandt ve ark., 2020; Leone ve ark., 2017; Blau ve Engel, 2004).

Paroksismal Hemikrania

Küme başağrısına benzer bulgu ve belirtiler ile ortaya çıkar ama daha kısa süreli, daha sık yaşanır. Ataklar günde 2-45 dakika sürebilen, ipsilateral otonom belirtiler ile giden, tek taraflı, neredeyse sadece REM uykusunda gözlenen başağrılarıdır. Kadınlarda daha sık gözlenir. Ağrılar indometazine duyarlıdır (Sahota ve Dexter, 1990). İndometazini tolere edemeyen olgular için siklooksijenaz tip 2 inhibitörleri, verapamil ve topiramat önerilebilir (Yılmaz, 2018; Singh ve Sahota, 2013). Konjonktival kızarıklık ve yırtılma ile kısa süreli tek taraflı nevraljiform başağrısı atakları (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing, SUNCT) ve kraniyal otonom semptomlu kısa süreli tek taraflı nevraljiform başağrısı atakları (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms, SUNA) gibi paroksismal başağrılarında tedavi seçeneği olarak lamotrijin, topiramat ya da gabapentin düşünülmelidir (Yılmaz, 2018).

Tablo 1. Hipnik başağrısı için ICHD-III beta* tanı kriterleri (IHS, 2018).

A) Tekrarlayıcı bir başağrısı olup aşağıda belirtilen özellikler ile (B-E) uyumlu olması gerekir
B) Başağrısı sadece uykuda ortaya çıkar ve uyanmaya neden olur
C) Üç aydan uzun süredir devam eden ve ayda 10 gün ya da daha sık olarak tekrarlayan başağrısı söz konusudur
D) Ağrı 15 dakika veya daha uzun süreli olup; uyandıktan sonra 4 saate kadar devam edebilir.
E) Ağrı sırasında kraniyal otonom belirti ve huzursuzluk görülmez
F) ICHD-III beta versiyonunda tanımlanan başka bir klinik tablo ile bu durum açıklanamaz
*The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition.

Hipnik Başağrısı

Uluslararası başağrısı bozuklukları sınıflandırması 2018 yılı son versiyonunda birincil başağrıları bölümünde "Diğer birincil başağrıları" başlığı altında yer alan hipnik başağrısı (HB) ilk kez 1988 yılında Raskin tarafından, uykudan uyandıran ve en fazla bir saat süren, tüm başı içine alan künt başağrısı olarak tanımlanmıştır (Raskin, 1988). Bu tanımlama 2013 yılında güncellenmiştir. Güncel tanımıyla HB, 50 yaş üzerindeki bireylerde, ayda ≥15 kez görülen ve gece uykudan uyandıran, 15 dakikadan uzun süreli, otonom bulguların eşlik etmediği birincil başağrısı formudur (Tablo 1). Başağrısının A ve B maddeleri ile uyumlu olmasına karşılık, C, D ve E maddelerinde belirlenen özelliklerden ikisine uyum göstermesi durumunda "Muhtemel hipnik başağrısı" olarak kabul edilmektedir (IHS, 2013).

Üçüncü basamak başağrısı kliniklerinde yapılan bir çalışmada başağrılı hastalar içinde yıllık görülme sıklığı %0,07-0,35 olarak bulunmuş, ileri yaş grubunda ise görülme sıklığı %1,4-1,7 olarak bildirilmiştir (Yılmaz, 2018). Yaşla birlikte sıklığı giderek artan hipertansiyon, HB tablolarına sıklıkla eşlik eder. Ancak sadece gece uykuda kan basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği başağrısı ile karakterize noktürnal hipertansiyon sendromu HB'den ayırt edilmelidir. Klinik olarak yapısal bir lezyon ile ilişkili olmaksızın genellikle 50 yaş sonrasında ortalama 60 yaşlarında başlayan, kadınlarda daha sık gözlenen, sadece uykuda ortaya çıkan, uykudan uyandıran, 4 saatten daha uzun sürmeyen ve eşlik eden başka bir bulgunun olmadığı tekrarlayıcı özellikte başağrılarında HB düşünülmelidir. Son zamanlarda yapılan olgu bildirilerinde genç olguların sıklığı da göz önünde bulundurularak son uluslararası başağrısı bozuklukları sınıflandırmasında, bu başağrıları için yaş faktörü tanı kriterleri olmaktan çıkarılmıştır (Yılmaz, 2018). Ağrı, gerilim tipi başağrısı veya migrenöz özellikte başağrısı özellikleri gösterebilir. Genelde künt ve tüm başta yaygın bir ağrı olarak tanımlanır. Belirli ve ısrar eden bir lokalizasyonu yoktur. Ağrı hafif ya da orta şiddettedir ancak, olguların %20'si bu başağrılarını çok şiddetli olarak tanımlarlar. Genellikle 15 dakika-180 dakika sürelidirler. Tanı kriterleri arasında bulunmamakla birlikte; ağrı sırasında bulantı, fono-fotobobi, otonom belirtiler gözlenebilir. Ağrı sadece uykuda ve neredeyse hep aynı saatte ortaya çıkar. Bu nedenle "çalar saat başağrısı" olarak da isimlendirilmektedir (Dodick ve ark., 2003). Genelde de uykuya daldıktan 2-4 saat sonra ağrı ortaya çıkar. İlk dönemlerde bu ağrının uykunun REM dönemi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir, ancak sonradan yapılan çalışmalarda bu ağrıların NREM döneminde de ortaya çıktığı gösterilmiştir (Verma ve ark., 2016). Bu olgularda PSG, başağrısına yol açabilen uyku ile ilişkili solunumsal olayları ayırt etmek ve HB'nin uykunun hangi evresi ile ilgili olduğunu anlamakta faydalı bir yöntemdir. Bazı PSG çalışmalarında HB ataklarının daha çok REM uykusu sırasında ortaya çıktığı bildirilmiş; ağrı yolaklarının düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinen dorsal rafe ve lokus seruleus nöronlarının REM uykusunun sonunda tekrar aktive olmalarının bu duruma neden olduğu ileri sürülmüştür (Pinessi ve ark., 2003). Bütün bu bulgular HB'nin uykunun evreleri ile değil, doğrudan uyku ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Nitekim, Liang ve Wang, HB ataklarının, ağrı eşiğinin derin uykuya göre daha düşük olduğu, uyanıklığa yakın hafif uyku evrelerinde (NREM-1, NREM-2 veya REM uykusu) olduğunu bildirmişlerdir (Liang ve Wang, 2014). Yaş ilerledikçe, sirkadiyen ritmi kontrol eden ve melatonin salınımından sorumlu olan suprakiazmatik çekirdekteki nöronların azaldığı ve uyku-uyanıklık döngüsünün değiştiği gösterilmiştir (Saper, 2013). Yaşla birlikte derin uykunun (NREM-3) belirgin şekilde azalmasının, ağrı eşiğinin düşük olduğu daha yüzeysel bir uyku döngüsüne neden olabileceği ileri sürülmüştür (Fuller ve ark., 2006). HB'nin en önemli özelliği uyuduktan sonra daima aynı saatlerde ortaya çıkmasıdır. Ağrı hafif ya da orta şiddette başağrısıdır, ancak olguların beşte biri şiddetli başağrısı olarak tanımlamaktadırlar. Olguların üçte ikisinde başağrısı iki taraflıdır. Başağrısı atakları genelde 15-180 dakika olarak bildirilmekle birlikte daha uzun süren başağrıları da tanımlanmaktadır. Olguların çoğunda başağrısı dirençli günlük süreğen başağrısı gibidir, ama ayda 15 günden daha az süreli epizodik özellikte başağrısı gibi tanımlanan alt grupları da bildirilmiştir.

Genelde gerilim tipi başağrısına benzer bir klinik tanımlanmakla birlikte özellikle bulantı-kusmanın eşlik ettiği formları da migrenöz özellikte başağrısı özellikleri taşımaktadır. HB'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak uyku ile ilişkili olması sirkadiyen ritmin bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (Pinessi ve ark., 2003). Uyanıklığı sürdürmede ve endojen ağrı kontrolünde rolü olan periakuaduktal gri madde, rafe çekirdekleri, lokus seruleus gibi yapıların kişinin uykuya geçebilmesi için aktiviteleri NREM ve özellikle REM döneminde baskılanmaktadır. Bu nedenle uyku sırasında ağrı kontrol sisteminde yetersizlik olmakta ve ağrıların ortaya çıkması kolaylaşmaktadır (Pergolizzi ve ark., 2020). Yapılan kraniyal MRG çalışmalarında hipotalamus gri maddede hacim azalması gösterilmiştir (Dodick ve ark., 2003). Ağrıların döngüsel özelliği, gece ortaya çıkmaları hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olarak görülmektedir. Bu başağrılarının ortaya çıkmasında serotonin ve melatoninin fonksiyonel yetersizliği söz konusudur (Evers, 2010). Suprakiazmatik çekirdeğin beyin sapı endojen ağrı kontrolünde rolü olan yapılarla serotonerjik özellikte bağlantısının varlığı nedeniyle serotonin ayrıca hipotalamik-pineal bağlantı ile pineal bezden geceleri salgılanan ve yukarıda belirtildiği gibi uyku sırasında endojen ağrı kontrolündeki yetersizliğe karşılık uyku sırasında ağrı kontrolünü sürdürmede rolü olan melatonin bu nedenle hipnik başağrısının patogenezinde önem kazanmaktadır (Yılmaz, 2018; Liang ve Wang, 2014; Leone ve ark., 1996). Yaşla birlikte hipotalamo-pineal bağlantının aktivitesindeki azalma ve pineal bezden salgılanan melatoninin azalması küme başağrılarında gösterildiği gibi hipnik başağrısının ortaya çıkmasında da önemli rol oynar (Liang ve Wang, 2014). Ayırıcı tanıda uyku apne başağrısı, migren, küme başağrısı, noktürnal hipertansiyon, hipoglisemi atakları, ilaç aşırı kullanım başağrısı, paroksismal hemikrania, temporal arterit, ilaç yan etkileri, saçlı deri ve kafa içi patolojilerine bağlı başağrıları dışlanmalıdır. Olgularda genelde gündüz gün içerisinde uyanık durumda başlayan bir başağrısı tanımlanmaz. Ayırıcı tanıda bu özellik önemlidir. Bu hastalığın patogenezinde rol oynayan mekanizmaları göz önünde bulundurduğumuzda, serotonin ve melatoninin fonksiyonel yetersizliğini düzelten lityum HB tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak görülmektedir. Lityumun kan düzeyi takibi ile gece tek doz olarak 300-600 mg/gün şeklinde kullanılması önerilmektedir (Yılmaz, 2018; Liang ve Wang, 2014). Ayrıca gece tek doz olarak kafein 40-60 mg/gün, melatonin 3 mg/gün, flunarizin 5 mg/gün, indometazin 25-75 mg/gün, asetazolamid 250-500 mg/gün, klonazepam 1-3 mg/gün şeklinde kullanımlarının da tedavide etkili olabilecekleri bildirilmektedir (Singh ve Sahota, 2013). Ancak, ileri yaşlarda uzun süreli lityum kullanımının yan etkileri tolere edilememektedir, bu nedenle en sık uygulanan yaklaşım kafein ve indometazini ayrı ayrı veya birlikte kullanmak şeklindedir (Yılmaz, 2018). Son yıllarda, topiramat ile düzelen HB'li olgular yayınlanmıştır (Liang ve Wang, 2014; Singh ve Sahota, 2013; Rains ve Poceta, 2010; Guido ve Specchio, 2006).

Uyku Apne Başağrısı

Obstrüktif uyku apne sendromu olan olgularda %30-70 arasında değişen oranlarda başağrısı tanımlanmaktadır. Ancak "sabah başağrısı" obstrüktif uyku apne sendromu olan olgularda %15-74 oranlarında bildirilirken; normal nüfusta %4-6 oranlarında bildirilen "uyku apne başağrısı"nın obstrüktif uyku apne sendromuna özel olduğu düşünülmektedir (Mitsikostas ve ark., 2010). Birincil başağrısı öyküsü olanlarda ve kadınlarda daha sık olarak bildirilen bu başağrıları; uluslararası başağrısı bozuklukları sınıflandırmasında "İkincil başağrıları" ana başlığı "Homeostaz bozukluklarına bağlı başağrıları" başlığı altında tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu kriterler içinde en önemlisi olgularda tüm gece yapılmış bir polisomnografik incelemede apne-hipopne indeksinin 5 veya üzerinde olmasıdır. Bu başağrılarının niçin ve nasıl ortaya çıktığı ile ilgili bilgilerimiz henüz netleşmemiştir. Bu konuda hipoksi ve hiperkapni, hiperkapnik vazodilatasyon, beyin kan akımının otoregülasyonunda bozulma, kafa içi basınç artışı, boyun hareketlerinin yoğunluğu, uykuda solunum bozukluğuna eşlik eden diş sıkmalarının varlığı, obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda sık gözlenen depresyon, uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun neden olduğu uyanıklık reaksiyonları (arousal) sonucu uyku bütünlüğünün bozulması gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır (Lovati ve ark., 2020).

Sabah başağrılarının obstrüktif uyku apne sendromu olan olgularda sık tanımlandığını bildiren pek çok çalışma vardır (Lovati ve ark., 2020; Peruzzo ve ark., 2020; Spalka ve ark., 2020). Özellikle ileri yaşlarda ve kadınlarda bu ilişkinin daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Jennum ve Jensen, 2002). Uyku apne başağrısının tekrarlama sıklığı ve şiddetinin, obstrüktif uyku apne sendromunun şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Johnson ve ark., 2013). Ancak yine de, kronik başağrısı tanımlayan olgularda ciddi horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu sıklığının %1,5 olması, obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile oksijen desatürasyonunun derecesi arasında net bir ilişkinin ortaya konamamış olması nedenleri ile bu konu halen tartışmalı bir durum olarak değerlendirilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu dışında, diğer uyku bozukluklarında da benzer başağrısının yakınma olarak bildirilmesi, tanı kriterleri içinde önemli bir kriter olsa da tek başına sabah başağrısının uyku apne başağrısı için özel bir durum olamayacağını düşündürmektedir. Çünkü nöromusküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli durumlara bağlı gece solunum yetmezliği olan olgular sabahın erken saatlerinde başağrısından yakınırlar. Pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) tedavileri ile yeterli gece oksijenizasyonu sağlanması bu olgularda gece ya da sabah başağrılarını ortadan kaldırır (Johnson ve ark., 2013). Bu nedenle obstrüktif uyku apne sendromlu olgularının tanımladığı sabah başağrılarının uyku fizyolojisindeki bir bozukluktan çok hipoksi veya hiperkapninin fizyolojik ve serebral hemodinamik etkileri ile ilgili olduğunu düşünmek daha çok kabul gören bir görüştür. Öte yandan, obstrüktif uyku apne sendromunun etkin tedavisi ile başağrısının da ortadan kalktığını gösteren çalışmaların varlığı, obstrüktif uyku apne sendromu ve sabah başağrıları arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir (Lovati ve ark., 2020). Obstrüktif uyku apne sendromunun etkin tedavisi ile başağrısının iyileşmesi beklenir. Kilo verdirilmesi, uyku hijyeninin sağlanması, burunda yapılacak ve PAP tedavisinin etkinliğini arttırmaya yönelik cerrahi girişimler, ağız içi aparey uygulamaları ve altın standart tedavi seçeneği olarak da PAP tedavisi esas yaklaşımı oluşturur. Obstrüktif uyku apne sendromunun özgün tedavisi olan PAP tedavisi yapılana kadar bu olgularda hipnotik etkili veya opioidler gibi sedasyon yapıcı ajanlardan, kas gevşetici ajanlardan kaçınmak gerekir. Çünkü hipnotik ya da sedatif etkili bu ajanlar solunum depresyonuna neden olurlar. Obstrüktif uyku apne sendromunun etkin tedavisine rağmen ısrar eden ya da rezidüel kalan başağrısı durumlarında yeniden değerlendirme, gerekirse PSG tekrarı, titrasyon tetkikinin yeniden yapılması gerekli olabilir (Spalka ve ark., 2020).

Tablo 2. Uyku apne başağrısı için ICHD-III beta* tanı kriterleri (IHS, 2018).

A) Uyku sonrası uyanıklık döneminde görülen başağrısı C maddesinde yer alan kriterler ile uyumlu olmalı
B) Apne-hipopne indeksinin 5 veya üzerinde olduğu obstrüktif uyku apne sendromunun varlığı saptanmış olmalı
C) Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi olmalı: 1. Tanımlanan başağrısı obstrüktif uyku apne sendromunun başlangıcı ile zamansal ilişki içinde olmalı 2. Aşağıdaki kriterlerden biri veya ikisi bulunmalı a. Tanımlanan başağrısı, obstrüktif uyku apne sendromunun kötüleşmesi ile uyumlu olarak kötüleşmelidir b. Tanımlanan başağrısı, obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisi ile uyumlu olarak iyileşmelidir 3. Tanımlanan başağrısında aşağıda yer alan üç özellikten en az birisi bulunmalıdır a. Tanımlanan başağrısı bir ayda 15 gün veya daha fazla tekrarlamalıdır b. Tanımlanan başağrısı aşağıda yer alan özelliklerin tümünü karşılamalıdır ▪ İki taraflı lokalizasyon ▪ Basınç veya sıkıştırıcı özellik ▪ Bulantı ve foto-fonofobinin eşlik etmemesi c. Dört saat içinde ağrının sonlanması
D) ICHD-III beta versiyonunda tanımlanan başka bir klinik tablo ile bu durum açıklanamaz
*The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition.

Diğer Uyku ile İlişkili Başağrıları

Uyku bozuklukları ile ilişkili başağrıları içinde en sık bildirilen başağrılarından biri de uykusuzluk ile ilişkili olan başağrılarıdır (Yılmaz ve Kısabay, 2017). Bu olgularda gerilim tipi başağrısı kliniğine benzer özellikte başağrısı tanımlanmaktadır. Ayrıca bu olgularda depresyon ve anksiyete bozukluğu da sıklıkla tanımlanmaktadır. Uykuya dalma güçlüğü, sık uyanmalar ya da arzu edilenden daha önce uyanma nedeniyle yaşanan uyku yoksunluğunun bu başağrısına neden olduğu ileri sürülmektedir. Migren ve gerilim tipi başağrılı olguların yarısından fazlası uykuyu başlatma ya da sürdürmede sorun yaşamaktadır (Dosi ve ark., 2015; Freedom, 2013; Dodick ve ark., 2003; Jennum ve Jensen, 2002). Randomize kontrollü bir çalışmada, herhangi bir farmakolojik tedavi vermeksizin 12 haftalık davranışsal uyku düzenlemesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında migren başağrılarında istatiksel anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermiştir (Calhoun ve Ford, 2007). Ancak tek başına uyku bozukluğunu tedavi etmenin başağrısı tedavisine katkısını görebilmek için daha büyük serilerde daha çok çalışmanın yapılması gerekir. Öte yandan, uyku bozukluğu tek başına aynı stres, açlık gibi migren başağrılı olgularda ağrıyı tetikleyen bir faktör olabilmektedir (Korabelnikova ve ark., 2020; Freedom, 2015; Alberti, 2006). Bu durum; ağrının hipotalamik düzenlenmesinin bozulmasına neden olması, gece prolaktin tepe noktasında azalmaya, melatonin salınımında azalmaya ve kortizol konsantrasyonlarında artışa neden olarak uyku yapısını bozduğu şeklinde açıklanmaktadır (Dodick ve ark., 2003). Başağrısının etkin tedavisi de uykusuzluğun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Bir çalışmada ilaç aşırı kullanım başağrısında etkin tedavi ile toplam uyku süresinin, uyku veriminin arttığı ve uyanıklık reaksiyonlarının azaldığı bulunmuştur (Ferrini-Strambi ve ark., 2019). Uykusuzluk dışında, aşırı uyuma, uykuda anormal hareket ve davranışlar (parasomniler), uykuda diş gıcırdatma (bruksizm), sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, narkolepsi ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu gibi uyku bozukluklarında da gerilim tipi başağrısı klinik özelliklerini taşıyan başağrısı sıklıkla gözlenmektedir (Yılmaz ve Kısabay, 2017; Verma ve ark., 2016; Singh ve Sahota, 2013; Rains ve Poceta, 2010; Jennum ve Jensen, 2002).

ÇOCUKLUKTA BAŞAĞRISI VE UYKU BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ

Başağrısı olan çocuklarda uykunun tipik özelliklerini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Üstelik çocukluk çağında paroksismal vertigo, paroksismal tortikollis, paroksismal ataksi ve selim seyirli izole üçüncü kraniyal sinir etkilenmesi gibi migren varyantlarının olması bu grupta tanıyı zorlaştıran özellikler olmaktadır (Cheraghi ve ark., 2018). Periyodik sendromların semptomları da (tekrarlayan kusmalar, tekrarlayan karın ağrıları, yer değiştiren ekstremite ağrıları, vertigo, nedeni saptanamayan ateş, yeme bozuklukları gibi) yine çocuklarda migren başağrısının öncülü veya eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (Korabelnikova ve ark., 2020). Devamlı başağrısından yakınan çocukların %78'inde; başağrısı remisyon gösteren çocukların ise %25'inde uyku bozukluğunun varlığı gösterilmiştir (Dosi ve ark., 2015). Başağrısı olan çocuklarda en sık gözlenen uyku problemleri; uyku yoksunluğu, anne-baba ile uyuma, uykuya dalma ve sürdürme zorluğu, uyuyamama kaygısı, huzursuz uyuma, uyurgezerlik, uykuda enürezi, kâbuslar ya da uyku terörü gibi gibi parasomniler, sabah yorgun kalkma ve gündüz aşırı uyuma isteğidir (Cheraghi ve ark., 2018). Çocuk nüfusta başağrısının gösterdiği bu klinik varyantlar nedeniyle literatürde daha çok parasomni-başağrısı ilişkisinin araştırıldığını, bu çalışmalarda da parasomnili olgularda migren başağrısı sıklığının normal nüfustan daha sık gözlendiğini görüyoruz (Bellini ve ark., 2013). Öte yandan başağrılı çocuklarda parasomnilerin de daha sık olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan birçok çalışmada başağrılı çocuk olgularda parasomnilerin ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının daha sık gözlendiği, uyku latansının geciktiği, uyku süresinin azaldığı, uyuduktan sonraki uyanıklık reaksiyonlarının arttığı ve uyku veriminin azalmış olduğu bildirilmiştir (Nunes ve Bruni, 2015).

Sonuç olarak; başağrısı - uyku ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve eşlik eden durumlarda etkin bir tanı-tedavi kılavuzu oluşturmak için güncel tanı ve tedavi olanaklarının kullanıldığı deneyimlere gereksinim vardır. Bu kılavuzlar oluşana kadar önerilerimiz şu şekildedir:

1. Başağrısını ve var olan uyku bozukluğunu mevcut kriterler ile değerlendirin.
2. Mutlaka başağrısı ve uyku günlüklerini tanı enstrümanları arasına dâhil edin.
3. Sabah uyanmayı takip eden başağrısı durumlarında (küme, hipnik, migren gibi) uyku apne başağrısını dışlayın. Obstrüktif uyku apne sendromunun neden olduğu başağrılarında PAP tedavisi etkili olabilir ama geleneksel başağrısı tedavisinin gerekli olmadığına dair bir kanıtımız yoktur. Üstelik bu grup başağrılarında obstrüktif uyku apne sendromunda kullanılan diğer tedavi enstrümanla–

rının (ağız içi apareyler, cerrahi, kilo kaybı gibi) etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Ancak bu gün için kabul edilen görüş; şüpheli olgularda obstrüktif uyku apne sendromu etkin bir şekilde tedavi edilene kadar hipnotik-sedatif ilaçlardan kaçınmak gerektiği şeklindedir.

4. Kronik migren ve gerilim tipi başağrısı durumlarında olguların neredeyse üçte ikisi uykusuzluktan yakınmaktadır. Bu nedenle bu olgularda uykusuzluğu davranışsal yöntemler ve farmakolojik ajanlar kullanarak ortadan kaldırmak tedavi hedefinin bir parçası olmalıdır.
5. Uyku bozukluğu ile birlikte olan kronik başağrılı olgular psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete bozukluğu gibi) için risk grubu oluştururlar. Bu nedenle bu olguların hiç değilse bir defa psikiyatrik değerlendirilmeleri tedavide seçilecek ajanların isabetli olmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- *Alberti A. Headache and sleep. Sleep Med Rev. 2006;10(6):431-437.*
- *Anderson G. Integrating pathophysiology in migraine: Role of the gut microbiome and melatonin. Curr Pharm Des. 2019;25(33):3550-3562.*
- *Bellini B, Panunzi S, Bruni O, Guidetti V. Headache and sleep in children. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(6):335.*
- *Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. Headache. 2004;44(10):1013-1018.*
- *Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for Cluster Headache. CNS Drugs. 2020;34(2):171-184.*
- *Brun J. Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. Cephalalgia. 1995;15(2):136-139.*
- *Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. Headache. 2007;47(8):1178-1183.*
- *Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Headache. 2015;55(4):221-235.*
- *Cespuglio R. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. Sleep Med. 2018;49:31-39.*
- *Chen WT, Lin YY, Wang SJ. Headache frontiers: using magnetoencephalography to investigate pathophysiology of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(1):309.*
- *Cheraghi F, Shamsaei F, Fayyazi A, Yeganeh FM, Roshanaei G. Comparison of the quality of sleep and intensity of headache between migraine, tension headache and healthy children. Iran J Child Neurol. 2018;12(4):45-54.*
- *Curzon G, Theaker P, Philips B. Excretion of 5-hydroxyindolyl acetic acid (5HIAA) in migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1966;29(1):85-90.*
- *de Coo IF, Oosterhout WPJ, Wilbrink LA, Zwet EW, Ferrari MD, Fronczek R. Chronobiology and sleep in cluster headache. Headache. 2019;59(7):1032-1041.*
- *Dexter JD, Weitzzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. Neurology. 1970;20(5):513-518.*
- *Digre KB. What's new in the treatment of migraine? J Neuroophthalmol. 2019;39(3):352-359.*
- *Dodick DW, Eross EJ, Parish JM. Clinical, Anatomical, and Pysiologic Relationship Between Sleep and Headache. Headache. 2003;43(3):282-292.*
- *Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and Headache. Sem in Ped Neurol. 2015;22(2):105-112.*
- *Evers S. Sleep and Headache: The Biological Basis. Headache. 2010;50(7):1246-1251.*
- *Ferrini Strambi L, Galbiati A, Combi R. Sleep disorder-related headaches. Neurol Sci. 2019;40(1):107-113.*
- *Freedom T. Headache and sleep. Disease-a-Month. 2015;61(6):240-248.*
- *Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. Biol Rhythms. 2006;21(6):482-493.*
- *Geerlings RP, Haane DY, Koehler PJ. Rebound following oxygen therapy in cluster headache. Cephalalgia. 2011;31(10):1145-1149.*
- *Guido M, Specchio LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: a case report. Headache. 2006;46:1205-1206.*
- *Headache Classification Committee of the International Headache society (IHS). The International classification of Headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-221.*
- *Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. Sleep Med Rev. 2002;6(6):471-479.*
- *Johnson KG, Ziemba AM, Garb JL. Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a retrospective analysis. Headache. 2013;53(2):333-343.*
- *Karthik N, Sinha S, Taly AB, Kulkarni GB, Ramachandraiah CT, Rao S. Alteration in polysomnographic profile in migraine without aura compared to healty controls. Sleep Med. 2013;14(2):211-214.*
- *Kelman L, Rains J. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. Headache. 2005;45(7):904-910.*
- *Korabelnikova EA, Danilov AB, Danilov AB, Vorobyeva YD, Latysheva NV, Artemenko AR. Sleep Disorders and Headache: A Review of Correlation and Mutual Influence. Pain Ther. 2020;9(2):411-425.*
- *Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache; a double-blind pilot study with parellel groups. Cephalalgia. 1996;16(7):494-496.*
- *Leone M. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache. Cephalalgia. 1997;17 (4):551.*
- *Leone M, Giustiniani A, Cecchini AP. Cluster headache: present and future therapy. Neurol Sci. 2017;38(1):45-50.*
- *Liang JF, Wang SJ. Hypnic headache: a review of clinical features, therapeutic options and outcomes. Cephalalgia. 2014;34(10):795-805.*
- *Lovati C, Peruzzo S, Pecis M, Santus P, Pantoni L. Sleep, headache, and sleep breathing disturbances: a polisomnographic study. Neurol Sci. 2020;41(2):455-456.*
- *Maizels M. The patient with Daily headaches. Am Fam Physician. 2004;70(12):2299-2306.*
- *Mascia A, Schoenen JA. Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. Cephalalgia. 1998;18(4):174-182.*
- *May A, Goadsby PJ. Cluster headache: imaging and other developments. Curr Opin Neurol. 1998;11(3):199-203.*
- *Mitsikostas DD, Viskos A, Papadopoulos D. Sleep and Headache: the Clinical Relationship. Headache. 2010;50(7):1233-1245.*
- *Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolesence: aspects, diagnosis, and therapeutic approach. J Pediatr. 2015;91(6):26-35.*
- *Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. Arch Intern Med. 1997;157(15):1701-1705.*
- *Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Wollmuth C, Taylor R, Breve F. Exploring the connection between sleep and cluster headache:A narrative review. Pain Ther. 2020;9(2):359-371.*
- *Peroutka SJ. Dopamine and migraine. Neurology. 1997;49(3):650-656.*
- *Peruzzo S, Lovati C, Pecis M, Santus P, Pantoni L. Sleep, sleep apneas, and headache in general population. Neurol Sci. 2020;41(2):455-456.*
- *Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, Zibetti M, Gentile S, Mutani R. Hypnic headache syndrome: association of the attacks with REM sleep. Cephalalgia. 2003;23(2):150-154.*
- *Puledda F, Ajona DM, Goadsby PJ. Exploding head syndrome (a.k.a. episodic cranial sensory shock) responds to single-pulse transcranial magnetic stimulation. Eur J Neurol. 2021;28(4):1432-1433.*
- *Rains JC, Poceta JS. Sleep and Headache. Curr Treat Opin in Neurol. 2010;12:1-15.*
- *Raskin NH. The hypnic headache syndrome. Headache. 1988;28(8):534-536.*
- *Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and*

relation to lifestyle. Pain. 1993;53(1):65-72.
- *Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. Headache. 1990;30(2):80-84.*
- *Saper CB. The neurobiology of sleep. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(1):19-31.*
- *Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. Neuron. 2017;93(4):747-765.*
- *Silberstein SD. Tension-type headaches. Headache. 1994;34(8):2-7.*
- *Singh NN, Sahota PS. Sleep-Related Headache and its Management. Curr Treat Options Neurol. 2013;15;704-722.*
- *Spalka J, Kedzia K, Kuczynski W, et al. Morninig headache as an obstructive sleep apnea-related symptom among sleep clinic patients-a cross-section analysis. Brain Sci. 2020;10(1):57.*
- *Sullivan DP, Martin PR, Boschen MJ. Physiological sleep interventions for migraine and tension-type headache: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019;9(1):6411.*
- *Verma R, Nagar KK, Garg RK, Uniyal R, Sharma PK, Pandey S. Study of sleep disorders and polysomnographic evaluation among primary chronic Daily headache patients. J Neurosci Pract. 2016;7(1):72-75.*
- *Vyas DB, Ho AL, Dadey DY, et al. Deep brain stimulation for chronic cluster Headache: A Review. Neuromodulation. 2019;22(4):388-397.*
- *Yılmaz H, Kısabay AK. Uyku bozuklukları ve Nörolojik hastalıklar. Kumral E, Editör. Nörolojik bilimler Ders kitabı. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2017;1815-1840.*
- *Yılmaz H. Uyku ile ilişkili başağrılarında tanı ve tedavi. Türkiye Klinikleri. 2018;11(1):89-93.*
- *Zurak N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. Cephalalgia. 1997;17(7):723-728.*

BÖLÜM 37
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0037

Nöroimmünolojik Hastalıklar ve Uyku

Prof. Dr. Serhan Sevim

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Organizmanın kendine ait antijenleri tanıyarak onlara karşı immünolojik reaksiyon oluşturmamasına immünolojik tolerans adı verilir. Bu toleransın kaybolduğu durumlarda organizma kendi antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı gösterir, sistemik dolaşımda ya da bazı dokularda otoantikorlar oluşur. Bu anormal bağışıklık yanıtı "otoimmünite", otoimmünite sonucu oluşan doku hasarı ya da organ veya sistemlerin fonksiyonlarında artma veya azalmayla giden klinik tablolar ise "otoimmün hastalıklar" olarak tanımlanır. Bazılarının nedeni halen bilinmese de otoimmün hastalıkların birçoğunun etiyolojisinde genetik ve endojen faktörlerin yanında mikroorganizmalar, toksinler, ilaçlar, kimyasallar ve radyasyon gibi çevresel faktörlerin rol oynadığı ortaya konmuştur.

Otoimmün bir hastalık birincil olarak santral ya da periferik sinir sistemlerinde bozukluğa yol açıyorsa "nöroimmünolojik hastalık" olarak tanımlanır. Bu tür hastalıklar arasında multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), miyastenia gravis, Guillian-Barre sendromu (GBS), kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati (KEDP), nörolupus, nörobehçet, nöroSjögren ve paraneoplastik nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Bu bölümde MS başta olmak üzere NMOSD, GBS ve bu hastalıklarda uyku bozukluklarından söz edilecektir. Uyku bozukluklarının oldukça nadir ve çok büyük çoğunluğunun olgu sunumu şeklinde bildirildiği paraneoplastik nörolojik hastalıklar, miyastenia gravis, KEDP, nörolupus, nörobehçet ve nöroSjögren sendromlarına yer verilmeyecektir.

MULTİPL SKLEROZ

Demiyelinizan hastalıklar normal miyelinin sonradan oluşan yıkımıyla giden hastalıklardır ve en sık görülen tipi MS'dir. Multipl skleroz santral sinir sisteminin kronik, enflamatuar ve demiyelinizan hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde 40 yaş altında en sık nörolojik engellilik yapan nedendir (Koch-Henriksen ve Sorensen, 2010; Apostolopoulos ve Matsoukas, 2020).

İlk kez 1868'de modern nörolojinin kurucusu olarak kabul edilen ünlü Fransız nörolog Jean-Martin Charcot (1825–1893) tarafından *'sclérose en plaques'* (plak sklerozu) olarak tanımlanmış ve ayrı bir hastalık olarak görülmüştür. Charcot bugün bilinen fakat o zamana kadar keşfedilememiş hastalık bulgularıyla otopsi örneklerinde görülen patolojik değişimler arasında bağlantılar kurmuştur. Evinde çalışan yardımcısının aslında MS değil Freidreich ataksisi hastası olduğunu düşünenler olsa da bu hastada gözlediği ve "Charcot triadı" olarak bilinen diplopi, ataksi ve dizartriyi hastalık belirtileri olarak tanımlamıştır. Böylece MS tanı ölçütlerinin ilk temelleri atılmış olmuştur. Ayrıca patolojik olarak miyelin kaybı ve glial hücre artışı gibi bugün MS için iyi bildiğimiz birçok özelliği de göstermiştir (Zalc, 2018).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Multipl skleroz kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Her yaşta başlayabilmekle birlikte 10 yaş altı ve 50 yaş üstünde başlangıç çok nadirdir, atak ve düzelmelerle giden (relapsing-remitting MS, RRMS) formunun başlangıcı en sık 20-35 yaşlar arasında iken, birincil ilerleyici (primer progresif MS, PPMS) formunun ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Bundan 15 yıl kadar önce yaşam beklentisi tanıdan itibaren ortalama 20 yıl kadarken, son yıllarda MS izlem ve tedavisindeki önemli gelişmeler sonucunda ortalama ömür normal insanlardan sadece 7-8 yıl kadar kısa hale gelmiştir. Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka göre çok daha sıktır. Prevalansı Kuzey Avrupa, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da 100-200/100,000; Güney Amerika ve Güney Avrupa'da 20-70/100,000, ekvatora yakın ülkelerde 1/100,000 kadardır. Ülkemizde prevalansı 50-60/100,000 kadardır. Türkiye'de yaklaşık her 1500 kişiden biri MS hastasıdır. Buradan yola çıkarak ülkemizde 50,000-60,000 civarında MS hastası olduğu düşünülebilir. Ancak bunların yaklaşık %80 kadarı uygun şekilde izlenmekte ve tedavi almaktadır. Dünyada toplam MS hastası sayısı 2,5 milyon kadardır. Afrika'dan Kuzey Amerika'ya göç eden siyah ırkta prevalans Afrika'daki soydaşlarına göre en az birkaç kat daha fazladır. Bu da MS prevalansını genetik özellikler yanında çevresel faktörlerin de etkilediğini gösterir. Sigara kullanımının hem MS hastalığının ortaya çıkmasında hem de kötü gidişinde rolü vardır. İçilen süre ve miktar arttıkça bu eğilim daha da belirginleşir. Adölesan dönemde obezite, rafine yiyecekler, aşırı tuz tüketimi, doğumdan adölesan dönemin sonuna kadar Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu geçirmiş olmak, sigara içmek, rakımı yüksek bölgelerde yaşamak, D vitamini eksikliği ve güneş ışığına maruziyetin az olması da MS için risk faktörleridir. Epstein-Barr virüsü miyelin bazik proteine (MBP) benzer bir molekül dizisi içerir. Moleküler benzerlik yanında erken yaşta EBV ile karşılaşmanın B lenfositlerinin gelişim sürecinde MS'ye yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Dünyada MS prevalansı giderek artmaktadır (Bölük ve ark., 2020; Almasi-Hashiani ve ark., 2020; Walton ve ark., 2020).

Patofizyoloji

Multipl sklerozda postkapiller venüler bölgelerde yerleşen multifokal demiyelizan plaklar, oligodendrosit kaybı ve astroglial skar dokusu patolojik sürecin temelini oluşturur. Aksonal dejenerasyon başlangıç döneminde genellikle hafiftir ancak hastaların çoğunluğunda ilk semptomun görüldüğü anda dahi vardır. Multipl sklerozda klinik bulguların büyük çoğunluğu demiyelinize aksonların fonksiyonel bozukluğu ve aksonal dejenerasyonun klinik yansıması olarak ortaya çıkar (Sevim, 2016).

Normal miyelin kılıfı oligodendrositlerin lipitten zengin plazma zarlarının oluşturduğu bir yapıdır. Bu yapı aksonlar yoluyla iletilen elektriksel iletinin yalıtımını sağlar. Miyelinli aksonlar sinir iletilerini sıçrayıcı olarak hızlı şekilde yayarlar. Akım Ranvier düğümlerinde bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarının açılmasıyla tetiklenir. İki Ranvier düğümü arasındaki bölge miyelinli olduğundan akım bu bölgede dışarı çıkamaz. Sonuçta sodyumun hücre içine girişiyle akım sonraki Ranvier düğümüne ulaşır. Potasyum kanallarının açılmasıyla elektriksel akım sonlanır ve repolarizasyon gerçekleşir. Bir veya iki internodal segment arasındaki demiyelinizasyon yüksek güvenlik faktörü nedeniyle sinir işlevinde bozukluğa yol açmaz. Ancak daha uzun bir segmentte, elektrik akımının sürekliliği gerekli olduğundan elektriksel akışta aksamaya neden olur. Demiyelinizasyonun erken döneminde internodal sodyum kanallarının azalmasıyla iletinin yayılımı engellenebilir. Eğer ileti varsa hız normal hızdan yaklaşık %10 daha yavaştır. Demiyelinize aksonların dirençli (refrakter) periyodu normal aksonlarınkinden uzun olduğundan ardı sıra gelen akımlarda bloklanma oluşabilir.

Multipl sklerozda kalıcı nörolojik kayıpların ve negatif semptomların nedeni bu ileti bloklarının ve aksonal dejenerasyonun ve genellikle büyük miyelin yıkımının olduğu bölgelerdir. Buna karşın geçici bir fonksiyon bozukluğu, genellikle kısmi demiyelinizasyonun olduğu bir bölgedeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle ileti güvenliğinin eşik değerin altına geçici olarak düşmesi sonucu olur. Bunun bir örneği vücut ısısı arttığında bir gözde geçici görme kaybının olduğu Uhthoff fenomenidir. Demiyelinize aksonun mekanik uyarımı ile akson içinde diğer komşu aksonlara da yayılan bir aksiyon potansiyeli de oluşabilir. Bunun bir klinik yansıması olan Lhermitte belirtisi baş öne eğildiğinde kollara ve sırta doğru yayılan elektriklenme hissi şeklinde ortaya çıkar. Bunun dışında demiyelinize aksonlardan spontane aksiyon potansiyelleri çıkabildiği de gösterilmiştir. Bu potansiyeller ısrarlı olarak çıkmayı sürdürürse trigeminal nevralji, miyokimi ve görsel semptomlar gibi MS-'in paroksismal pozitif semptomlarına yol açabilir (Sevim, 2016).

Tüm bunlara ek olarak plak ve plak çevresindeki bölgelerde immünokompetan hücreler tarafından salınan sitokinler ve yapışma (adezyon) molekülleri ve ödem de hücre ve aksonlar üzerinde toksik etki gösterebilir ve fonksiyonel bozukluğa yol açabilir. Fonksiyonun hızlı bir şekilde geri dönmesi ödemin çözülmesi, pH değişiklikleri ve hücresel madde birikimlerinin azalması sonucu gerçekleşir. Daha geç dönemdeki düzelmeler remiyelinizasyon sonucu alternatif aksonal yolların kullanımı ve internodal sodyum kanalı artışı ile açıklanabilir.

Uzun süredir MS hastalığını taşıyan bireylerin beyni çıplak gözle incelendiğinde genellikle değişen düzeylerde atrofi ve ventriküler genişleme görülür. Plak boyutları değişkendir. Gri cevherdeki intrakortikal plaklar genellikle çok küçüktür, bazen yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleriyle bile görülemezler. Ancak otopside gösterilebilirler. Periventriküler plaklar ise ortalama 1-2 cm çapındadır. Lezyonların birleşmesiyle dev plaklar oluşabilir. Plaklar perivenüler dağılım gösterir ve en sık olarak periventriküler ak madde, optik sinir, beyin sapı ve spinal kordda yer alırlar.

Multipl sklerozun önde gelen ilk patolojik bulgusu genellikle düzgün sınırlı aktif demiyelinizan plaklardır. Bu plaklarda CD4+ ve CD20+ T lenfositleri yoğun olarak bulunurken, CD8+ lenfositleri daha az sayıdadır. CD4 hücreleri aktif plak kenarından komşu beyaz cevhere yayılırken, CD8 hücreleri daha çok perivasküler bölgelerde yer alır. Lezyonlarda büyük çoğunluğu lezyonun kenar bölgelerinde yer alan ve aksonal dejenerasyonu oluşturan ana hücre grubu olan mikroglialar bulunur. Son yıllarda uzun yıllardır aksonal kesilerin ve dolayısıyla kalıcı nörolojik kayıpların en önemli nedeni olarak görülen mikrogliaların lezyon onarımında ve korumada etkin olduğu düşünülen bazı alt tipleri tanımlanmıştır. Lezyonlarda bunlar dışında büyük reaktif astrositler ve daha çok lezyon merkezinde yer alan makrofajlar da yoğun olarak bulunur. Histolojik incelemede aktif plaklarda makrofajların ve çoğunluğunu T hücrelerinin oluşturduğu lenfositlerin perivenüler infiltrasyonu izlenir. Perivasküler ödem ve interstisyel ödem çok belirgin olabilir. Makrofajların miyelinin aksondan ayrılmasında önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Aktif plaklarda proenflamatuar sitokinlerin yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir ve bu süreç devam eden immün reaksiyonun bir göstergesidir.

Primer progresif MS ve ikincil ilerleyici (sekonder progresif) MS'de (SPMS) bazı patolojik özellikler RRMS'le benzer olmakla beraber kronik aktif olmayan plaklar ön plandadır. Aktif olmayan plakların sınırları çok keskindir. Aksonal yoğunluk kaybı ve reaktif astrogliozis ana patolojik özellikleri oluşturur. Mikroglial aktivasyon RRMS'deki gibi belirgin değildir ve sadece plak çevresinde yer alır. Makrofaj genellikle bulunmaz, lenfosit sayısı da aktif plaklara göre daha azdır. Plaklarda oligodendrositler bulunmazken astrositik proliferasyon ve soyulmuş aksonlar izlenir. Lezyon çevresinde köpüksü bir görüntü oluşturan mikroglia ve makrofajlar yer alır. Kronik plağın kenarı halen hücre bakımından zengin olabilir; bu da devam eden hastalık aktivitesi yansıtır.

İlerleyici MS formlarında lezyonların yaklaşık yarısını aktif ve aktif olmayan bölgeleri bulunan mikst tipte plaklar oluşturur. Kronik aktif plaklar yine büyük ölçüde ilerleyici MS formlarına özgüdür. Bu plaklarda aktif plaklardan farklı olarak makrofajlar ortada değil daha çok plak kenar bölgelerinde yerleşir. Yavaş genişleyen lezyon (tüten lezyon) adı verilen lezyonlar da ilerleyici MS tiplerinde izlenir. Bu lezyonların kenarlarında çok sayıda mikroglia ve az sayıda makrofaj vardır. Yavaş şekilde demiyelinizasyonu ve aksonal dejenerasyonu artırırlar. İlerleyici MS formlarında enflamasyon bölgelerinde B hücreleri ve plazma hücreleri daha yoğun olarak bulunurlar.

Son 15 yılda normal görünümlü ak madde kavramı tartışılmaktadır. İyi çözünürlüklü MRG'de bile gözlenemeyen, ancak özel MRG teknikleri ve biyopsilerde saptanabilen patolojik değişikliklerin olduğu bölgelere normal görünümlü ak madde adı verilmiştir. Multipl skleroz önceleri neredeyse sadece ak madde hastalığı olarak anılırken, son 15 yılda hastalığın başlangıcından beri en baştan beri gri madde de lezyonların ve yıkımın bulunduğu ortaya konmuştur. Hatta gri madde etkilenmesinin engellilik düzeyiyle ak madde etkilenmesine göre daha iyi korelasyon gösterdiği de ortaya konmuştur. Gri madde lezyonlarının yapısı ak madde lezyonlarından farklıdır. Kan-beyin bariyeri yıkımı, ödem ve enflamasyon daha azdır, onarılması ise daha etkindir. Bu nedenlerle ak ve gri madde lezyonlarının oluşumundaki mekanizmaların birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir. Gri madde lezyonlarının dört alt tipi tanımlanmıştır; I-kortikosubkortikal, II-küçük perivenöz intrakortikal, III-subpial ve IV-korteksin tüm katmanlarını tutan ama ak madde sınırını geçmeyen. En sık görülen tip subpial lezyonlardır (Dendrou ve ark., 2015).

Ak madde lezyonlarının yaklaşık yarısı, gri madde lezyonlarının ise yaklaşık %90'nında remiyelinizasyon izlenir. Tekrarlayan demiyelinizasyon kalıcı demiyelinizasyona yol açabilir. Kronik demiyelinize plaklar tek bir ağır atak ile değil, aynı bölgede tekrarlayan demiyelinizasyonlar sonucu oluşmaktadır. Yeni plakların çoğu eski plakların dış kenarında ortaya çıkar. Tekrarlayan demiyelinizasyonlarla bir süre sonra oligodendrogliaların remiyelinizasyon kapasitesi aşılır ya da doku değişiklikleri sonucu remiyelinizasyonun gerçekleşmesi mümkün olmaz.

Klasik MS patogenezi hücresel düzeyde sekiz basamakta tarif edilebilir:

1. Periferde MS antijenleri tarafından T hücre aktivasyonu
2. T hücrelerinin klonal artışı
3. T hücrelerinin kan-beyin bariyerini geçmesi
4. Santral sinir sisteminde (SSS) proenflamatuar sitokinlerin oluşumu
5. B hücre aktivasyonu
6. Makrofajlar ve diğer mekanizmalarla miyelin, akson ve nöron dejenerasyonu
7. İmmün atağın sona ermesi
8. SSS'de rejenerasyon.

Ancak son birkaç yıldır dıştan içe (serumdan beyin omurilik sıvısına [BOS]) şeklindeki klasik başlangıç teorisi tartışılmaya başlanmıştır. Bazı araştırmacılar başlangıcın SSS'de oligodendrosit ve ardından onları çevreleyen akson yıkımı sonucu olduğunu ve yıkım ürünlerinin etkisiyle periferi (serumu) içerecek şekilde toptan bir otoimmünite ortaya çıktığını öne sürmektedirler (*'inside-out'* teorisi).

Sınıflama

Son yıllarda immünolojik belirteçler ve MRG tetkiklerindeki yeni gelişmeler başta olmak üzere birçok alanda yapılan araştırmalar hastaların büyük bir bölümünde MS'nin ilk semptomundan beri, hatta ilk semptom henüz ortaya çıkmadan SSS dejenerasyonun başladığı ve aralıksız devam ettiğini göstermiştir. Bu nedenle daha önceleri keskin sınırlarla ayrılmış MS alt tiplerinin gerçekte olup olmadığı tartışılmaya başlanmıştır. Gerçekten de radyolojik izole sendrom (RİS), klinik izole sendrom (KİS), RRMS, SPMS ve PPMS'in genetik, patolojik, immünolojik birbirine oldukça benzer özellikler göstermektedir. Uzun yıllardır kullanılan sınıflama aşağıdaki gibidir:

1. RRMS formu: Sıklıkla 18-30 yaşlarında tam ya da tama yakın düzelen ağır bir atakla başlar. Tüm MS olgularının yaklaşık %70-80'i böyle bir atakla başlar. Sonraki ataklar önceden kestirilemeyen aralıklarla olur. Kendi haline bırakılırsa yarısından fazlası 10-15 yıl içinde SPMS'ye dönüşür.
2. PPMS formu: Arada düzelme olmayan bir formdur. Birkaç yılda ölümle sonuçlanabileceği gibi çok yavaş seyirli olanında prognoz selim form gibi olabilir.
3. SPMS formu: RRMS olarak başlayıp sıklıkla otuzlu yaşların sonunda SPMS formuna dönüşür.
4. Ataklarla giden ilerleyici MS (Relapsing Progresif MS, RPMS) formu: Kabulü tartışmalıdır. Daha çok PPMS'in bir formu olarak kabul edilmektedir.

Kadın cinsiyet, başlangıç yaşının 25'den küçük olması, duysal-optik semptomlarla başlama, engellilik gelişme sürecinin uzun olması, ilk iki yılda ve ilk beş yılda atak sayısının az olması görece olarak iyi prognoz işaretleridir. Öte yandan erkek cinsiyet, başlangıç yaşının 40 üstünde olması, motor-sfinkter-serebellar semptomlarla başlaması, engellilik gelişme sürecinin kısa olması ve ilk iki ve ilk beş yılda atak sayısının fazla olması ise görece kötü prognoz işaretleridir (Efendi ve Yandım Kuşçu, 2018).

Klinik Özellikler

Multipl skleroz santral sinir sisteminin tüm bölgelerini tutabildiğinden semptomlar çok çeşitlidir.

Duysal semptomlar

En sık rastlanan semptom grubudur. Erken belirti olarak %21-55, hastalık seyri boyunca %50-75 oranında bildirilmektedir. Hafif duysal semptomların gözden kaçma olasılığı hem hasta hem de hekim açısından olasıdır. Multipl skleroz şüphesi olan hastalarda eski duysal semptomlar ayrıntılı olarak soruşturulmalıdır. Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi daha çok arka kordon lezyonuna bağlı olarak izlenir. Muayenede vibrasyon ve pozisyon duyusu bozukluğu olur. Bazen Brown-Sequard sendromu tipi duyu bozukluğu olur. Lhermitte belirtisi ve spastisiteye bağlı radiküler ağrılar olabilir. Hastaların %20'sinde majör travma olmadan kemik kırıkları oluşur. Nedenleri steroid kullanımı, D vitamini eksikliği, güneş ışığı alamama ve hareketsizliğe bağlı osteoporozdur. Kural olarak MS'ye bağlı başağrısı olmaz. Ancak çok nadiren periakuaduktal gri madde tutulumuyla akut başağrısı oluşabilir.

Motor Semptomlar

İlk atak sırasında %30-40 oranında kortikospinal yolun tutulumuna bağlı olarak motor semptom bulunur. Tüm seyir boyunca en az bir motor semptom ortaya çıkma olasılığı %60-70 düzeyindedir. Parezi, pleji, derin tendon refleksleri (DTR) canlılığı, patolojik refleksler, spastisite, spastisiteye bağlı kramplar ve ağrı ortaya çıkabilir. Alt ekstremiteler genellikle daha ağır düzeyde ve daha sık olarak etkilenirler.

Görsel Semptomlar

Multipl skleroz hastaların %25 kadarında ilk atak sırasında retrobulber veya optik nörite (ON) ait semptomlar ortaya çıkar. Genellikle tek gözde kısa sürede yerleşen total veya kısmi görme alanı kaybı gelişir. Bunun dışında diplopi, fotofobi, retroorbital ağrı ve renkli görmede bozulma gibi semptomlar da oluşabilir. Retrobulber nörite bağlı papillit oluşabilir. Bu durumda fundoskopide papillada kabarıklık ve optik atrofiye bağlı temporal solukluk izlenir. Muayenede diplopi ve görme alanı kayıpları saptanabilir. Optik nörit atağı sonrası hastaların %90'ı 2-6 ay içinde görme yeteneklerini tam olarak kazanırlar. Kalan %10'nunda ise hiç düzelme olmaz veya kısmi olarak düzelir. İlk atağında sadece görme yolları tutulan hastaların yarısında diğer sistem bulguları da zamanla ortaya çıkar. Medial longitudinal fasikül (MLF) tutulumuna bağlı internükleeer oftalmopleji gelişebilir. İnternükleer oftalmoplejinin en sık nedeni MS'dir. Görsel semptomu olmasa da tüm MS'li hastalarda görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials, VEP) tetkiki yapılmalıdır.

Mesane, Barsak ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

Hastalık seyri boyunca hastaların %70-80'inde mesane fonksiyon bozukluğu olur. Erken semptomlar yetiştirememe, pollaküri ve seyrek noktüri şeklindedir. Giderek semptomlar belirginleşebilir, tam idrar inkontinansı gelişebilir. Mesanenin kontrol merkezi ponsun tegmentum bölgesindedir. Bu merkez frontal lobun medial bölümündeki üst merkezlerin kontrolündedir. Frontal lob ponsa mesane boşalmasını engelleyen ya da başlatan sinyaller gönderir. Pontin merkezden çıkan uyarılarla omuriliğin sakral 2-4. segmentindeki parasempatik sinirler yoluyla mesane kasılır veya kasılması engellenir. Fonksiyon bozukluğu sıklıkla spinal ya da bulber tutuluma bağlıdır. Detrusör kasta aşırı aktivite (hiperrefleksi), sfinkter uyumsuzluğu (dissinerji) veya kasılma kusuru (hipokontraktilite) olabilir.

Multipl skleroz hastalarının yarıya yakınında kabızlık olur. Kolon hareketlerinin otonom bozukluğu sonucu yavaşlaması ve MS hastalarının pollaküri nedeniyle az sıvı tüketmeleri kabızlığın nedenleri arasında gösterilmektedir.

Cinsel fonksiyon bozukluğu da sık rastlanan bir semptomdur. Erkeklerde erektil fonksiyon bozukluğu, kadınlarda vajinal sıvılarının azalması ve her iki cinste libido azalması şeklinde ortaya çıkabilir.

Serebellar Semptomlar

Hastalık seyri boyunca hastaların yaklaşık yarısında serebellar bulgu saptanır. Gövde ve ekstremite ataksileri, dismetri, disdiadokokinezi ve hedefe yönelik (intansiyonel) tremor ortaya çıkabilir.

Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

İleri düzeyde bir kognitif yıkım oldukça nadirdir, ancak sıklıkla kognitif işlevlerde genellikle hafif düzeylerde olmak üzere bozulma saptanır. Önceleri subkortikal lezyonlara bağlanmakla beraber biyopsilerde kortekste saptanan oldukça küçük boyuttaki plaklarında katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. Hastaların %75'inde seyir boyunca afektif bozukluklar oluşur. Nadiren psikotik tablolar da oluşabilir.

Beyin Sapı Semptomları

Özellikle genç hastalarda beyin sapı semptomlarıyla sıkça karşılaşılır. Nistagmus en sık görülen belirtilerden biridir. Üçüncü ve altıncı kraniyal sinirlerin tutulumuna bağlı olarak diplopi, MLF tutulumuna bağlı olarak internükleer oftalmopleji ortaya çıkabilir. Medulla düzeyinde 9, 10 ve 11. kafa çiftlerinin tutulumuna bağlı olarak dizartri ve disfaji, inatçı hıçkırık görülebilir. Nadiren blefarospazm ve fasiyal miyokimiye rastlanabilir. Kortikospinal yolların tutulumuna bağlı olarak spastik kuadriparezi gelişebilir.

Yorgunluk

Multipl sklerozun karakteristik bulgularından biri ve hastaların çoğunda en önemli ilk üç yakınmadan biridir. Sarf edilen eforla uyumsuz olarak aşırı bir yorgunluk hali ortaya çıkar. Sıcak havalarda yorgunluk hissi artar.

Paroksismal Bulgular

Distonik duruş, epileptik nöbetler, diplopi, fasiyal parestezi, ataksi, dizartri, epizodik afaziler, trigeminal nevralji ve tonik spazmlar MS'nin paroksismal bulgularıdır. Büyük çoğunluğu saniyeler ve dakikalar sürer. Ataklardan farklı olarak tümü ani başlar ve ani sonlanır (Sevim, 2016).

Multipl skleroz tanısını destekleyen ve MS tanısından uzaklaştıran nedenler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Multipl skleroz tanısını destekleyen ve tanıdan uzaklaştıran özellikler.

MS tanısını telkin eden özellikler	**MS tanısından uzaklaştıran özellikler**
15-50 yaş arası başlangıç	10 yaştan önce, 60 yaştan sonra başlangıç
Atak ve düzelmelerle giden seyir	Sürekli ilerleme
Optik nörit	Erken evrede demans
Lhermitte belirtisi	Rijidite ve uzamış distoni
İnternükleer oftalmopleji	Afazi, apraksi, aleksi ve inkar gibi kortikal bozukluklar
Yorgunluk	
Sıcak ortamda semptomların kötüleşmesi	Dakikalar içinde gelişen nörolojik kayıplar

Laboratuvar Bulguları

Beyin Omurilik Sıvısı

BOS bulguları MS tanısında destekleyicidir ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanması için oldukça önemlidir. Akut atakta lenfositik veya polimorfonükleer pleositoz görülebilir ancak hemen hiçbir zaman 200/mm^3'ü aşmaz. Protein düzeyi de akut ataklar ve erken evrede 100mg/dl'yi aşmayacak şekilde yükselebilir. Multipl sklerozda intratekal olarak yüksek miktarda immünoglobulin G (IgG) sentezi vardır. Olguların %80'inde bu durum "IgG indeksi" ile gösterilebilir:

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{OS IgG / Serum IgG}}{\text{BOS albümin / Serum albümin}}$$

Bu formülün "0,66" üzerindeki değerleri patolojiktir. Elektroforezde IgG oligoklonal bantlarının varlığı daha da duyarlı bir bulgudur. Hastaların %90'ında pozitif (+) bulunur. İlk atak sonrası BOS tetkikinde negatif (-) bulunursa sonraki 3 yıl içinde atak geçirme olasılığı düşüktür. Yalancı (+) sonuçların olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Nörofilament hafif zincir

Yeni keşfedilen bir biyobelirteçtir. Nöronların yapısal proteinlerindendir. Nöron dejenerasyonu ile BOS ve kan düzeyi artar. Hastalığın ağırlık derecesiyle korelasyon gösterir. Erken dönemde prognoza ilişkin öngörü oluşturarak daha etkin tedavilerin erken başlanmasında önemli hale gelebilir. Başlangıçta sadece BOS'da bakılabilirken artık kanda da bakılabilmektedir.

Kitinaz 3 (Human Chitinase-3-Like Protein-1, CHI_3L_1)

Monosit, mikroglia ve aktifleşmiş astrositler tarafından salınır ve SSS hasarında düzeyi artar. Multipl skleroz tanı ve prognoz tayininde önemli olabilecek aday bir biyobelirteçtir.

Uyarılmış Potansiyeller (UP)

Duysal algı yeteneğine sahip bir periferik organın uyarılmasıyla SSS'de oluşan elektriksel potansiyellerdir. Multipl sklerozda somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller (somatosensory evoked potentials, SEP) yanıtları %70 oranında anormal bulunurken, optik nörit atağı geçirirmiş kişilerde görsel uyarılmış potansiyeller %90 oranında patolojiktir.

Optik koherans tomografi (Optical Coherence Tomography, OCT)

Uzun dönemde beyin atrofisi izlemi açısından yararlı olabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Nörolojide rutin olarak kullanılmaya başlanmasıyla erken tanı ve servikal ve torakal spinal lezyonların gösterilebilmesi açısından önemli gelişmeler sağlanmıştır. Multipl skleroz lezyonları T2, proton ve FLAIR sekanslarında daha kolay saptanır. Gadolinium kullanılarak yapılan T1 kontrastlı çekimlerde aktif plaklar kontrast tutarlar.

Tanı

Temel olarak klinik bulgulara dayanır. Manyetik rezonans görüntüleme, BOS ve VEP yardımcıdır. Multipl skleroz tanı ölçütleri son olarak 2017 yılında revize edilmiştir (Thompson ve ark., 2017).

Tedavi

Üçe ayrılabilir: 1) Atak tedavisi, 2) Profilaktik tedavi, 3) Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon.

Atak Tedavisi

Yeni oluşan bir atakta yüksek doz steroid tedavisiyle (pulse steroid) ataklarla ve düzelmelerle giden RRMS formda %85, ilerleyici MS'de ise %50 oranında iyileşme elde edilir. Uygulama genellikle günde 1000 mg metilprednizolonun intravenöz olarak 5-10 gün süreyle 1-3 saat içinde verilmesi şeklindedir. Daha sonra ağızdan 1-1,5 mg/kg/gün olacak şekilde tedavi sürdürülebilir ve yaklaşık 15 gün içinde tedricen azaltılarak kesilir. Bu tedavi ile MRG'de kontrast tutulumu, MBP, MBP antikoru ve BOS'da IgG düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İntravenöz metilprednizolon tedavisinin etkili olmadığı durumlarda plazmaferez düşünülebilir (Sevim, 2016).

Profilaktik Tedavi

Multipl skleroz son dönemde tüm hastalıklar içinde tedavi anlamında en önemli keşiflerin yaşandığı hastalıklardan biridir. Profilaktik tedavilerde son 10 yıl içindeki gelişmelerle MS'nin engellilik yükü azalmış, hastaların yaşam kalitesi artmış ve yaşam süreleri normal bireylere yakın düzeylere gelmiştir. Profilaktik etki sağlayan ilaçlar parenteral uygulanan interferon beta 1a ve b, glatiramer asetat, oral tedaviler (dimetil fumarat, fingolimod-siponimod-ozanimod, teriflunomid, kladribin), monoklonal antikorlar (natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab) ve mitoksantrondur.

Siponimod, ozanimod, kladribin, okrelizumab ve mitoksantron MS'in ilerleyici formları için de onay almıştır. Ancak ilerleyici MS formların ilaç etkinliği RRMS formuna göre belirgin şekilde

daha düşüktür. Bu nedenle MS'nin erken tanısı ve profilaktik tedavilerin erken dönemde başlanması daha önemli hale gelmiştir. Profilaktik etkin tedavilerin erken başlanması oluşacak engellilikleri azaltır, RRMS'nin SPMS'ye dönüşümünü geciktirir ya da engeller.

Semptomatik Tedavi ve Rehabilitasyon

Tüm insanların uyması gereken sağlıklı yaşam kuralları MS hastaları için daha da önemlidir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve sigaradan uzak durma hastalığın gidişini olumlu yönde etkiler. Sigara hem MS hastalığına yakalanma riskini iki kat artırır hem de prognozu tüketim miktarıyla doğru orantılı olarak kötüleştirir.

Spastisite

Fizyoterapi piramidal tutulumu olan tüm MS hastalarında gereklidir. Ayrıca baklofen (10mg) tedricen başlanarak 100-200mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Tizanidin ve dirençli olgularda dantrolen sodyum, diazepam ve klonazepam da kullanılabilir. Botulinum toksini enjeksiyonları da fokal spastisite için oldukça etkili bir tedavi yöntemidir.

Yorgunluk

Sıcak ortamlarda vücut ısısının düşürülmesi yararlı olabilir. Amantadin (2x100mg/gün), antidepressanlar (seçici serotonin geri alım inhibitörleri grubu) ve sulbutiamin (400mg/gün) denenebilir (Sevim ve ark., 2017).

Ağrı

Genellikle spastisiteye bağlı olarak ortaya çıkar. Fizyoterapi, asetaminofen ve steroid olmayan antienflamatuarlar, karbamazepin, dirençli olgularda baklofen ve benzodiazepinlerle tedavi edilebilir.

Mesane fonksiyon bozuklukları

Genellikle ilk semptom detrusör aşırı aktivitesidir. Sıkışma ve noktüri olur. Oksibutinin (10-15mg/gün şeklinde) gibi antikolinerjik bir ajan etkili olabilir. İmipramin de kullanılabilir. Özellikle noktüri yakınması olan hastalarda tercih edilebilir. Bozulmuş akım ve işeme sonu artık yanıtlarının artışı sfinkter-detrusör uyumsuzluğuna işaret eder. Periferik alfa-1 reseptör blokörlerinden prazosin ve doksazosin tedricen artırılarak kullanılabilir. Multipl sklerozlu hastalarda işeme problemleri varsa ürodinami testleri yapılması gerekir. İşeme sonu rezidüel hacim 150 ml'nin üstündeyse kateterizasyon gerekir. Enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Bunlar dışında hastaların enfeksiyondan ve sıcak ortamlardan kaçınmaları, sosyal aktivitelerde bulunmaları ve aşırıya kaçmadan egzersiz yapmaları, ev ve işyeri ortamının hastaya göre düzenlenmesi, yatağa bağımlı hastalarda bası ülserleri açısından dikkatli olunması basit ama önemli noktalardır.

Prognoz

Son 20 yıl içinde yeni gelişmelerle MS'nin prognozu olumlu yönde değişmiştir. Tüm MS tipleri göz önüne alındığında başkalarına bağımlılık süresi ve sağ kalım uzamıştır. Multipl skleroz gidişi açısından kronik enfeksiyöz bir hastalığa benzetilebilir. Hastaların %50'si 10 yılın sonunda sosyal yaşam ve iş hayatında tam olarak aktif kalabilir. Hijyen ve bakım konusunda özen gösterilmesinin prognoz açısından olumlu değişikliklere neden olacağı açıktır.

MULTİPL SKLEROZDA UYKU VE BOZUKLUKLARI

Multipl skleroz hastalarının %42-65 kadarında uyku bozukluğu olduğu gösterilmiştir ve bu oran normal nüfusa göre iki-dört kat daha fazladır. Multipl sklerozla ilişkili semptomlar yanında eşlikçi hastalıklar ve kullanılan ilaçlar da uyku bozukluğuna yol açabilir (Garland ve ark., 2017; Boe Lunde ve ark., 2012).

Multipl sklerozlu kadın hastalarda uyku sorunları erkeklere göre daha fazladır. Uyku bozukluklarının hastalığa eşlik etmesi prognozu olumsuz yönde etkiler. Daha da kötüsü, MS hastalarında görülen uyku bozukluklarının çoğunluğu tanı almamıştır.

Multipl skleroz hastalarında psikiyatrik bozukluklar normal nüfusa göre iki-üç kat daha fazla görülür ve uyku bozukluğuna neden olarak eşlikçi hastalıkları tetikleyebilir. Bu eşlikçi hastalıklar arasında ilk sıralarda hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve iskemik kalp hastalığı vardır. Uyku sorunları olan MS hastalarında yıllık atak hızının ve ilerlemenin, uyku sorunları olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Achiron ve ark., 1995).

Multipl skleroz hastalarında normal kişilere göre daha sık görülen huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH), ağrı, noktüri ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) da uykuyu bozabilir. Uyku bozukluğu olan MS hastalarında MS'~~n~~in en önemli semptomlarından biri olan yorgunluk, uyku bozukluğu olmayanlara göre daha fazladır. Aynı durum ağrı için de geçerlidir.

Uyku bozukluğunun altında yatan nedenler genellikle birden fazladır ve sıklıkla birbirlerini tetiklemeleri de söz konusudur. Özellikle gündüz uykululuk ve yorgunluk çoğu zaman birbiriyle iç içe geçer. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı, anksiyete ve depresyon ve noktüri MS hastalarında görülen insomninin en önemli nedenleridir. Anamnez sırasında her MS hastasının uyku durumu mutlaka sorulmalıdır. Özellikle HBS/WEH, kronik insomni ve OUAS, MS hastalarının yaşam kalitesini belirgin şekilde düşüren ve prognozu olumsuz yönde etkileyen hastalıklardır (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Multipl skleroz hastalarındaki uyku bozuklukları etiyolojik olarak iki gruba ayrılabilir; MS semptomlarından kaynaklananlar ve MS lezyonları sonucu uyku ile ilgili biyolojik ağların bozulması ile ortaya çıkanlar. Her iki grupta da bir neden diğerini tetikleyebilir ve çoğu zaman resiprokal bir ilişki söz konusudur (Caminero ve Bartolome, 2011).

Multipl sklerozda pontin tegmentum ve dorsal medulla lezyonları uyku ile ilişkili solunum bozukluklarıyla, spinal kord lezyonları ve atrofisi HBS/WEH'le, iki yanlı lateral hipotalamus lezyonları narkolepsiyle, dorsal pontin tegmentum lezyonları ise hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusu davranış bozukluğuyla ilişkilidir (Foschi ve ark., 2019).

Uyku bozukluğu olan MS hastalarında kalp hastalığı, obezite, DM, depresyon, ağrı ve yorgunluk semptomları, uyku bozukluğu olmayanlara göre daha fazladır (Kaynak ve ark., 2006). Mortalite de uyku bozukluğu olmayanlara göre daha yüksektir.

Bu bölümde MS'de sık görülen uyku ve ilişkili hastalıklar sırasıyla irdelenecektir.

Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Uykuda solunumsal hava akımının en az 10 saniye süreyle %90-100 arasında azalmasına "apne", hava akımında %30-90 azalma ve birlikte kan oksijen satürasyonunda %3-4 oranında azalma veya uyanıklık reaksiyonu olmasına ise "hipopne" adı verilir. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları arasında en sık görüleni OUAS'dır ve MS'ye benzer semptomlarla ortaya çıkabilir. Yorgunluk, kognitif fonksiyon bozukluğu, cinsel aktivite bozukluğu, duygu durum bozuklukları hem MS'de hem de OUAS'da normal kişilere göre çok daha sıktır. Multipl skleroz ve OUAS birlikteliği MS hastalarının %4-21'inde bildirilmiştir ve kognitif bozukluk, depresyon, düşme ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır (Hensen ve ark., 2018; Brass ve ark., 2014).

Yorgunluk ve obstrüktif uyku apne sendromunu irdeleyen bir çalışmada OUAS ön tanısıyla polisomnografi yapılan MS hastalarının %58'i OUAS tanısı almıştır (Kaminska ve ark., 2012). Bu sendromun üç ana bulgusu horlama, tanıklı apne ve gündüz uykululuktur. Ön tanı için ana bulguların tümünün bulunması gerekmez. Horlamanın şiddetli olması tanıyı destekler. Bunun dışında sabah uykusunu alamadan uyanma, noktüri, sabah uyanınca ağız kuruluğu ve başağrısı, boyun çevresinde terleme, boğulma hissiyle uyanma, kognitif fonksiyon bozukluğu, impotans da dâhil olmak üzere cinsel aktivite bozuklukları sık görülen durumlardır. Tanı polisomnografi ile konur. Şiddet derecesine göre uykuyu ve dolaylı olarak yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilir. Uyku sırasında hava yolunu tekrar açabilmek için harcanan eforla beyinde uyanıklık reaksiyonları (arousal) denilen normal dışı elektriksel boşalımlar ve bunların sonucunda uyanma ya da uykunun yüzeyselleşmesi sıktır. Doğal uyku düzeninin bozulması ve hipoksi beklendik şekilde MS semptomlarının ağırlaşmasına ve olasılıkla rejenerasyon kapasitesinin azalmasına ve geri dönüşümsüz hasarlara neden olur. Gündüz uykululuk yaşam kalitesini ciddi biçimde bozabilir. Multipl skleroz hastasında belirgin tetikleyiciler olmadan çıkan gündüz uykululuk durumda eşlik eden başta depresyon olmak üzere duygu durum bozuklukları, uyku yoksunluğu ve ilaç yan etkileri akla gelmelidir (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Gündüz uykululuğu değerlendirmek için en sık kullanılan ölçek Epworth uykululuk skalasıdır. Sekiz ayrı alt ölçekten oluşur. Uykululuk derecesi 10 puanın üstünde olanlarda polisomnografi yapılması gerekir (İzci ve ark., 2008).

Multipl sklerozda gündüz uykululuk durumunda obstrüktif uyku apne sendromu yanında nadir görülse de narkolepsi de akla gelmelidir. Tıbbı hastalıklar ile ilişkili narkolepsinin kafa travması ve beyin tümörlerinden sonra en sık rastlanan nedeni MS'dir (Caminero ve Bartolome, 2011; Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Tedavinin temeli uyurken pozitif hava yolu basıncı uygulanmasıdır. Bunun yanında uyku hijyeninin sağlanması da önem taşır. Aşırı yorgunluk tarif eden MS hastaları hipersomnolans açısından da değerlendirilmelidir.

Huzursuz Bacaklar Sendromu/Willis-Ekbom hastalığı

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı MS'e eşlik eden hastalıklar içinde birlikte görülme açısından en sık olanlardan biridir. Multipl sklerozlu hastalarda HBS/WEH topluma göre 3-4 kat daha sıktır. Toplumlarda normal kişilerde %3-15 oranında bildirilirken, MS hastalarında bu oran %13,3-65 arasında bildirilmiştir (Sevim ve ark., 2020).

Ekstremitelerde hareket ettirme dürtüsü, bu dürtünün hareketsizken ortaya çıkması ve hareketle rahatlaması, günün ilerleyen saatlerinde ortaya çıkması ya da daha belirgin hale gelmesi ile karakterizedir. Tanısı anamnezle konur. Bacaklarda başlar, kollara da yayılabilir. Semptomlar genellikle her iki bacakta da aynı düzeydedir. Bazen bir bacakta daha belirgin olabilir. Kollarda benzer semptomlar varsa büyük olasılıkla ağır düzeydedir (Sevim ve ark., 2003a).

Ulusararası HBS/WEH çalışma grubu şiddet skalası (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) kullanmak hem tanı hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi bakımından değerlidir. On sorudan oluşur, her biri dört puandır. Toplam skorun 1-10 arasında olması hafif, 11-20 orta, 21-30 ağır ve 31-40 çok ağır şiddette hastalığa işaret eder. Tanı ölçütleri ve şiddet derecesi ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (Sevim ve ark., 2003b; Helvaci Yilmaz ve ark., 2019).

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB) hastaların %60-80'inde HBS/WEH'e eşlik eder. Uykuda 5-90 sn (genellikle 20-40 sn) aralıklarla ortaya çıkan ve 0,5-10 sn süren periyodik hareketlerle karakterizedir. Ayak parmakları, bilek, diz ve hatta bazen kalça fleksiyon hareketi şeklindedir, bazen kollara da yayılabilir. Tanısı HBS/WEH'den farklı olarak polisomnografi ile konur. Erişkinlerde periyodik ekstremite hareketleri indeksi 15/saat üzerinde ise patolojiktir. Bir çalışmada MS hastalarının %38'inde PEHB saptanmıştır (Ferrini-Strambi ve ark., 1995).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı MS hastalarında zaten sık görülen duygu durum bozuklarını tetikler ve ağırlaştırır (Sevim ve ark., 2018; Sevim ve ark., 2003c). Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı tanısı almış MS hastalarının yaklaşık yarısında HBS/WEH'in MS'in ilk atağı ile birlikte ya da öncesinde başladığı gösterilmiştir (Sevim ve ark., 2020). Özellikle HBS/WEH semptomlarını genç yaşlarda başlayan hastaları MS açısından da değerlendirmek yararlı olabilir. Tersi de geçerlidir; MS hastalarını HBS/WEH açısından değerlendirmek ve varsa tedavi etmek MS hastalarının yaşam kalitesini belirgin şekilde artırabilir. Birçok MS hastası HBS/WEH semptomları ağır derecede olduğu halde maalesef tanı ve tedavi almadan yaşamlarını sürdürmektedir (Sevim ve ark., 2020).

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı MS hastalarında sık görülen dizestezi, parestezi, spastisite ve spazm gibi alt ekstremite bulgularıyla karışabildiğinden ayırıcı tanısını titizlikle yapmak gerekir. Ayrıca MS hastalarında sıkça kullanılan antiemetik, antidepressan, antipsikotik ve antihistaminikler HBS/WEH'i tetikleyebileceği de akılda tutulmalıdır. Kafein ve alkol kullanımı da HBS/WEH'i tetikleyebilir ve hastalar bu konuda uyarılmalıdır (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Multipl skleroza eşlik eden HBS/WEH'in tedavisi idiopatik HBS/WEH'e göre daha zor olabilir. Multipl skleroz hastalarında pregabalin ve gabapentin gibi nöbet önleyici ilaçları normal kişilere göre daha sık kullanılırlar. Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığının tedavisi PEHB ile aynıdır. Bu iki hastalık çok muhtemel olarak aynı patofizyolojinin yarattığı klinik tablonun iki parçasıdır.

İnsomni

Normal kişilerde %10-20 oranında rastlanan insomni, MS hastalarının %40-50 kadarında mevcuttur. İnsomni, kabaca uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü olarak tarif edilebilir. İkisinin birlikteliği de sıktır. Klinik tablo, yeterli zamanı olduğu halde yeterince uyuyamama ve bunun günlük aktivitelere yansıması şeklindedir. Uykuya dalma güçlüğü, uykuda kalma güçlüğü veya istenilenden erken uyanıp tekrar uyuyamama şekilde olabilir. Hastalar tarafından uykusunu alamama olarak da tarif edilebilir.

İnsomni başlangıç zamanı açısından üçe ayrılabilir: Başlangıç insomnisi (initial), gece ortası insomnisi (middle) ve sonlanma insomnisi (terminal). İyi düzenekli bir çalışmada MS hastalarında başlangıç insomnisi %42; gece ortası insomnisi %53 ve sonlanma insomnisi %58 oranında saptanmıştır (Stanton ve ark., 2006; Braley ve Chervin, 2015). İnsomnisi olan MS hastalarında depresyon, olmayanlara göre çok daha sıktır (%40'a karşın %12,5) (Schutte-Rodin ve ark., 2015). Epizodik insomni hemen her zaman bir stres faktörü ya da ortam değişikliği varlığında ortaya çıkar. Kronik insomni ise uyku hijyeni bozukluğu, depresyon, noktüri, öğrenilmiş uykusuzluk, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ve ilaçlara bağlı olabilir.

Multipl skleroz hastalarında insomniyi tetikleyen nedenlerden en önemlileri nörojenik mesane, spastisite, paroksismal fenomenler, nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyetedir. İnsomni nedeniyle ortaya çıkan yorgunluk, duygu durum, dikkat ve bellek bozuklukları günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde bozulabilir. İnsomnisi olan hastalarda, özellikle de gece ortası insomnisi olanlarda, yorgunluk ölçek skorları,

insomnisi olmayanlara göre daha yüksektir (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Gece uyku kalitesinin derecesini saptamak için en sık kullanılan ölçek Pittsburg uyku kalitesi indeksidir. Bu ölçekte uyku yedi alanda değerlendirilir; öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozukluğu, ilaç kullanımı ve gündüz uykululuk. Bunun dışında uykusuzluk şiddeti indeksi de (Insomnia Severity Index) kullanılmaktadır. İnsomni MS'nin de aralarında bulunduğu birçok hastalığa eşlik edebilir (Tablo 2).

Tablo 2. İnsomniyle birlikte görülebilen ve/veya risk faktörü olabilen durum ve hastalıklar (Mansfield ve ark., 2019).

Uyku Bozuklukları

- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
- Parasomniler
- HBS/WEH
- Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
- Narkolepsi
- Gece kâbusları

Psikiyatrik Bozukluklar

- Depresyon
- Bipolar bozukluk
- Anksiyete
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Kişilik bozuklukları

İlaçlar

- Antidepresanlar
- Adrenerjik agonistler (ör., salbutamol, deksamfetamin, metilfenidat)
- Opioidler
- Kortikosteroidler

Yasa dışı olmayan uyarıcılar

- Kafein
- Kahve ve siyah çay
- Enerji içecekleri, hapları
- Elektrolit infüzyonu
- Protein tozları

Tıbbi bozukluklar
Solunumsal

- Astım
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kardiyovasküler

- Konjestif kalp yetmezliği
- İskemik kalp hastalığı

Endokrin

- Tiroit bozuklukları
- DM
- Menapoz

Nörolojik Hastalıklar

- Nörodejeneratif hastalıklar (ör., Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı)
- Nöromusküler hastalıklar
- Travmatik beyin hasarı
- İnme
- Kronik ağrı
- Kronik yorgunluk sendromu

Yaşam biçimi

- Vardiyalı veya uzun süreli çalışma
- Aşırı uyarıcı kullanımı

İnsomni başta olmak üzere uyku bozukluklarının tüm türlerinde ilk uygulanması gereken ve genellikle en etkin tedavi yöntemi uyku hijyeninin sağlanmasıdır (Tablo 3).

Akşam saatlerinde uyarıcı maddelerin tüketimi sıklıkla uyku latansını uzatır ve uyku kalitesini bozar. Kafein, bazal ön beyinden salgılanan somnojen bir nörotransmiter olan adenozin reseptörlerini bloke eder. Kafeinin uyarıcı etkisi 30-60 dk içinde başlar; yarı ömrü 3-5 saattir. Uykudan altı saat önce tüketilen kafein toplam uyku süresini ortalama 50 dk kadar azaltır. Kafein kahve ve siyah çayda bulunur. Türkiye, İngiltere ve İsveç gibi ülkelerde en yoğun olarak çayla alınır. Günlük ortalama tüketim 50-600 mg kadardır. Günlük 500-600 mg'lık dozlar amfetamine benzer etkiler yapabilir. İshal, terleme, taşikardi ve solunum hızı artışı, bulantı ve kas fasikülasyonlarına neden olabilir.

Bir kupa bardak filtre kahve (brew) ortalama 90 mg; bir kupa hazır kahve (instant) 60 mg, bir fincan Türk kahvesi 45 mg kafein içerir. Çayda olduğu öne sürülen tein de aslında kafeindir. Farklılığı çaydaki bağları nedeniyle gastrointestinal yıkımının daha güç olması, bu nedenle etkisinin daha geç başlaması ve daha az uyarıcı olmasıdır. Bir çay bardağı siyah çaydaki uyarıcı madde düzeyi, koyuluk derecesine ve çayın cinsine göre değişken olabilmekle birlikte yaklaşık 20 mg kafeine denktir. Bir kupa bardağı çay 40-50 mg kafein içerir. Bir kupa bardağı enerji içeceği 77 mg; 250 ml'lik kola 45 mg kafein içerir (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Tablo 3. Uyku hijyeni kuralları (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Aynı saatlerde uyuyup uyanmak
Düzenli egzersiz yapmak, ama ikindi saatlerinden itibaren ağır egzersizden kaçınmak
Gecenin son saatlerinde yememek
Öğleden sonradan itibaren sigaradan ve uyarıcı içeceklerden kaçınmak (çay, kahve, kola gibi)
Karanlık ve sessiz bir ortamda uyumak
Uyumadan önce odayı havalandırmak
Yatakta televizyon seyretmek, kitap okumak gibi faaliyetlerden kaçınmak
Akşam saatlerinde parlak ışıkta kalmamak, loş ortam sağlamak
Yatakta rahat harekete izin verecek gece giysileri kullanmak
Uykuyu bozan ilaçların kesilmesi, değiştirilmesi

Özellikle kronik insomnisi olan hastalarda bilişsel davranışçı terapinin (BDT) yararı gösterilmiştir. Bu tür tedavilerin etkinliğinin üç yıla kadar sürdüğünü bildiren çalışmalar vardır. Bilişsel davranışçı terapi uygulaması 4-8 hafta kadar sürer. Gelişmiş ülkelerde

BDT'nin hasta tarafından uygulanmasına yönelik çevrim içi versiyonları, birebir yüz yüze yapılan BDT'ye yakın etkinlik gösterebilmektedir. Çevrim içi uygulamaların örnekleri mevcuttur (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

İnsomniyi tetikleyebilen ilaçlar arasında seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve geç saatlerde alınan modafinil ve bir çalışmada MS'de yorgunluğun giderilmesinde etkin bulunan sulbutiamin de vardır (Sevim ve ark., 2017).

Multipl skleroz hastalarının yaklaşık %20-25'inin uykularını düzenlemek için antihistaminik ilaçlar kullandığı saptanmıştır. Bu ilaçların da MS'de normal nüfusa göre 3-4 kat daha sık görülen HBS/WEH'i tetikleyebildiği unutulmamalıdır.

Üç hafta boyunca yapılan düzenli egzersizin MS hastalarında uyku latansını kısalttığı, uyku etkinliğini ve uykuya dalma ve ilk uyanma arasında geçen süreyi artırdığı yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Sadeghi ve ark., 2019).

Uykuyu bozarak insomniyi tetikleyen nöropatik ağrı, spastisite, nörojenik mesane gibi semptomların tedavi edilmesi gerekir. Gece mesane spastisitesi tedavisinde sıvı kısıtlama, aralıklı kateterizasyon, oksibutinin ve propantelin gibi antikolinerjikler ve desmopresin kullanılabilir (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Uyku hijyeni sağlanmasına rağmen devam eden insomnide farmakolojik tedavi uygulanabilir. Yani sona saklanmalıdır. Üç aydan uzun süren kronik insomnide farmakolojik tedavinin etkinliği çok sınırlıdır, bu tür hastalar için en uygun tedavi BDT'dir. Hipnotik ilaçlar başlangıçta etkili olsa bile *'rebound'* fenomeni sıktır. Farmakolojik tedavi daha çok dört haftayı aşmayan epizodik insomnide etkili olabilir (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

İnsomnide kullanılan ilaçlar arasında benzodiazepinler, benzodiazepin reseptör agonistleri, melatonin ve melatonin agonistleriyle bazı antidepresan ve antihistaminik ilaçlar yer alır. İlaç seçimi hastanın yakınmasına göre yapılmalıdır. Uykuya dalma zorluğu olan hastalarda benzodiazepinler ve benzodiazepinlerin kısa etkili analogları tercih edilir. Ülkemizde zolpidem (5-20 mg) bulunmaktadır. Midazolamın oral formu, temazepam ve zaleplon ülkemizde henüz bulunmamaktadır. Uykuyu sürdürme sorunu ön planda ise nitrazepam (5 mg) ve oksazepam (10-15 mg) kullanılabilir. Benzodiazepinlerin uyku latansını kısaltıcı etkisi ve toplam uyku süresini arttırıcı etkileri gösterilmiştir. Bu istenen etkiler yanında REM ve REM olmayan (non-REM, NREM) derin yavaş uyku süresini (NREM-3, N3) kısaltması, gündüz uykululuk, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu ve *'rebound'* fenomeni gibi olumsuz etkileri de mevcuttur. Benzodiazepin kullanan BDT uygulanacak hastalarda, *'rebound'* ve uykusuzluk oluşmaması için 15 günde bir dozun %25 oranında azaltılarak kesilmesinin yararlı olduğu gösterilmiştir (Morin ve ark., 2004).

Melatonin pineal bezden salınan ve "hormonların Drakulası" olarak bilinen nöromediyatördür. Bu ismi almasının nedeni parlak ışıkta salınımının belirgin şekilde baskılanmasıdır. Melatonin gündüz saatlerinde bazen kanda saptanamayacak kadar düşük düzeylere gelir. İnsomni tedavisinde melatonin genellikle uyumadan 30-60 dk önce 3-10 mg dozda kullanılmaktadır. Oral yoldan alınmasından sıklıkla 3-4 saat sonra somnolans etkisi tepe düzeye ulaşır. Yan etkileri azdır. Vücut ısısında azalma, somnolans, başağrısı, epileptik nöbet artışı, hipotansiyon ya da hipertansiyon, ishal, karın ağrısı ve alerjik cilt reaksiyonlarına neden olabilir. Transdermal olarak kullanılan formları da vardır (Wurthman, 2018). Melatoninin, MS patogenezinde yeri olan T hücre alt gruplarını (yardımcı T hücresi-17 [helper T cell-17, Th17]) ve sitokinleri (interlökin-17, IL-17) baskılayabildiği ve düzenleyici T hücrelerini ve sitokinleri (IL-10) tetikleyebildiği gösterilmiştir. Alerjik otoimmün ensefalomiyelit hayvan modelinde periton içine 5 mg/kg/gün uygulanmasıyla hastalık baskılanmış ve IL-17 düzeyleri azalmıştır. Ayrıca MS hastalarının melatonin düzeyleriyle IL-17 düzeyleri arasında negatif, IL-10 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Farez ve ark., 2015). Bir çalışmada saat 08:00'de ölçülen melatonin düzeyleri MS hastalarında normal kişilere göre ileri derecede düşük olarak saptanmıştır (Farhahi ve ark., 2014). Besinlerden melatonin salınımını artıranlar arasında fındık, ceviz, muz, domates, patates, yulaf ve ananas vardır. Son dönemde insomni tedavisinde kullanılmaya başlanan ilaçlardan biri melatonin reseptör agonisti olan ramelteondur (8 mg). Yatmadan 30 dk önce alınır. Beş metaboliti vardır. Bunlardan metabolit-II (M-II) adlı metabolitinin etkisi 5 saat kadar sürer. Bu da ramelteonun melatoninden farklı olarak sadece uykuya dalmakta değil uykuyu sürdürmekte de olumlu etkileri olabileceğini gösterir. Çalışmalarda 4-60 mg arası dozlar denenmiştir. Melatonine göre atılımı da daha geçtir.

Gama aminobütirik asit (GABA) A reseptör agonistleri ya da diğer adıyla z-ilaçları adı da verilen grupta zopiklon, eszopiklon, zolpidem ve zaleplon yer alır. Ülkemizde sadece zopiklon (7,5 mg) bulunmaktadır. Yan etki ve yoksunluk belirtileri açısından benzodiazepinlere göre daha iyi bir profil gösterirler. Zolpidem, zaleplon ve eszopiklon ülkemizde bulunmamaktadır (Tablo 4).

İnsomni tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından hipokretin reseptör antagonistleri yeni bir gruptur. Bu grubun ilk üyesi suvoreksanttır. Etkisini hem hipokretin A hem de hipokretin B reseptörlerine bağlanarak gösterir. İlk olarak Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. İnsomnide etkinliği gösterilmiştir. Henüz ülkemizde yoktur.

Antidepresanlardan sadece doksepinin etkinliği gösterilmiştir. Doksepin Türkiye'de yoktur. Etkinlikleri iyi düzenekli çalışmalarda henüz gösterilmemiş olsa da özellikle birlikte depresyonu olan hastalarda yaralandığımız antidepresan ilaçlar vardır. Antihistaminik, antikolinerjik ve antiadrenerjik etkilerle insomnide yararlı olabilirler. Bu antidepresanlar arasında amitriptilin (10, 25 mg), mirtazapin (15, 30, 45 mg), agomelatin (sentetik melatonin reseptör agonisti + antidepresan, 25 mg) ve trazodon (50, 100, 150, 300 mg) sayılabilir.

Antihistaminikler insomni tedavisinde nadiren kullanılır. Uzun etki süreleri, kolayca intolerans ve *'rebound'* gelişebilmesi nedeniyle ancak eşlik eden alerjik hastalıkları olan hastalarda tercih nedeni olabilir. Bunlar arasında difenhidramin (12,5 mg) ve doksilamin (25 mg) yer alır (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

Tablo 4. İnsomni tedavisinde kullanılan ilaçlar (altı çizili olanlar Nisan 2020 itibariyle ülkemizde bulunmaktadır) (Sevim ve Gazaloğlu, 2020).

İlaçlar	Doz (mg)	Etki başlangıcı (dk)	Yarı ömrü (saat)
GABAerjikler			
Benzodiazepinler			
Triazolam	0,125-0,250	10-20	2-5
Temazepam	7,5-30	45-60	4-16
Estazolam	0,5-2	15-30	10-24
Flurazepam	15-30	15-30	48-120
Klonazepam	1-2	30-60	20-70
Benzodiazepin reseptör agonistleri			
Zaleplon	5-20	10-20	1
Zolpidem	6,25-12,5	10-20	1,5-2,5
Zopiklon	3,75-7,5	15-30	2-6
Eszopiklon	1-3	10-30	5-8
Antidepresanlar			
Doksepin	3-6	20-30	15
Trazodon	25-150	15-30	3-6
Amitriptilin	10-50	30-60	15-25
Mirtazapin	7,5-30	30-60	10-20
Mianserin	2,5-30	20-40	20-60
Melatonin	*3-10*	*10-30*	*Doz bağımlı (1-10 saat)*
Melatonin reseptör agonistleri			
Ramelteon	8	12-20	1-3
Agomelatin	25-50	15-20	1-2
Hipokretin reseptör antagonisti			
Suvoreksant	10-20	15-30 (yemekle alınırsa 60-90 dk)	12
Antihistaminikler			
Difenhidramin	6,75-12,5	15-30	3-10
Doksilamin	25	15-30	10

Multipl skleroz hastasını izleyen klinisyenin etkin bir izlem ve tedavi protokolü gerçekleştirebilmesi için hastaları rutin olarak uyku kaliteleri açısından sorgulaması ve gerekli durumlarda polisomnografi dâhil olmak üzere uygun incelmeleri yapması gereklidir.

Multipl skleroz hastalarının yarısı ağrıdan yakınır. En sık formları yanma (nöropatik) ve kramp (spastik) ağrılarıdır. Uyku bozukluğunun yorgunluk ve gündüz uykululuğu artırmak dışında ağrı eşiğini düşürdüğü de gösterilmiştir. Ağrıda gabapentin ve pregabalin etkilidir. Bunun dışında karbamazepin, baklofen, tizanidin, benzodiazepinler ve fokal spastisitesi olanlarda botulinum toksini uygulanabilir.

Multipl skleroz hastalarının %70-80'inde noktüri ya da inkontinans mevcuttur. Spastisite veya mesanenin istemsiz kasılmaları sonucu ortaya çıkarlar.

Multipl skleroz hastalarını normal bireylerle karşılaştıran bir çalışmada MS hastalarının uyku latansının uzadığı, gece uyanmaların ve erken uyanmanın arttığı, gece uyanmaları normalden fazla olanlarda gündüz uykululuğun arttığı gösterilmiştir (Garland ve ark., 2017; Boe Lunde ve ark., 2012).

İnsomni ile birlikte sık görülen ya da insomniyi taklit edebilen durumlar dikkatle değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır.

Multipl skleroz hastalarında uyku bozukluklarını değerlendirirken kullandıkları ilaçlar da dikkatle irdelenmelidir. Multipl sklerozda sık kullanılan ilaçların uyku morfolojisi ve uykululuk üzerine etkileri tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. MS'de sık kullanılan ilaçların uyku ve uykululuk üzerine etkileri (Scagnelli ve Goldman, 2011).

İlaç	Yan Etki	Polisomnografiye etkisi
Baklofen	Sedasyon	Total uyku süresi↑, arada uyanmalar ↓
Klonazepam	Somnolans	Uyku latansı ↓, Total uyku süresi↑, REM uyku süresi ↓
Dalfampiridin	İnsomni	?
Gabapentin	Somnolans	NREM-1 uykusu ↓, NREM-2 uykusu ↑, REM uykusu ↑
İnterferon-β1	Yorgunluk, hipersomnolans ya da insomni	?
Metilfenidat	İnsomni	REM uykusu ↓
Modafinil	İnsomni	Uyku latansı ↓
Oksibutinin	Sedasyon	REM uykusu ↓
Tizanidin	Gündüz uykululuk	Uyku latansı ↓, arada uyanmalar ↓

NÖROMİYELİTİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIKLARI

Nöromiyelitis optica (NMO) ilk kez 1894 yılında Lyon'da yapılan Fransa Tıp Kongresi'nde Eugene Devic (1858–1930) tarafından *'neuro-myélite optique aiguë'* (akut optik nöromiyelit) olarak tarif edilmiştir. Bir ay sonra Devic'in öğrencisi Fernand Gault (1873–1936) tarafından doktora tezi olarak yayınlanmıştır (Devic, 1894; Gault, 1894).

Yıllar içerisinde toplanan olgular ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle manyetik rezonans görüntülemedeki karşılığı üç vertebra segmentini aşan demiyelinizan lezyon olarak tanımlanmıştır (Wingerchuk, 1999). Son 15 yıla kadar sıklıkla MS'nin bir formu olup olmadığı tartışılmıştır.

Belki de en önemli dönüm noktası son dönemdeki önemli nöroimmünolojik keşiflerinden biri olan astrosit su kanalı proteinlerinden birinin, akuaporin-4 IgG (AQP4-IgG) antikorunun gösterilmesi olmuştur (Lennon ve ark., 2005). Bu tanımlama ile artık tek taraflı ON ve kraniyal lezyonu olanlar da bu grupta yer alabilmeye başlamıştır. İki yıl sonra NMO spektrum hastalıkları kavramı yerleşti ve henüz NMO ölçütlerini doldurmamış ama belirgin risk taşıyan gruplar belirlenmiştir. Üç yıl sonra, 2010'da AQP4-IgG antikorunun hem hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda patojenik özelliğinin bulunduğu kanıtlanmıştır (Jarius ve ark., 2010).

Az sayıda NMO hastasında görülen serebral, diensefalik ve beyin sapı lezyonları ve sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklar da NMOSD tanımlamasına dâhil edilmiştir. Son olarak da Asya'da görülen ve batı MS'leri ile farklılık gösteren "optikospinal MS" olgularının birçoğunun da aslında NMOSD içinde yer aldığı görülmüştür.

Epidemiyoloji

Demiyelinizasyonla giden hastalıklarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da NMOSD içinde yer alan hastalar %1-2 iken; Asya'da %20-48 oranındadır. İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %1,2; Hindistan'da %13,7 ve Tayland'da %39,3'dür.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da insidans 0,3-4,4/100.000 olarak bildirilmiştir. Türkiye'ye uyarlarsak ülkemizde 200-2800 arası bir hasta nüfusu olması gerekir (Küba'da prevalans: 0,51/100,000; Danimarka'da: 4,4/100,00) (Hor ve ark., 2020).

Nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarının ortalama başlangıç yaşı 39'dur (2-88 yıl). Hastaların %85'i kadındır. Hastaların %3'ünün akrabalarında NMOSD vardır. Beyaz ve beyaz-siyah melezlerinde insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA) DRB1*030; Asya'da ise DPB1*0501'de duyarlılık bölgeleri saptanmıştır. Hastalığın miyastenia gravis ile sık birlikteliği dikkat çekicidir. Bu hastalarda genellikle miyastenia gravis başlangıcından yıllar sonra NMO semptomlarının geliştiği izlenmiştir.

Etiyopatogenez

Akuaporin-4 SSS'de yoğun olarak bulunan su taşıma proteinidir. Ama böbrek, mide, hava yolu ve iskelet kaslarında da bulunmaktadır. Beyin, spinal kord ve optik sinirlerdeki astrositlerde, özellikle de BOS ile temas eden pial ve ependimal yüzeylerde yoğundur. Hücresel düzeyde en yoğun olduğu yer ise astrositlerin damar duvarlarına temas eden uzantılarıdır. Retinada Müller hücrelerinde de bulunur.

Akuaporin-4 IgG büyük olasılıkla periferde üretilmektedir, çünkü serumda BOS'dakinin 500 katı konsantrasyondadır. Ancak BOS'da da AQP4 antikoru üreten efektör B plazma hücreleri saptanmıştır. Akuaporin-4 antikorları komplemana bağlı sitotoksite ve doğal öldürücü hücre (natural killer cell) bulunan ortamda antikora bağlı sitotoksiteye neden olurlar (Saadoun ve ark., 2010). Akuaporin-4 IgG pasif transferi ile kemirgenlerde NMO lezyonları oluşturulmuştur (Bradl ve ark., 2009). Akuaporin-4 antikorları duyarlılığı %64-91, özgünlüğü %85-99 olarak bildirilmektedir (Jarius ve ark., 2020).

Antikor konsantrasyonu atak öncesi artar, plazmaferezle azalır. Granülositler ve makrofajlar NMO lezyonlarının bulunduğu bölgelerde en yoğun bulunan hücrelerdir. Glial fibriller asidik protein (GFAP) astrositlerin ana belirtecidir ve lezyon bölgelerinde AQP4 ile birlikte kaybolurlar. Akuaporin-4 IgG bulunan hastaların %10 kadarında AQP4-IgM antikorları da bulunur ve %20'sinde oligoklonal bant pozitiftir.

Patoloji

Aktif demiyelinizasyon alanlarında perivasküler kompleman aktivasyonu izlenir. Astrositopati de tanıyı destekler. Bu bulgular NMOSD'yi patolojik olarak MS'den ayırır. Nekroz ve nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu tanıyı destekler. Ancak özellikle spinal lezyonlarda her zaman bulunmayabilir. Optikospinal MS daha çok uzak doğuda kullanılan bir terim olmuştur. Ancak bu bölgedeki nörologların çoğu da artık NMOSD tanımlamasını kullanmaya başlamışlardır.

Patojenik süreç AQP4-IgG'nin SSS'ye girişiyle başlar. Kompleman aracılı sitotoksik hasar oluşur. Ardından granülosit infiltrasyonu, oligodendrosit ve sonunda da nöronal hücre ölümü gerçekleşir. Santral sinir sisteminin ana çatısını oluşturan hücrelerin tümü nekroze olduğundan iyileşme genellikle oldukça yetersizdir. Nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları demiyelinizasyonun ön

planda olduğu bir hastalık grubu değildir. Astrosit yıkımı ile aksonal dejenerasyon ve nekroz oluşur (Lucchinetti ve ark., 2002).

Klinik

Hastalık %80-90 oranında ataklarla gider. İkinci atağa kadar geçen süre ortalama 8-12 ay kadardır, aralığı geniştir (1-216 ay).

NMOSD'yi telkin eden bulgular şu şekildedir:

- Lhermitte belirtisi
- Ağır spinal atak, tonik spazmlar
- Bilateral ON
- İnatçı hıçkırık, bulantı-kusma (area postrema tutulumu)
- Narkolepsi (periakuaduktal bölge tutulumu)
- Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu (arka hipotalamus tutulumu)
- Nöropatik ağrı
- Ataklar sonrası kalıcı hasar, ataklar arası ilerleme olmaması.

Akuaporin-4 IgG'nin bulunmadığı seronegatif formun heterojen bir grup olduğu yönünde görüşler ağırlıktadır. Bunların bir kısmını MS hastalarının, bir kısmını başka antikorlarla oluşan SSS hasarının oluşturduğu ve bir kısmının da bugüne kadarki tekniklerle saptanamayan AQP4 antikoru olan hastalar olduğu düşünülmektedir.

Nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarında SSS'nin diğer otoimmün hastalıklarının tersine BOS içerisinde (intratekal) antikor sentezi bulunmaz ya da çok düşüktür. Olasılıkla hastalık kan-beyin bariyerinin bulunmadığı ama AQP4 kanallarının bulunduğu periventriküler yapılardan başlamaktadır.

Optik sinirlerin ve spinal kordun ağırlıklı olarak tutulumu optik sinirin prelaminar bölgesiyle spinal korda köklerin girdiği bölgelerde kan-beyin bariyerinin tam olamamasından kaynaklanıyor olabilir. Enfeksiyonlar da bu durumu kolaylaştırabilir. Ataklarının %25-30 kadarını enfeksiyonların tetiklediği gösterilmiştir.

Mortalite %3-25 arası bildirilmiştir. Seropozitif (AQP4-IgG veya NMO-IgG pozitif) olgularda kadınlar belirgin olarak ağırlıklı grubu oluştururlar, diğer otoimmün hastalıklar daha sıktır, daha sık atak olur ve ataklar daha ağırdır, optik nörit daha sıktır, spinal lezyon yükü daha fazladır (Jarius ve ark., 2012).

Son olarak 2015 yılında revize edilen NMOSD tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir (Wingerchuk ve ark., 2015):

NMO-IgG (+) Olanlar için Tanı Ölçütleri:

1. En az bir majör klinik bulgu

2. AQP4-IgG pozitifliği (en duyarlı ve güvenilir yöntemle yapılmış, hücre bazlı tetkik yöntemleri şiddetle önerilir)

3. Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ekarte edilmesi.

NMO-IgG(-) Olanlar ya da Antikor Sonucu Bilinmeyenler için Tanı Ölçütleri:

1. En az bir atak + majör klinik bulgulardan en az ikisi (iki majör klinik bulgu tek atak içinde çıkabilir) + aşağıdakilerin tümü:

   a. Majör klinik bulgulardan en az biri ON, uzun segment spinal lezyon (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) ya da area postrema sendromu olmalı
   b. Alanda yayılım (en az iki majör klinik bulgu) olmalı
   c. Diğer MRG ölçütleri olmalı

2. NMO-IgG(-) (en etkin yöntemle bakılmış)

3. Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ekarte edilmesi.

Majör Klinik Belirtiler:

Optik nörit, akut miyelit, area postrema sendromu, diğer beyin sapı sendromları, MRG'de NMOSD'ye özgün diensefalik tutulumla birlikte semptomatik narkolepsi veya akut diensefalik sendrom; MRG'de NMOSD'ye özgün serebral tutulumla birlikte semptomatik serebral sendrom.

NMO-IgG(-) Olanlar ya da Antikor Sonucu Bilinmeyenler için MRG Ölçütleri:

1. Akut ON: İkisinden biri; a) normal ya da özgün olmayan ak madde lezyonları ya da b) optik sinirde T2-ağırlıklı MRG'de hiperintens ya da T1-ağırlıklı MRG'de kontrast tutan ve optik sinirin 1/2'sinden fazlasını tutan ya da optik kiazmayı içeren lezyon

2. Akut miyelit: En az üç segment boyunda LETM ya da en az üç segment boyunda öyküde uyumlu anamnez alınan spinal atrofi

3. Area postrema sendromu: Dorsal medulla/area postrema lezyonu olması gerekir

4. Akut beyin sapı sendromu: Periependimal beyin sapı lezyonu olması gerekir.

Bu hastalığı telkin eden özel klinik durumlar bilateral ON, optik kiazmayı tutan lezyonlar, görme alanının üst veya alt yarısında (altitudinal) görme kaybı, ağır rezidüel görme kaybı (20/100'den daha kötü), kısmi olmayan tam spinal tutulum, paroksismal tonik spazm, dirençli hıçkırık ve bulantı-kusma ile giden area postrema sendromudur (%16-43). Tanı her zaman iyi bir klinik yorumlamayı gerektirir çünkü hiçbir bulgu tanı koydurucu (patognomonik) değildir. Örneğin altitudinal görme kaybı iskemik optik nöropatide, bilateral ON MS'de sık olarak görülür.

Atak olmaksızın NMOSD tanısı konulamaz. Uyumlu lezyonlar var, atak yoksa AQP4-IgG (+) olsa dahi tanı konulamaz. En az bir atak olması gerekir. AQP4-IgG pozitifliği kliniğin başlamasından yıllar önce de var olabilir (Collongues ve ark., 2010).

NMO-IgG antikorunun keşfi ile açılan yol 2015'de NMO spektrumunu hem klinik hem de MRG bulguları anlamında genişletmiştir. Aquaporin-4 antikoru (+) olan hastalarda tek bir bölgenin tutulumu ile (ör., tekrarlayıcı transvers miyelit) tanı konulabilir duruma gelmiştir. İlk kez spinal ya da optik tutulum olmaksızın tanı koyulabilmeye başlanmıştır.

Ayırıcı tanının iyi yapılması gereklidir. Nöromiyelitis optika spektrum hastalıklarında şüphe uyandıran ve başka hastalıkları telkin eden bulgular arasında ilerleyici seyir, atakların dört saatten kısa sürede tepe noktasına erişmesi (spinal kord iskemisini düşündürür), atak ilerlemesinin dört haftadan uzun sürmesi (sarkoidoz ve tümörü düşündürür) ve kısmi transvers miyelit (özellikle de üç segmentten kısa lezyonla birlikteyse MS'yi düşündürür) yer alır. Kronik enfeksiyonlar ve insan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus, HİV) enfeksiyonu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme ilk atak sırasında NMOSD hastalarının %43-70'inde beyinde lezyon saptanır (Huh ve ark., 2014). Genel olarak tüm SSS'de NMOSD lezyonları uzun olma eğilimindedir. Örneğin korpus kallozum lezyonu varsa genellikle yarıdan çoğunu kaplar. Büyük, birleşme eğilimi gösteren, 2 cm'den büyük (tümefaktif) lezyonlar daha çok NMOSD'yi telkin etmekle birlikte özellikle antikor (-) olanlarda tanı açısından ihtiyatlı olmak gerekir. Korpus kallozum lezyonları hastaların %12-40'ında tanımlanmıştır. Sık karşılaşılan spinal MRG bulguları üç segmentten uzun lezyon, santral gri madde lezyonu, ödem, lezyon ortasında hipointensite ve kontrast tutulumudur. Sessiz lezyon MS'ye göre daha azdır.

Seronegatif olgularda tek atak oranı pozitif olanlara göre daha yüksektir. Seronegatif olup miyelin oligodendrosit glikoproteine (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) karşı (anti-MOG) antikoru (+) olan hastalar genel olarak daha genç yaşta, kadın baskınlığının olmadığı ve atak tekrar sıklığı daha düşük hastalardır. Oligoklonal bantlar hastaların çoğunda bulunmaz. Bulunan hastalarda genellikle atağın akut fazında olur ve sonra kaybolur. Beyin omurilik sıvısında 50 hücreyi aşan pleositoz (nötrofil ve eozinofil ağırlıklı) NMOSD'nin MS'den ayırımında önemlidir. Hastaların %35'inde hücre sayısı 50'nin üzerindedir.

Tedavi

Ataklar intravenöz metilprednizolon (İVMP) ve dirençli ise plazmaferezle tedavi edilir. İdame tedavisinde kullanılan ilaçlar steroidler, azatioprin, rituksimab, mitoksantron, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil ve monoklonal antikorlardan ekulizumab ve tosilizumabdır. Beta interferonlar NMOSD'yi kötüleştirebilir ve NMO antikorlarının serum düzeyini artırabilir. Bunun olası nedeni Th17 aracılı enflamasyonun artmasıdır (Palace ve ark., 2010).

NMOSD ve UYKU BOZUKLUKLARI

Özellikle spinal lezyonların yarattığı kas gücü zaafı, spastisite ve işeme sorunları NMOSD'de ikincil olarak uyku bozukluklarını tetikler. Bunun yanında beyin sapı lezyonlarında uyku fizyolojisinde yer bulan merkezlerin etkilenmesi de tabloya katkıda bulunabilir.

Polisomnografi ile NMOSD hastalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı bir çalışmada NMOSD'de uyku etkinliğinin normal kişilere göre azaldığı, biyoelektriksel uyanıklık reaksiyonlarının artığı ve uyku kalitelerinin düştüğü ve uykuda periyodik ekstremite hareketleri indekslerinin arttığı gösterilmiştir. İnfratentorial lezyonu olan NMOSD hastalarının %77'sinde uykuda periyodik ekstremite hareketleri izlenmiştir (Song ve ark., 2015).

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada NMOSD hastalarının %45,8'inde HBS/WEH saptanırken, bu oran aynı çalışmadaki MS hastalarında %28 olarak bulunmuştur. Bu durum HBS/WEH patogenezinde yer bulan spinal kordda yer alan ve dopamin salınımı sağlayan A11 hücrelerinin NMOSD'de MS'ye göre daha belirgin etkilenmiş olmasıyla açıklanabilir (Shaygannejad ve ark., 2020).

Yakın zamanda yayınlanan, atak geçiren ve ataksız NMOSD hastaları uyku ölçekleriyle değerlendiren bir çalışmada, atak geçirenlerin çoğunluğunda uyku kalitesinin bozulduğu ve uyku kalitesi bozuk olanların oranının atak geçirmeyenlere göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (Molla Rabi ve ark., 2021).

Nöromiyelitis optika spektrum hastalığı olanlarla sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalarda HBS/WEHsıklığı %17, kontrol grubunda %7,8 olarak izlenmiş ve HBS/WEH hastalık şiddeti hastalarda sağlıklı gönüllülere göre belirgin şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (Hyun ve ark., 2016).

GUİLLİAN-BARRE SENDROMU

Gelişmiş ülkelerde akut paraparezinin en sık nedeni GBS'dir. Daha önceleri sadece sensorimotor segmental demiyelinizasyonla giden tek tip bir hastalık olduğu düşünülürken, 1986'da GBS tanısı almış bazı hastaların biyopsilerinde aksonal dejenerasyonun ön planda olduğunun saptanmasıyla alt tiplerin varlığı kabul edilmiştir. En sık görülen GBS formu ise "akut enflamatuar demiyelinizan polinöropati"dir (AEDP) (%90).

Patofizyoloji

Etiyolojisi keşfedilen alt tiplerin tümü periferik sinir liflerinin çeşitli bölümlerine karşı gelişen antikorlarla oluşan otoimmün hastalıklardır. Hem prototip gangliozidlerine (monosialotetrahexosylganglioside, GM1) karşı gelişen antikorların hem de T hücrelerinin önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Kesin mekanizma tam olarak bilinmese de patolojik değişiklikler çok iyi tanımlanmıştır. Lenfosit, makrofaj ve lokalize demiyelinizasyon alanlarını içeren enflamatuar alanlar tipiktir. Miyelin kılıfı ana hedeftir. Makrofajların fagositozuyla oluşan miyelin hasarı dışında genellikle hafif düzeyde aksonal dejenerasyon da olur. Akut aksonal formunda spinal kökler periferik sinirlerden çok daha belirgin şekilde etkilenir.

Epidemiyoloji

İnsidansı 1-2/100,000 düzeyindedir. Erkeklerde daha sıktır. Çoğu sporadiktir, kuduz aşısı uygulamalarında ya da bulaşıcı enfeksiyonlarda kümeler halinde de ortaya çıkabilir. Kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropatinin aksine doku uyuşması antijenleriyle kesin bir bağlantısı saptanamamıştır. Akut motor aksonal formu epidemi halinde görülebilmesiyle diğer alt tiplerden farklılık gösterir. Kuzey Çin'de özellikle yaz aylarında ve daha çok çocuk ve genç erişkinlerde epidemilere neden olmaktadır ve kampilobakter jejuni enfeksiyonuyla ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (Ho ve ark., 1995).

Olgularının %70'inde tetikleyici faktörler bulunur. Bunlar sıklıkla klinik semptomların başlamasından bir-üç hafta önce oluşur, nadiren altı hafta öncesine kadar uzanabilir. En sık saptanan tetikleyici üst solunum yolu enfeksiyonudur. İlişkisi kesin olarak gösterilmiş virüsler sitomegalovirus (cytomegalovirus, CMV), Epstein-Barr virüsü ve HİV'dir. Bakterilerden ise kampilobakter jejuni ve mikoplazma pnömonia ile ilişki bildirilmiştir. Bunlar dışında influenza, hepatit virüsleri, borrelia burgdorferi ve kuduz aşısı tetikleyici olabilir. Kampilobakter jejuni enfeksiyonu sonrası gelişenlerde aksonal dejenerasyon, CMV enfeksiyonu sonrası gelişenlerde ağır duysal tutulum olduğundan söz edilmekle birlikte hiçbir tetikleyici faktörün bir alt tiple kesin direkt ilişkisi gösterilememiştir.

Klinik

Majör bulgular güçsüzlük, parestezi ve DTR kaybıdır. Hastaların en az %50'sinde distal simetrik parestezi şeklinde başlar. Motor bulgular nadiren ilk semptom olabilir, sıklıkla parestezilerden birkaç gün sonra başlar, çoğu perioral bölgede duyulan fasiyal parestezi daha nadirdir. Eğer motor tutulumla başlıyorsa tipik olarak alt ekstremite proksimal kaslarında başlar ve merdiven çıkmak, ayağa kalkmak gibi işlevlerde zorlanmaya neden olur. İlerleyici faz birkaç günden üç-dört haftaya kadar sürebilir. Hastaların %50'sinde ikinci haftada, %80'inde üçüncü hafta sonunda nörolojik kayıplar tepe noktasına gelir, yarıya yakınında fasiyal dipleji olur. Ana bulgular motor olsa da derin duyu anormallikleri, çoğu omuz, sırt ve uylukta olmak üzere güç lokalize edilen ağrılar ve kramplar sıklıkla bulunur. En erken bulgulardan biri de DTR kaybıdır. Duysal semptomlar çok sayıda olsa da duysal nörolojik muayene bulguları nadirdir. En çok kalın miyelinli liflerle iletilen vibrasyon ve pozisyon duyuları etkilenir. Ağır derin duyu kaybı, duysal ataksi ve yalancı atetoza yol açabilir.

İlerleme fazından sonra iki-dört hafta kadar süren plato fazı olur ve sonrada hastadan hastaya büyük değişkenlik gösteren iyileşme fazı olur.

HİV enfeksiyonu ve Hodgkin lenfoma hastalarında GBS normal kişilere göre çok daha sıktır.

Ayırıcı Tanı

Özellikle başlangıçta 50 kadar hastalıkla karışabilir. Tropikal bölgelere yolculuk etmiş olanlarda balık ve yılan zehirlenmeleri, geri kalmış ülkelerde kuduz, çocuk felci ve difteri akla gelebilir. Transvers miyelit, özellikle de spinal şoka neden olmuşsa ve DTR

alınamıyorsa GBS'yi taklit edebilir. Ancak asimetrik tutulum, net bir duysal seviye, üst ekstremitelerin hiç tutulmaması, üriner inkontinans ve BOS'da pleositoz olmasıyla çoğu zaman kolayca ayrılır. Subakut arsenik ve akut talyum zehirlenmesi de benzer tablo yaratabilir, ancak sadece öncesinde gastrointestinal bulguları olan GBS ile ayırıcı tanıya girerler ve aynı ortamdaki birden çok kişide olma eğilimi vardır.

Vaskülitik nöropatiler sistemik bulgular (ateş dâhil), asimetrik tutulum, kraniyal sinir bulguları, solunum ve sfinkter bozukluklarının bulunması ile ayrılabilirler. Ayrıca BOS bulguları sistemik lupus eritematozus dışında normaldir ve elektronörofizyolojide aksonal tutulum ön plandadır.

Botulizm GBS'yi taklit edebilir. Sıklıkla birkaç kişi etkilenmiştir. Tek bir kişide olsa bile hemen öncesinde gastrointestinal semptomları mutlaka vardır, tüm seyir boyunca kabızlık olur, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, pitoz, dilate ve ışık refleksi zayıf pupiller, zaafın bulber bölgeden başlaması (dolayısıyla zaaf boyun ve solunum kaslarında çok daha belirgin olabilir), elektromiyografide (EMG) genellikle duysal iletilerin normal bulunması ve BOS'un normal olmasıdır. Başlangıçta bazen histeriyle de karışabilir (Leonard ve ark., 2019).

Tanı

Rutin laboratuvar incelemeleri normaldir. BOS'da albuminositolojik ayrışma (disosiasyon) izlenir. Protein 50-300 mg/dl arasındadır ve genellikle ilk haftadan sonra bu değerlere ulaşır. Yine de hafif formlarda daha belirgin olmak üzere olguların %10'nunda tüm seyir boyunca normal kalabilir. Beyin omurilik sıvısında lenfosit sayısı HİV ve Lyme hastalığı dışında 10'dan azdır. Motor ileti çalışmalarında daha belirgin olan ileti blokları, segmental yavaşlamalar GBS'yi telkin eder. Ancak hem BOS bulguları, hem de elektronöromiyografi bulguları ilk günlerde negatif olabilir ve tanıda klinik ön plana çıkar. F yanıtları sıklıkla ilk patolojik EMG bulgusudur.

Tedavi

Destek tedavisi en önemlisidir. Özellikle mekanik ventilasyon tekniklerinin gelişimi GBS'de mortaliteyi belirgin şekilde düşürmüştür.

Ne kadar hafif olursa olsun saatler içinde belirgin ilerlemeyle solunum yetmezliği gelişebileceğinden tüm GBS şüphesi olan hastaların yatarak tetkik edilmesi önerilmektedir. Solunum yetmezliği hastaların üçte birinde bulunur. Solunum yetmezliği, otonom bozukluk ve venöz trombüsler hayatı tehdit edebilir. Özellikle diyafram kasının zaafı solunum yetmezliğinden sorumludur. Solunum fonksiyonu arteriyel kan gazı ve en yüksek ekspirasyon akım basıncı ölçümleri ile değerlendirilebilir, ancak en geçerli değer vital kapasitedir. Vital kapasite 15 ml/kg altına düştüğünde entübasyon gerekir. İki haftadan uzun süreli entübasyon gereksiniminde trakeostomi açılmalıdır. Otonom kontrol düzensizliği olan hastalarda hipotansiyon, aritmi ve ölüm oluşabilir ve bunlar süksinilkolin ve hiperkalemi ile tetiklenir. Yatalak olan hastaların %5'inde pulmoner emboli olur ve ölümlerin dörtte birinden sorumludur. Profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin ve ardından varfarin uygulaması koruyucudur. Mekanik ventilasyon yapılan hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı olarak hiponatremi gelişebilir ve sıvı kısıtlaması uygulamak gerekir. Üriner enfeksiyon, stres ülserleri, ağrı ve psikolojik travma diğer komplikasyonlardır. Uykuyu da bozabilen ağrı için asetil salisilik asit ya da narkotikler kullanılabilir ama narkotikler solunum depresyonu ya da ileusa neden olabilirler. Antidepresan ve nöbet önleyici ilaçlar etkisizdir. Tek doz kas içine 40-60 mg metilprednizolon, ağrılar için en az birkaç gün süre etkili olabilir.

İmmünoterapi ilk iki hafta içinde uygulanırsa etkili olabilir. Özellikle anti-GM1 (%25-60'ında) antikorları saptananlarda daha etkili olabileceği yönünde görüşler vardır. Plazmaferez, 1978 yılından beri kullanılmaktadır ve tüm yaş grupları ve gebelerde de uygulanabilir. Hastaları en az yarısında etkin olduğu gösterilmiştir. Uygulamada 200 ml/kg günaşırı toplam beş kez uygulanır. Pahalıdır, nadiren hipotansiyon ve sepsise neden olabilir. Donmuş plazma uygulanması halinde hepatit ve hatta HİV riski vardır, ayrıca donmuş plazmanın albümin ve sodyum klorüre üstünlüğü gösterilememiştir.

İntravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi biraz daha ucuzdur. Ama binlerce donörün plazma havuzundan elde edildiğinden çok nadir de olsa viral enfeksiyon ve HİV enfeksiyonu riski taşır. Verilmeden önce anafilaktik reaksiyon riski açısından ağır IgA yetmezliği ve anti-IgA antikor düzeyleri ortaya araştırılmalıdır. Terapötik düzey beş günde verilecek şekilde toplam 2 gr/kg ile sağlanır, ancak toplam doz yüksek doz uygulama ile iki günde de verilebilir. Başlangıçta kırgınlık, miyalji ve göğüste huzursuzluk olması durumunda infüzyon durdurulmalı ve daha yavaş verilmelidir. En ciddi ve genellikle geri dönebilen yan etki akut tübüler nekrozdur. Steroidler etkisiz bulunmuştur. Çok yüksek doz steroid uygulaması yararlı olabilir ama barsak perforasyonu ve enfeksiyon risklerini beraberinde getirir. Gebelikte üçüncü trimester önemlidir, çünkü solunum sıkıntısı daha fazla olabilir. Gebe GBS hastalarının bebeklerinin %10'u doğumda kaybedilir. Plazmaferez ve İVİG eşit düzeyde etkilidir. İkisinin kombinasyonu ek avantaj getirmez.

Prognoz

Hastaların %5'i kaybedilir, %75'i sekelsiz iyileşir, %10'nunda günlük yaşamı etkileyen sekeller kalır (bilateral düşük ayak, sensoriyel ataksi gibi). İyileşme süreci 6-12 ay kadar sürer, 18. ayda tepe düzeyine gelir. Yaşlı, hızlı yerleşen (bir hafta), ve özellikle erken dönemde çok düşük motor genlikleri olan hastalarda prognoz daha kötüdür.

GBS VE UYKU BOZUKLUKLARI

Guillian-Barre sendromunda uyku bozukluklarını tetikleyebilecek çok sayıda neden vardır. Kas gücü kaybı, ağrı, uzun süreli hastane yatışı ve hastalığa bağlı anksiyete ve depresyon hastalarda uykunun hem makro hem de mikroyapısını bozabilir. Çin'de yapılan bir çalışmada hastaların uyku kalitesini bozan ana nedenler ventilatör kullanımı, uyuşmalar, ağır ekstremite zaafı ve anksiyete olarak bildirilmiştir (Gao ve ark., 2016).

Fransa çalışmasında GBS'de uyku bozukluklarının ilk 40 gün içinde başlayabildiği ve ortalama sekiz gün devam ettiği, başka hastalıklar nedeniyle yoğun bakım servisinde yatan hastalarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha sık hipnogojik halüsinasyonlar, sanrılar ve canlı rüya yaşadıkları gösterilmiş ve otonom fonksiyon bozukluğu BOS'da protein artışı ve yapay solunumla ilişkilendirilmiştir. Özellikle halüsinasyonu olan hastalarda yoğun olarak REM uykusu başlangıçlı uyku ve REM uykusu davranış bozukluğu sıklığı dikkat çekmiş ve hipokretin düzeyleri düşük bulunmuştur (Cochen ve ark., 2005).

Bir başka çalışmada GBS hastalarında toplam uyku süresinin ve uyku etkinliğinin kısaldığı, anormal solunum olaylarının, horlamanın ve biyoelektriksel uyanıklık reaksiyonlarının arttığı ve oksijen desatürasyonunun derinleştiği gösterilmiş; bu olumsuz değişikliklerin büyük çoğunluğunun immünoterapi uygulanmasından bir ay sonra yapılan polisomnografide de sürdüğü bildirilmiştir (Bahnasy ve ark., 2018).

Karkare ve arkadaşlarının çalışmasında GBS olan 30 hastadan sadece ikisinin uyku kalitesi iyi olarak değerlendirilmiş, hastaların uyku etkinlikleri düşük, biyoelektriksel uyanıklık reaksiyonları yüksek bulunmuştur. Biyoelektriksel uyanıklık reaksiyonlarına bağlı

olarak uyku latanslarının uzadığı ve N3 ve REM dönemlerinin kısaldığı gösterilmiştir (Karkare ve ark., 2013).

Ağrı, engellilik ve hastalık anksiyetesi gibi bilinen nedenler dışında özellikle GBS'nin başlangıç döneminde hipokretin düzeylerinde azalma dikkat çekicidir. Hipokretine karşı gelişmiş antikorlar halen araştırılmaktadır.

Uyku, insanın fiziksel ve bilişsel işlevlerinin yenilendiği ve onarıldığı, hayatının üçte birini oluşturan aktif ve önemli bir süreçtir. Özellikle son dönemdeki çalışmalarda uykunun nörodejeneratif ve otoimmün hastalıkların patogenez ve prognozunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bunun da ötesinde, uyku bozukluklarının sağaltımının toplumda en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip iskemik beyin ve kalp hastalıkları, hipertansiyon, DM ve depresyon gibi birçok hastalığı ve bunların yarattığı hasarları önleyebileceği ortaya konmuştur.

Nöroimmünolojik hastalıklarda santral ve periferik sinir sistem hasarı yanında eşlikçi hastalıklar nedeniyle de uyku bozuklukları sık olarak izlenmektedir. Ancak birçok nöroimmünolojik hastalıkta hastalar eşlik eden uyku bozuklukları saptanamadan ve bu yönde tedavi edilemeden yaşamlarını sürdürmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle nöroimmünolojik hastalıklarda uyku ile ilişkili bozuklukların her hastada anamnezde ayrıntılı biçimde sorgulanması büyük önem taşımaktadır. Bu yolla gereken tetkik ve sonrasında uyku bozukluklarına yönelik tedavilerin düzenlenmesi ve hastalarının özellikle uyku hijyeni açısından eğitimi, hastaların yaşam kalitesinin belirgin şekilde artmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- *Achiron A, Barak Y, Gabbay U, et al. Sleep disturbances in multiple sclerosis: Clinical and neuroradiologic correlations related to disease activity. J Neuroimmunol. 1995;57:56-63.*
- *Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, Eskandarieh S. Evidence of an increased prevalence of multiple sclerosis: a population-based study of Tehran registry during 1999–2018. BMC Neurol. 2020;20:169.*
- *Apostolopoulos V, Matsoukas J. Advances in Multiple Sclerosis Research-Series I. Brain Sci. 2020;10(11):795.*
- *Bahnasy WS, El-Heneedy YAE, El-Shamy AM, Badr MY, Amer RA, Ibrahim ISE. Sleep and psychiatric abnormalities in Guillian Barré Syndrome. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2018;54(1):5.*
- *Boe Lunde HM, Aae TF, Indrevag W, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2012;7:e49996.*
- *Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. Ann Neurol. 2009;66(5):630-643.*
- *Braley TJ, Chervin RD. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):294-310.*
- *Brass SD, Li CS, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. J Clin Sleep Med. 2014;10(9):1025-1031.*
- *Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2011;309(1-2):86-91.*
- *Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. Brain. 2005;128(Pt 11):2535-2545.*
- *Collongues N, Marignier R, Zéphir H, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. Neurology. 2010;74(9):736-742.*
- *Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015;15:545.*
- *Devic E. Congrès français de médecine (Premiere Session; Lyon, 1894; procès-verbaux, mémoires et discussions; publiés par M. le Dr L. Bard) Paris: Lyon: Asselin et Houzeau, Louis Savy; Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique. – Autopsie, 1895;434-439.*
- *Efendi H, Yandım Kuşçu D. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Nöroloji Derneği, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.*
- *Farez MF, Mascancroni ID, Mendez-Huergo SP, et al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. Cell. 2015:162:1338-1352.*
- *Farhadi N, Oryan S, Nabiuni M. Serum levels of melatonin and cytokines in multiple sclerosis. Biomed J. 2014:37:90-91.*
- *Ferini-Strambi L, Rovaris M, Oldani A, et al. Cardiac autonomic function during sleep and wakefulness in multiple sclerosis. J Neurol. 1995;242(10):639-643.*
- *Foschi M, Rizzo G, Liguori R, et al. Sleep-related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis. Sleep Med. 2019;56:90-97.*
- *Gao J, Li Y, Sun Y, et al. The study of sleep disorder factors in patients with Guillain-Barré syndrome. Int J Neurosci. 2016;126(10):893-898.*
- *Garland SN, Scurrey SRM, Ploughman M. Health, Lifestyle and Aging with MS Canadian Consortium. Factors Associated with Poor Sleep in Older Adults with Multiple Sclerosis. Int J Behav Med. 2017;24(6):937-945.*
- *Gault F. De la neuromyélite optique aiguë. Thése: Faculté de Médecine et de Pharmacie, 1894.*
- *Haji Molla Rabi S, Shahmirzaei S, Sahraian MA, et al. Sleep disorders as a possible predisposing attack factor in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A case-control study. Clin Neurol Neurosurg. 2021;204:106606.*
- *Helvaci Yilmaz N, Arici Duz O, Ozer FF. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. Acta Medica Alanya. 2019;3(2):105-110.*
- *Hensen HA, Krishnan AV, Eckert DJ. Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, pathophysiological mechanisms, and disease consequences. Front Neurol. 2018; 8:740.*
- *Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain. 1995;118(Pt 3):597-605.*
- *Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Front Neurol. 2020;11:501.*
- *Huh SY, Min JH, Kim W, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler. 2014;20(6):695-704.*
- *Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Increased frequency and severity of restless legs syndrome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Sleep Med. 2016;17:121-123.*
- *İzci B, Ardıç S, Fırat H, Şahin A, Altınörs M, Karacan İ. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008;12(2):161-168.*
- *Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):85.*
- *Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.*
- *Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol. 2010;6(7):383-392.*
- *Kaminska M, Kimoff RJ, Benedetti A, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18(8):1159-1169.*
- *Karkare K, Sinha S, Taly AB, Rao S. Prevalence and profile of sleep disturbances in Guillain-Barre Syndrome: a prospective questionnaire-based study during 10 days of hospitalization. Acta Neurol Scand. 2013;127(2):116-123.*
- *Kaynak H, Altintaş A, Kaynak D, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2006;13(12):1333-1339.*
- *Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520-532.*
- *Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water chan–*

nel. J Exp Med. 2005;202(4):473-477.
- *Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15:671-683.*
- *Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain. 2002;125(Pt 7):1450-1461.*
- *Mansfield D, Grima NA, Bei B. Insomnia management. Aust J Gen Pract. 2019;48(4):198-202.*
- *Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behaviour therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. Am J Psychiatry. 2004;161(2):332-342.*
- *Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. Arch Neurol. 2010;67(8):1016-1017.*
- *Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. Brain. 2010;133(Pt 2):349-361.*
- *Sadeghi Bahmani D, Kesselring J, Papadimitriou M, et al. In patients with multiple sclerosis, both objective and subjective sleep, depression, Fatigue, and Paresthesia Improved After 3 Weeks of Regular Exercise. Front Psychiatry. 2019;10:265.*
- *Scagnelli JR, Goldman MD. Management of medical comorbidities in patients with multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis Therapeutics. Cohen J, Ruddick RA (eds). Cambridge University Press, UK, 2011;714-723.*
- *Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504.*
- *Sevim S, Demirkıran M, Terzi M, et al. Is RLS a harbinger and consequence of MS? Striking results of the 'RELOMS-T' study'. Mult Scler Relat Disord. 2020;42:102055.*
- *Sevim S, Demirkıran M, Terzi M, et al. Turkish Multiple Sclerosis Study Group. RLS is an important and frequent cause of depression and anxiety in patients with MS: striking results of the 'RELOMS-T Study'. ECTRIMS 2018, 10-12 Ekim, Berlin, Almanya, P-414.*
- *Sevim S, Doğu O, Çamdeviren H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology. 2003a;61(11):1562-1569.*
- *Sevim S, Doğu O, Çamdeviren H, Buğdaycı R, Aral M. Huzursuz Bacaklar Sendromu prevalans çalışması: Yöntem. Türk Nöroloji Dergisi. 2003b;9(2):51-58.*
- *Sevim S, Doğu O, Aral M, Kaleağası H, Çamdeviren H. Correlates of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: A population-based survey. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2003c:75(2):226-230.*
- *Sevim S, Gazaloğlu GB. MS ve Sağlıklı Yaşam. MS Oluşumunda ve Seyrinde Değiştirilebilir Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri. 2020;93-100.*
- *Sevim S, Kaleağası H, Taşdelen B. Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2017:16:40-43.*
- *Sevim S. Multipl Skleroz Atakları Üzerine Güncelleme: Tanım, Patofizyoloji, Özellikler, Taklitçiler ve Tedavi. Turk J Neurol. 2016;22:99-108.*
- *Shaygannejad V, Sadeghi Bahmani D, Soleimani P, et al. Comparison of prevalence rates of restless legs syndrome, self-assessed risks of obstructive sleep apnea, and daytime sleepiness among patients with multiple sclerosis (MS), clinically isolated syndrome (CIS) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Sleep Med. 2020;70:97-105.*
- *Song Y, Pan L, Fu Y. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(3):e94.*
- *Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2006;12(4):481-486.*
- *Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.*
- *Türk Börü Ü, Taşdemir M, Gezer T. Türkiye'de Multipl Skleroz Epidemiyolojisi; Kırsal Şehirlerdeki On Yıllık Trend. Turk J Neurol. 2021;27:41-45.*
- *Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. 2020;26(14):1816-1821.*
- *Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-189.*
- *Wurtman R. Multiple Sclerosis, Melatonin, and Neurobehavioral Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:280.*
- *Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. Brain. 2018;141(12):3482-3488.*

BÖLÜM 38
Nörolojik Hastalıklarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0038

Serebrovasküler Hastalıklar ve Uyku

Uzm. Dr. Semra Arı Sevingil, Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

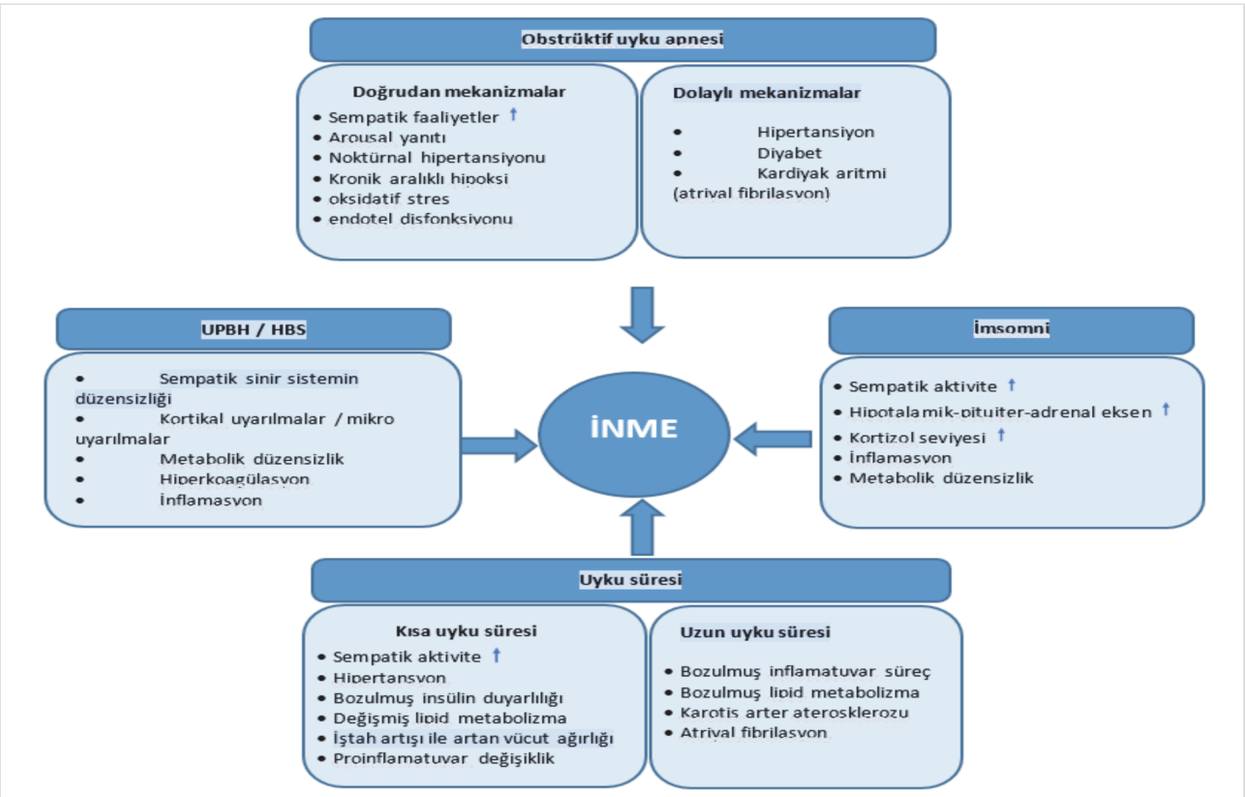
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nörolojik Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ

İnme

İnme, iskemi veya kanamaya bağlı akut ve fokal nörolojik beyin hasarı olarak tanımlanır. Dünya çapında, kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) sonra en sık ikinci ölüm nedeni ve özürlülüğün en yaygın nedenidir. Gençlerde inme yükü daha fazladır ve bu grupta inme görülme sıklığı, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde giderek artmaktadır (Feigin ve ark., 2014). İnme, altta yatan çeşitli mekanizma ve nedenleri olan heterojen bir durumdur. İnme riski, değiştirilemeyen (örn., yaş, aile öyküsü) ve potansiyel olarak değiştirilebilir faktörlerden (örn., hipertansiyon [HT], sigara kullanımı, alkol tüketimi, obezite, diyabet, fiziksel aktivite eksikliği, psikososyal stres ve depresyon) oluşur. Değiştirilebilir risk faktörleri inme riskinin %90'nından sorumludur. Tromboliz-trombektomi gibi çeşitli yeni devrim yaratan tedavi stratejilerine rağmen, inme hâlâ yetişkinlerde özürlülüğün en büyük nedenidir. Ayrıca beş yılda %17 kadar yüksek olduğu tahmin edilen inme tekrarı riski de yüksek seyretmeye devam etmektedir. Uyku bozuklukları ise inme için en az tanınan değiştirilebilir risk faktörlerinden olmaya devam etmektedir (Wallace ve ark., 2012).

İnme hastalarının %21-77'sinde uyku bozuklukları görülmektedir (Basetti 2016; Chen ve ark., 2015; Kim ve ark., 2017;). Uyku bozuklukları inme için bir risk faktörü olduğu kadar aynı zamanda sonucu da olabilir. Uyku bozuklukları, direkt veya indirekt çoklu mekanizmalar yoluyla inme vasküler patolojisine katkıda bulunabilir (Şekil 1). Ek olarak, inme nedeniyle de olabilir veya şiddetlenebilirler. Ayrıca, tedavi edilmeyen uyku bozukluklarının sonuçları (bilişsel işlev bozukluğu, duygu durum değişikliği, uyku hali ve yorgunluk) inme rehabilitasyonunu engelleyebilir, hastanede kalış süresini uzatabilir ve inme sonuçlarını ve inme tekrarını etkileyebilir (Wallace ve ark., 2012). Yani, iyi uyku nöroprotektif bir etkiye sahiptir ve inme sonrası fonksiyonel iyileşmeyi ve nöroplastisiteyi artırabileceğine dair kanıtlar vardır (Duss ve ark., 2017). Bu nedenle, uyku bozukluklarının tanımlanması ve tedavisi, risk faktörünün değiştirilmesinde ve inmenin birincil önlenmesinde önemli bir adımdır. Şu anki veriler uyku bozuklarının tanınması ve tartışılmasının hem birincil hem de ikincil inmeden korunmada şiddetle tavsiye edilmektedir (Khot, 2019).



Şekil 1. İnme gelişimine katkıda bulunan uyku bozukluklarının mekanizmaları (UPEH, uykuda periyodik ektremite hareketleri; HBS/WEH, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı) (Koo ve ark., 2018).

Uykunun Önemi ve Uyku Bozuklukları

Uyku, yaşamın vazgeçilmez bir parçasıdır, beslenme ve üremede olduğu gibi tüm hayvan türleri de uykuya ihtiyaç duyar. İnsanoğlunun hayati bir süreci olan uyku, beyin tarafından dikkatle düzenlenir ve hızlı göz hareketi (rapid eye movements, REM) ile REM olmayan (non-REM, NREM) uyku arasındaki döngüsel geçişlerden oluşur (Saper ve ark., 2017). Normal yetişkin uykusunun en büyük kısmı olan NREM uykusu boyunca, otonom sinir sistemi, vagal baskınlık ile stabilize olur, sempatik aktivite (SA) azalır, sonuçta kan basıncı (KB) azalır ve kalp hızı (KH) yavaşlar. Böylelikle kardiyovasküler sistemin (KVS) homeostazı sürdürmesi kolaylaştırılmış olur. Buna karşın, uykunun yaklaşık %20'sini oluşturan REM uykusunda ise, sempatovagal dengede belirgin dalgalanmalar (tonik vagal inhibisyona karşı düzensiz artan sempatik dalgalanmalar) hâkimdir ve bu da KB ve KH'de ani değişikliklere yol açar. Böylece uyku, NREM ve REM uykusu arasındaki döngüsel salınımlar aracılığıyla, otonom huzur ve kargaşa arasında geçiş yaparak bir kapı bekçisi görevi görür.

Uyku kısıtlaması, imsomni, vardiyalı çalışma gibi uykunun NREM uyku evresinde azalmaya neden olan olaylar, NREM'in KVS üzerindeki kardiyoprotektif etkisinde azalmaya neden olur. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), imsomni, narkolepsi ve uykuda periyodik ekstremite hareketleri (UPEH), uyku fragmantasyonuna yol açarak SA'nın artmasına neden olurlar. REM uykusu korunsa bile, uyku fragmantasyonu (konvansiyonel olarak kortikal elektroensefalografi [EEG] kayıtlarında uyanıklık reaksiyonları olarak tanımlanır) ne kadar büyük olursa, sempatovagal modülasyon o kadar sempatik baskınlığa doğru kayar. Bu da kardiyak, nörolojik, metabolik ve renal bir dizi patolojinin oluşmasına neden olur (Koo ve ark., 2018).

Uyku bozuklukları, aralıklı hipoksi-reoksijenasyon hasarı, enflamasyon, insülin direnci, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks aktivasyonu, hemodinamik salınımlar, kardiyak aritmi ve hiperkoagülasyon dâhil olmak üzere birçok mekanizmayı uyarır ve bunların tümü inme dâhil, KVH'leri tetikler (Duss ve ark., 2017; Koo ve ark., 2018) (Şekil 1).

İnmenin Uyku Mimarisi Üzerine Etkileri

Uyku mimarisi, öznenin yaşadığı farklı uyku evrelerinin yapısı ve örüntüsü olarak tanımlanır. Uyku, NREM (NREM-1 [N1], NREM-2 [N2], NREM-3 [N3]) ve REM uykusuna bölünmüştür; bu uyku türleri gece boyunca 60-90 dakikalık döngülerle değişir. Santral sinir sisteminde fokal veya yaygın beyin lezyonları uyku yapısını ve paternini bozabilir. Hem EEG'de beyin aktivitesinin yorumlamasının hem de polisomnografide (PSG) uyku evrelerinin okunmasının başarılması inme hastalarında zordur. Bu durumda, yorumlama hatalarını azaltmak ve daha yavaş serebral aktiviteyi veya vasküler lezyonlara ikincil patolojik belirtileri uykunun aktivitesi ve/veya fizyolojik belirtileri ile karıştırmamak için mevcut olabilecek sinyal değişikliklerinin farkında olunmalıdır.

Beyin Aktivitesindeki Değişiklikler

İnmede, lokalizasyonuna göre farklı EEG paternleri görülebilir. Kortikal/subkortikal lezyonlar tipik olarak nöronal fonksiyon bozukluğunun belirtisi olan fokal delta aktivitesi gösterir (1-4 Hz), hızlı alfa aktivitesi de buna eşlik edebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Akut vasküler lezyonlar ve elektroensefalografik korelasyonları

Lezyon yeri	Lezyon tipi	EEG aktivite paterni
Kortikal	İskemik ve/veya hemorajik inme	Fokal sürekli delta ve/veya alfa aktivitesi
Kortikal—subkortikal	İskemik ve/veya hemorajik felç	Fokal sürekli delta ve/veya alfa aktivitesi Diffüz ipsilateral aralıklı delta aktivitesi Diffüz bilateral aralıklı delta aktivitesi
	Masiv inme Talamik inme Geçici iskemik atak	Fokal zayıflama Spindle (iğ)koma Fokal teta
Beyin sapı	Mezensefalik inme Alt pons enfarktı Pontin/bulber inme	Diffüz delta aktivitesi Teta koması locked-in sendromu Alfa reaktivitesi yoklulduğu (%50) Düşük voltaj aktivitesi Alfa koma
Serebellum	Hemorajik inme	Kontralateral delta aktivitesi
Kaynak: Ferre A ve ark.,2013)		

Subkortikal lezyonlar yaygın nöronal hasar nedeni ile lezyon tarafında veya iki taraflı aralıklı delta aktivitesinin aralıklı boşalım şeklinde olduğu bir EEG paterni gösterebilir. Talamik ve beyin sapı enfarktları patolojik EEG paterni gösterebilir; alfa koma, iğcik koma, teta koma gibi. İnternal kapsülde olan veya küçük enfarktlar belirgin bir EEG paterni göstermeyebilir veya EEG'de hafif fokal teta aktivitesi olabilir**.** Buna zıt olarak, büyük enfarktlarda serebral aktivite de, delta aktivitesi ile ilişkili olmayan fokal bir azalma paterni sergileyebilir. İnmenin dinamik bir süreç olduğunu, yani olumlu ya da olumsuz şekilde ilerleme olabileceği unutulmamalıdır. İnme tekrarlayabilir (%34), epileptik nöbet ortaya çıkabilir (%1,8-%15), serebral ödem, kanama ve tedaviye bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir (%10). Bu gibi komplikasyonlar olduğunda EEG'de belirgin bir serebral aktivite değişikliği olabilir. Hem EEG frekansını hem de sinyal morfolojisini değiştirebilen bu komplikasyonlar, hem serebral kan akımındaki bozulmaya hem de beyin hasarının uzantısına bağlı olabilir. Vasküler epileptik nöbetler %70-80 oranında inmenin başlangıcından 24 saat içinde ortaya çıkar. İnme hastalarında yaklaşık %2-9 arasında epileptik status görülürken, konvülsif olmayan status epileptikus %27 oranında görülür (Jordan, 2004). İnme sonrasında beyin aktivitesinin korunmuş olması, delta aktivitesinin olmaması, teta ve beta aktivitesinin olmaması prognozun iyi olduğunu gösterir. Buna karşın delta aktivitesinde artış, alfa ve beta aktivitesinde azalma uzun dönem prognozun kötü olacağına işaret eder.

Uykunun makro ve mikro yapısındaki değişiklikler

İnmenin neden olduğu uyku yapısındaki bozulmalar tablo 2'de gösterilmiştir. Supratentorial inmeler (STİ) NREM uyku zamanında azalmaya ve uyku etkinliğinde bozulmaya neden olur ve sıklıkla sol taraf hemisferik lezyonlarda görülür. Ayrıca lezyon tarafında ve iki taraflı uyku iğciklerinde de azalmaya neden olabilir. STİ'de bazı vakalarda REM uykusunda da azalma olabilir. Bu daha çok sağ taraf hemisferik lezyonlarda görülür. Testere dişi dalgaları, hemisferik lezyonlarda azalır. REM uykusunda azalma oksipital lezyonlarda da görülebilir.

Tablo 2. İnme lokalizasyonuna göre uyku makro ve mikro yapısındaki değişiklikler

Lezyon yeri	Makroyapısal değişiklikler	Mikroyapısal değişiklikler
Supratentoryal	<NREM, REM, YDU, TUS ve etkinlik	< Ipsilateral veya bilateral uyku iğcikleri < Testere dişi dalgalan
Infratentoryal		
Bilateral paramedial pontin tetegmentum	<< REM and < NREM	K kompleksleri, uyku iğcikleri ve verteks keskinleri olmayabilir.
Ventral pontin tegmentum	<< REM and < NREM	
Pontine tegmentum (locked-in sendromu)	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Pontomezensefalik kavşak	<< NREM, REM korunmuş	
Rafe çekirdeği	<< NREM, REM korunmuş	
Paramedial talamus enfarktüsü	YDU yok, REM konulmuş, SOREM	
Alt pons	SWS yok, REM korunmuş, SOREM veya secici < REM	
Mezensefalik tegrnentum	> REM	
Pontomedullar kavşak	> REM	
Mezensefalik	>>NREM ve REM	

SOREM:uykumın REM uykusu ile başlaması (REM sleep at sleep onset), YDU: yavaş dalga uykusu TUS: total uyku süresi (Kaynak:Ferra A,2013)

İnfratentorial inmeler (İTİ) daha çok NREM uykusunda azalma ile işkilidir. Pons tegmentumuna yakın lezyonlarda (içe kilitlenme [locked-in] sendromu) ve bu bölgedeki tek taraflı lezyonlarda uyku makro ve mikroyapılarında bozulma görülmez ancak sadece REM veya sadece NREM uykusu etkilenebilir. Pontomezensefalik bölgedeki ve rafe çekirdeğinin tutulduğu iskemilerde NREM uyku süresi azalabilir ancak REM süresi etkilenmez . Paramedian talamus ve alt pons lezyonlarında REM uykusu korunurken, yavaş dalga uykusu kaybolur. Ancak alt pons lezyonlarda seçici olarak da REM uykusunda azalma olabilir. Mezensefalik tegmentum ve pontomedüller bileşke inmelerinde NREM ve REM uykusunda artış görülebilir. İTİ'den sonra kognitif ve davranışsal semptomlar göstermeden REM uykusunun yıllar boyu kaybolduğunu gösteren çalışmalar vardır, ayrıca uykunun NREM uyku evresinin mikroyapılarında ki bunlar; uyku iğcikleri, K kompleksleri ve/veya verteks keskinleridir, kaybolma olabilir. Ayrıca uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB) olan inme hastalarında N1 uyku evresinde uzama mikro-uyanıklık reaksiyonları sayısında artış ve uyku etkinliğinde azalma olabilir ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi ile düzelebilir.

Uyku mimarisindeki bazı değişiklikler inme hastalarında olumsuz prognoza işaret eder. Bunlar; uyku etkinliğinin azalması, uyku içinde uyanmalar (uyanıklık reaksiyonları), N2 uyku evre süresinde azalma, uyku iğciklerinde ve K komplekslerinde azalma ve derin uykudur (N3). Bu hastalarda prognozun kötü olmasının nedenleri, uykunun nöronal plastisitede ve protein sentezindeki rolü ve nörotoksik aktivite ve metabolik talepte azalma sağlayan protektif rolü ile açıklanabilir.

UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Uyku bozuklukları Amerikan uyku tıbbı akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından hazırlanmış olan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) göre en son 2014 yılında (üçüncü versiyonu) 6 ana kategoride sınıflandırılmıştır; (a) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB), (b) İnsomni, (c) Hipersomnolansın santral bozuklukları, (d) Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, (e) Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, (f) Parasomni (AASM, 2014). Bu sınıflamaya göre inme ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiler aşağıda ayrı ayrı anlatılacaktır.

Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları ve İnme

USB, uyku süresince solunumsal problemler için kullanılan geniş bir terminolojidir. USB'ler içinde bu bölümde anlatılacak olan OUAS, santral uyku apne sendromu (SUAS), Cheyne-Stokes solunumu (CSS) ve inme sırasında görülen diğer solunumsal patolojilerden söz edilecektir.

USB'lere genel nüfusta ve inme hastalarında oldukça sık rastlanırlar. OUAS, en sık rastlanan uyku ile ilişkili bir solunum bozukluğudur ve gündüz aşırı uykululuk, horlama ve tanıklı apne gibi şikâyetler ile karşımıza çıkar. Klinik semptomlar iyi bilinmez veya tanımlanmaz ise gözden kaçırılabilir. Uyku sırasında solunum çabası olmasına karşılık hava akımında düşme (hipopne) veya duraksama (apne) ile klinik oluşturur. OUAS tanısında altın standart PSG'dir. PSG tetkikinde en az 10 saniye süreyle solunumun durması "apne" anlamına gelir. "Hipopne" hava akımının başlangıçtaki bazal değerinin en az %30 oranında düşmesidir. Apne ve hipopneleri genellikle oksijen desatürasyonu veya uyanıklık reaksi–

yonu (arousal) takip eder. Sık tekrarlayan uyanmalar gündüz aşırı uykululuğa (GAU) neden olur

Tüm gece uykusundaki apne ve hipopnelerin indeks değeri "apne-hipopne indeksi" (AHİ) olarak tanımlanır. AHİ'nin 5-14/saat arasında olması hafif, 15-29/saat arasında olması orta ve 30/saat ve üzerinde olması ağır OUAS şeklinde sınıflandırılır. OUAS, uykunun REM fazında daha sık görülür. Orofarengeal kaslardaki gevşeme sonucu uyku sırasında artan solunum eforu OUAS'a neden olmaktadır. OUAS'da kan oksijen desatürasyonuna ve uyku fragmantasyonuna yol açan üst hava yolunun kısmen veya tamamen kapanması söz konusudur. Oksijen desatürasyonu azalan alveoler hipoventilasyon sonucu ortaya çıkar, hiperkapni ise üst hava yolundaki kapanma sonucu oluşur. Kraniyofasiyal anomali, geniş tonsiller ve obezitesi olanlarda sıklığı daha fazladır.

Obstrüktif Apne ve Hipopnelere Verilen Fizyolojik Yanıt

OUAS olan bir hasta saatte 5 ile 100 arasında apne ve hipopne olayı yaşayabilir. Her bir solunumsal olay da hipoksi epizotlarına neden olur. Reoksijenasyon, hava yolu açıklığını restore eden uyanıklık reaksiyonlarının epizodu sonlandırması ile açığa çıkar. Bu solunumsal olaylar ve bunların düzelme fazları OUAS'ın benzersiz bir özelliği olan noktürnal aralıklı hipoksiye neden olur. Her hipoksi epizodu karotis kemoreseptörlerini aktive ederek SA'yı tetikler, bu da KB'de artışa neden olur (Williams ve ark., 2011). Sonuçta OUAS hastaları uyku periyotlarını noktürnal aralıklı hipoksi, SA ve KB artışlarının tekrarlayan dalgalanmalarının olduğu siklik patern içinde geçirir.

İnme Sonrasında Gelişen Bozulmuş Solunum Paternleri

İnme sonrasında inmenin tipi ve lokalizasyonuna göre solunumda bozulmalar görülebilir. Anormal solunum paternleri , ister lezyonun kendi konumundan ister inmeden önce var olan USB'den kaynaklansın, inmenin akut fazı sırasında sıklıkla bulunur. Bu solunum paternleri, bilinç bozukluğu veya ciddi kaybı olan hastalarda uyku sırasında ve medüller enfarktı olan hastalarda daha sık görülür. İster hemisferik ister beyin sapında olsun, solunum sistemi kaslarını (üst solunum sistemi, interkostal kaslar, diyafram) etkileyen iktal lezyonlar solunum değişikliklerine neden olabilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre inmenin akut fazında solunumsal değişikliklerin prevalansı ortalama %59'dur.

İnme hastalarında USB'ler içinde en yaygın olarak rastlananı OUAS'dır. OUAS, USB'lerin en yaygın tipidir (Siccoli ve ark., 2008; Johnson ve Johnson, 2010; Ahn ve ark., 2013). OUAS, SUAS ve CSS'nin yanı sıra başka solunum bozuklukları da inme sonrasında ortaya çıkabilir.

Solunum Apraksisi

Frontal korteks, bazal gangliyonlar veya internal kapsül bölgelerindeki inmeler, solunumun istemli kontrolünü bozar ve solunum apraksisine neden olabilir. Bu durumda solunumun derinlik ve sıklığını istemli olarak ayarlama becerisi bozulduğu için, hastalar derin soluk alamaz veya solunumlarını tutamazlar.

Nörojenik Hiperventilasyon

Orta beyin ve pontin lezyonlarda komatöz hastalarda solunum sayısının hipoksemi olmaksızın dakikada 25-30'a kadar ulaşması durumudur. Supratentorial ve medüller lezyonlarda da nörojenik hiperventilasyonun varlığından söz edilmiştir. Bu tabloya sıklıkla pulmoner konjesyon da eşlik eder. İnmeyi izleyen nörojenik hiperventilasyon sıklıkla kötü prognoz anlamına gelir.

Apnöstik Solunum

İnspirasyon sırasında solunumun tutulması ile karakterize olan bu solunum ilk kez iki taraflı inferomedial pontin yerleşimli inme olgularında tanımlanmıştır. Oldukça nadirdir ve sıklıkla baziler arter tıkanmasına bağlı olarak gelişir .

Ataksik veya Biot Solunumları

Direkt medüller solunum nöronlarının tutulduğu medüller lezyonlarda görülür. Santral apneler, solunumun sıklık ve derinliğinde sebatsız değişkenlikle izlenir.

Ondine'in Laneti

Otomatik solunumun yetersizliğidir ve bazen hıçkırık eşliğinde izlenebilir. Sıklıkla lateral medüller inme sonrası görülür. Birinci servikal kord (cervical-1, C1) seviyesinde posterior yerleşimli medüller enfarktlarda istemli solunum bozulurken, anterior yerleşimli lezyonlarda otomatik solunumda bozulma olur.

SUAS

Solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucunda uykuda solunum durmasıyla karakterize bir hastalık tablosudur. CSS, santral apne ve hipopnelerin kreşendo-dekreşendo (artan-azalan) solunum paternleriyle birbirinden ayrıldığı bir çeşit periyodik solunumdur. Uyku süresince oksijen desatürasyonu görülür. Uykunun NREM evresinde ortaya çıkar ve REM uykusunda kaybolur. SUAS/CSS iki taraflı hemsiferik kitle etkisi olan lezyonlarda görülür ancak beyin sapı lezyonlarında da görülebilir. Solunum merkezi bulbus ve ponsta bulunan dorsal ve ventrolateral iki grup çekirdeğe ait nöronlardan oluşur. Bu nöronların iki taraflı hasarı spontane solunumun durmasına neden olur. SUAS esnasında OUAS'ın tersine solunum çabası ve dolayısıyla intratorasik basınç değişimi görülmez (Hermann, 2016)

Horlama

Horlama, OUAS'ın en önemli belirtecidir. Sık horlama faktörü aynı zamanda, HT, kalp hastalıkları, demans ve inme için oldukça önemlidir. Uykuda meydana gelen inme olguları horlama ile ilişkili olabilir ve kötü prognozu gösterebilir. Şiddetli horlamanın varlığı ayrıca karotis ateroskleroz derecesini ciddi oranda artırır.

USB'nin Genel Epidemiyolojisi

OUAS sıklığı erklerde yaklaşık %10, kadınlarda %2-5'dir (AASM, 2014; McNicholas, 2014). Son yapılan çalışmalarda yaşlı nüfusta artan prevalans ve şiddette OUAS'ın olduğu gösterilmiştir (erkeklerde %49,7, kadınlarda %23,4) (Heinzer ve ark., 2015). Bununla birlikte, toplumların yaşlanması ve obezite salgını nedeniyle OUAS'nın prevalansı ve insidansı açıkça artmaktadır. SUAS, erkelerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (erkeklerde yaklaşık %8, kadınlarda %1'den az). SUAS, en sık kalp yetmezliği ve opioid kullanımında ortaya çıkar, ancak inme sonrası da görülebilir (Siccoli ve ark., 2008).

USB ve Akut İnme Riski

OUAS tedavi edilebilir bir durumdur, yine de inme için bir risk faktörü olduğu halen gözden kaçmaktadır. OUAS ve inme, erkek cinsiyet, obezite, yaşlılık, HT ve sigara gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. OUAS, yaşlı nüfus ve koroner arter hastalığı olanlarda dâhil olmak üzere, genel nüfusta inme riskini artırmaktadır (Marinn ve ark., 2005; Redline ve ark., 2010), ayrıca mortalite ve morbiditeye (Marshall, 2008; Martinez-Garcia ve ark., 2009) ve hastanede uzun yatış süresine neden olmaktadır.

Yaggi ve arkadaşlarının yaptığı dönüm noktası olan, 1022 hasta üzerinde yapılan çalışmada gösterildiği gibi, OUAS diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk inme riskini artırmaktadır. Bu çalışmada AHİ ≥35/saat olan hastalarda inme, geçici iskemik atak (GİA) ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde bir artış bulunmuştur (Yaggi ve ark., 2005). Artz ve arkadaşlarının yaptığı 1475

katılımcının dâhil edildiği Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında orta ile şiddetli OUAS (AHİ >20/saat) hastaları, apnesi olmayanlar (AHİ < 5/saat) ile karşılaştırılmış, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra inme için olasılık oranı (odds ratio, OR) 4,33 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı [confidence interval, CI] 1,32-14,24; p=0,02) (Arzt ve ark., 2005). İspanya'da Munoz ve arkadaşlarının 70-100 yaşları arasındaki 394 hasta üzerinde yaptığı Vitoria uyku projesinde, AHİ ≥ 30/saat üzerinde olmasının artan iskemik inme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (tehlike oranı [hazard ratio, HR]: 2,52; CI 1,04–6,01) (Munoz ve ark., 2006). Uyku Kalp Sağlığı çalışmasında (Sleep Heart Health Study, SHHS), 40 yaşın üzerinde inme öyküsü olmayan 5422 katılımcıya başlangıç PSG uygulanmış ve ortalama 8,7 yıl takip edilmiştir. Toplam 2462 erkeğin 85'inde (%3,5) ve 2960 kadının 108'inde (%3,6) iskemik inme görülmüştür. Düzeltilmemiş analizde, obstrüktif AHİ hem erkeklerde hem de kadınlarda iskemik inme olayı ile ilişkilendirilmiştir. Düzeltilmiş analizde ise AHİ>19/saat olan erkelerde inme riskinin neredeyse üç kat arttığı gösterilmiştir (HR 2,86; %95 CI 1,10–7,39). Kadınlarda düzeltilmiş analizden sonra, AHİ ile iskemik inme arasındaki ilişki anlamlı saptanmamıştır (HR: 1,21; %95 CI 0,76–2,36). Kadınlarda yalnızca şiddetli OUAS grubunda (AHI ≥35/saat) inme riskinde bir artış olduğu gösterilmiştir (Redline ve ark., 2010). SHHS, OUAS şiddeti ile inme olayı arasındaki ilişkinin cinsiyete dayalı analizlerini bildiren ilk prospektif çalışmadır. Tedavinin etkisi ve ayrıca OUAS'ın KVH görülme sıklığına katkısı da Marin ve arkadaşları tarafından 10,1 yıl takip eden uzun süreli gözlemsel çalışmasında gösterilmiştir. Toplam 1656 katılımcının olduğu bu çalışmada şiddetli OUAS (AHİ ≥30/saat) olan hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında ölümcül ve ölümcül olmayan KVH'ler için (sırasıyla HR, 2,87 ve 3,17) daha yüksek bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (Marin ve ark., 2005). Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak tedavi edilmeyen OUAS hastalarında yüksek vasküler mortalite oranı saptanmıştır (Young ve ark., 2008). Benzer bulgular Yeboah ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir (Yeboah ve ark., 2011). Prospektif olarak yapılan klinik ve toplum temelli çalışmaların özeti Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. OUAS ile İnme Riski arasındaki ilişkiyi Gösteren Klinik ve Toplum Temelli Çalışmalar

Çalışma	Dizayn	Sayı	Grup	Primer Sonuç	Risk faktörü düzeltmesi
Arzt ve ark. (2005)	Genel nüfus kohortu, 4 yılda bir takip	1189	AHI >20 vs. <5	İnme Riski, OR, 3,08 (0,74-12,81)	Yaş, cinsiyet ve VKİ
Redline ve ark. (2010)	Genel nüfus kohortu, (medyan) 8,7 yıllık takip	5422	AHI >19 vs. <4	İnme Riski Erkek: HR, 2,86 (1,10-7,39) Kadın: HR, 1,21 (0,65-2,24)	Yaş, VKİ, sigara, HT, antihipertansifler, diyabet ve ırk
Marin ve ark. (2005)	Klinik (OUAS) ve genel nüfus (kontrol) kohortu, 10,1 yıl takip	1,010 erkek	Tedavi edilmemiş ağır OUAS (AHI >30 veya AHI 5-30 ile gündüz aşırı uykululuk) vs. AHI <5	Bileşik KVO riski Non-fatal: OR, 3,17 (1,12-7,51) Fatal: OR, 2,87 (1,17-7,51)	Yaş, KVH, diyabet, HT, lipit bozukluklan, sigara, alkol
Munoz ve ark. (2006)	Klinik kohort, (ortalama) 4,5 yıl takip	394	AHI >30 vs. 0-29	İnme riski HR, 2,52 (1,04-6,10)	Cinsiyet (diğer risklerin dağılımı iki grup arasında dengelenmiştir)
Yaggi ve ark. (2005)	Klinik kohort, (medyan) 3,4 yıl takip	1022	AHI >5 vs. AHI <5	İnme ve herhangi bir neden ile ölüm riski HR, 1.97 (1.12-3.48)	Yaş, ırk, cinsiyet, sigara, alkol, VKİ, AF, HT ve lipit düzeyleri
Yeboah ve ark. (2011)	Genel nüfus kohortu, (ortalama) 7,5 yıl takip	5338	OUAS vs. normal kontrol	KVO riski HR, 2.16 (1.30-3.58) Tüm nedenlere bağlı mortalite HR, 2.71 (1.45-5.08)	Yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken, sigara, diyabet, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, trigliserit, VKİ, alkol, benzodiazepin
Young ve ark. (2008)	Genel nüfus kohortu 18 yıllık takip	1522	AHI >30 vs. AHI <5	Kardiyovasküler mortalite HR, 5.2 (1.4-19.2) Tüm Nedenlere bağlı mortalite HR, 3.8 (1.6-9.0)	Yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol, total kolesterol ve uyku süresi

AHI, apne -hipopne indeksi; OR, Odds ratio (Göreceli olasılıklar oranı); VKİ,vücut kitle indeksi; HR, hazard ratio (Tehlike oranı); OUAS, obstruktif sleep apnea. Kardiyovasküler olay (KVO); AF, atriyal fibrilasyon
*Düzeltilmiş OR veya HR (95% CI). (Kaynak.Koo DL ve ark.;2018)

Dört buçuk milyon Danimarka vatandaşı arasında ülke çapında bir ankette, 33,274 katılımcı 11 yıl boyunca (ortalama yaş 53; %79 erkek) takip edilmiş, OUAS gelişenlerin %44'ü CPAP tedavisi almıştır. Toplam 150,294 iskemik inme meydana gelmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu varlığının iskemik inmeyi öngörmede etkili olduğu saptanmıştır (HR: 1,23; CI 1,11–1,36). Bu etkinin özellikle 50 yaş üzeri katılımcılarda olduğu belirtilmiştir (HR: 1,80; CI 1,36–2,39) (Lambert ve ark., 2014).

Tayvanlı bir grup, OUAS olmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 119,844 kontrol grubu ile OUAS olan 29,961 katılımcıdan oluşan geniş bir kohortu karşılaştırarak, OUAS'ın cinsiyetle ilgili sonuçlarını değerlendirmiştir. On dört yıla varan bir takip süresi boyunca, inme görülme sıklığı özellikle kadınlarda erkeklerden daha güçlü bir şekilde olmak üzere, her iki cinsiyette de artmıştır (sırasıyla HR: 1,44 [CI 1,20–1,72] ve HR: 1,21 [CI 1,01–1,24]. İlginç bir şekilde, inme görülme sıklığı en güçlü şekilde 35 yaş ve üzerindeki genç kadınlarda artmıştır (HR: 4,90 [CI 1,93–12,40]) (Chang ve ark., 2014).

Li ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, prospektif toplum temelli veya klinik temelli çalışmadan elde edilen veriler ile OUAS'ın iskemik ve hemorajik inme üzerin–

deki etkisi araştırılmıştır. Tüm çalışmalarda, önceden inme öyküsü olan ve olmayan hastalar dâhil olmak üzere, OUAS, inme riskini iki kat artırmıştır (rölatif risk [RR]: 2,10; %95 CI 1,5–2,93) (Li ve ark. 2014). Beş prospektif çalışmanın (ikisi Li ve arkadaşlarının meta-analizine dâhil edilen) 2014 yılında yapılan başka bir meta-analizde, OUAS ile inme riski arasında benzer bir ilişki bulunmuştur (RR: 1,94; %95 CI 1,29–2,92) (Xie ve ark., 2014). İspanya'da prospektif gözlemsel bir çalışmada yapılmıştır. Öncesinde inme öyküsü olmayan ve başlangıç PSG'si olan veya şüpheli OUAS için PSG'ye alınan (yukarıda bahsedilen iki meta-analizde yer almamaktadır) 967 kadında, SHHS'den faklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada yaş, VKİ, HT, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve atriyal fibrilasyon (AF) için yapılan düzeltilmiş analizden sonra, AHİ <10/saat olanlarla karşılaştırıldığında, CPAP ile tedavi edilmeyen kadınlarda inme olayı ile AHİ ≥10/saat arasında güçlü bir ilişki gözlemlenmiştir (HR 6,44; %95 CI 1,46–28,32) (Campos-Rodriugez ve ark., 2014). Ek çalışmalar, OUAS'ın belirli inme alt tipleri ile ilişkili olup olmadığını netleştirmeye çalışmıştır. Daha önce yapılmış PSG'den sonraki bir yıl içinde iskemik inme geçiren 53 ardışık denek üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, kardiyoembolik inmenin OUAS'ı olanlarda (AHİ >10/saat) olmayanlara göre (%72'ye karşın %33, p=0,01) daha yaygın olduğu saptanmıştır (Lipford, 2015).

AF ve başlangıç PSG'si olan 334 denekten oluşan retrospektif bir kohort çalışmasında, OUAS'lı hastalarda (AHİ ≥ 5/saat) OUAS'ı olmayan hastalara göre ortalama 4,4 yıllık takipten sonra ilk iskemik inme prevalansının daha yüksek olduğunu bulmuştur (%25,4'e karşın %8,2; p=0,006) (Yaranov ve ark., 2015). Klinik ve toplum temelli yapılan çalışmaların başka bir meta-analizinde USB'lerin inme için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (OR: 2,24; %95 CI 1,57–3,19). AHİ arttıkça inme riski de artış göstermiştir (Loke ve ark., 2012).

Akut İnmede USB Prevalansı

OUAS ve inme

İnmeden sonra, USB'nin prevalansı yüksektir. Akut inme veya GİA geçiren hastaların %50-70'inde USB görülmektedir. İnmeden sağ kalan hastalarda, 5/saatten fazla AHİ olanlar %70, 30/saatin üzerinde AHİ ile başvuranlar ise yaklaşık %30 olarak saptanmıştır (Seiler ve ark., 2019; Johnson ve Johnson, 2010).

İnme veya GİA geçiren 14,000'den fazla hastayı içeren 132 çalışmanın meta-analizinde, akut fazda USB'nin havuzlanmış prevalansı hafif OUAS için (AHİ>5/sa) %60,8, orta OUAS için (AHİ>15/sa) %50,3 ve ağır OUAS için (AHİ>30/sa) %32 olarak bulunmuştur (Hasan ve ark., 2020). İnme sonrasında hafif düzeydeki OUAS prevalansı subakut ve kronik dönemde sabit kalırken, orta-ağır düzeydeki OUAS prevalansının zamanla kademeli olarak azaldığı saptanmıştır (Seiler ve ark., 2019). Öte yandan, birkaç boylamsal çalışma ve klinik vaka gözlemi, inmeden iyileşme sırasında USB şiddetinde (ve özellikle santral apnelerde) bir azalma olduğunu göstererek (Harbison ve ark., 2002), inme ile birlikte USB'nin de novo gelişimi veya önceden var olan bir hastalığın akut alevlenmesi hipotezini desteklemiştir.

SUAS ve İnme

Akut inmenin ilk günlerinde SUAS, CSS veya her ikisi birlikte olarak hastaların yaklaşık %30-40'nda bulunur, bu oran subakut fazda giderek düşer. SUAS/CSS iki taraflı hemisferik inme (ciddi kitle etkisi olan), ciddi bilinç bozukluğu ve kalp yetmezliği olan hastalarda daha yaygındır, ancak şart değildir. SUAS başlangıçta baskındır ve kronik evrelerde obstrüktif apnelere yol açar. SUAS; inme için bağımsız risk faktörüdür. Sıklıkla inme sonrasında spontane iyileşme gösterir, yani SUAS olan inme hastalarının sonuçları OUAS olanlara göre daha iyi seyretmektedir. Ancak inme sonrası SUAS varsa, olmayanlara kıyasla (daha yüksek oksijen satürasyonları [SaO_2] seviyelerine rağmen) kötü prognoz habercisidir**.**

OUAS'da İnme Riskine Katkıda Bulunan Ek Faktörler

OUAS ve inme birlikte bulunabilen iki farklı hastalık olmasına rağmen her iki tablonun ortak risk faktörleri vardır. OUAS; kan basıncı artışı, kan glikoz metabolizmasında bozulma, obezite ve metabolik sendrom, kalp hastalıkları, kolesterol, trigliserit, homosistein yüksekliği ve koagülasyonda artışa neden olabilir. Ayrıca sempatik aktivitede artış, *'patent foramen ovale'*(PFO, foramen ovalenin açık kalması), hemodinamik değişiklikler gibi faktör ve süreçler OUAS hastalarında vasküler patolojilere neden olur. Böylece iskemik inme hastalarında direkt etki ve risk faktörlerinin oluşumundaki rolü nedeniyle tek başına önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir (Kısabay ve ark., 2016).

OUAS ve HT

OUAS ikincil hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir (Rimoldi ve ark., 2014). OUAS ile birlikte sistemik arteriyel hipertansiyon görülme sıklığı %30-60 arasındadır. Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında USB olan hastaların 4 yıllık takiplerinde HT gelişme riski 3 kat artmıştır (Peppard ve ark., 2000). *'Heart BEAT'* (Apne Tedavisinde Kalp ile ilişkili Biyobelirteç Araştırması, Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment) çalışmasında orta-ağır düzeyde OUAS olanlarda, orta düzeyde OUAS'a göre 4 kat daha fazla dirençli HT olduğu gösterilmiştir (Walia ve ark., 2014).

OUAS ve AF

OUAS ve AF arasında kuvvetli bir ilişki vardır. USB'ler yeni başlangıçlı AF için bir risk faktörüdür. Beş yıllık takip süresince yapılan bir çalışmada AF'si olmayan, PSG değerlendirmesi olan 3542 hasta değerlendirilmiştir. Altmış beş yaş altındaki hastalarda, noktürnal oksijen desatürasyonu olmasının, yeni başlangıçlı AF için risk faktörü olduğu saptanmıştır (Gami ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda başarılı OUAS tedavisinin AF tekrarını önlediği görülmüştür. Bir yıl boyunca AF tedavisi takibi yapılan OUAS hastalarında yapılan bir çalışmada, CPAP tedavisi almayanlarda AF'nin tekrarlama oranı %82 iken, alanlarda bu oran %42 olarak bulunmuştur (Kangala ve ark., 2003). AF tedavisi SUAS'da da etkili olduğu gözlenmiştir (Fox ve ark., 2016).

OUAS, Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus

OUAS HT, ateroskleroz ve obezite ile ilişkilidir ve bilindiği üzere metabolik sendrom çoğunun ortak paydasıdır**.** OUAS, metabolik sendromun inme ile ilişkili risk faktörleri ile bağımsız olarak ilişkilidir. OUAS ve tip 2 DM sık görülen eşlikçi durumlardır. Nitekim OUAS'ın prevalansının tip 2 DM'li hastalarda %18 ile %36 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Oysa OUAS hastalarında tip 2 DM prevalansı yaklaşık %30'dur. Gerçekten de, son kesitsel çalışmalar, yaş, sigara ve VKİ gibi bilinen karıştırıcı faktörlere göre ayarlandığında bile, OUAS hastalarında insülin direnci, dislipidemi ve diskolesterolemi prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Peled ve ark., 2007). Ayrıca OUAS hastaları etkin tedavi almadığında tip 2 DM gelişme riskinin daha yüksek olabileceğine dair bulgular yayınlanmıştır (Stamatakis ve Punjabi, 2010). Sonuç olarak OUAS, tip 2 DM hastalarında inme için bağımsız bir risk faktörüdür.

Patent Foramen Ovale

İskemik inme hastalarında PFO prevalansı yaklaşık %20-54'dür. PFO paradoksal emboli yolu ile inmeye neden olur. Obstrüktif apneler esnasında geçici sağ taraf basıncının yükselmesi ile sağdan sola şant ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada OUAS'ı olan 10 hastaya transkraniyal Dopler incelemesi yapılmış, dokuzunda sağdan sola şant saptanmıştır (Beelke ve ark., 2002). Bu da sadece

17 saniyeden uzun süren obstüktif apne esnasında ortaya çıkmıştır. OUAS'de PFO prevalansının da yüksek olduğu bilinmektedir. Sonuçta, OUAS olan hastalarda PFO inme içinde bir risk faktörüdür.

OUAS, Koroner Arter Hastalığı ve Kalp Yetmezliği

OUAS sadece karotis arterde değil, periferal arterlerde ve hatta koroner arterlerde de aterogenezi tetikler ve iskemik kardiyografik değişikliklere, iskemik kalp hastalığına ve sol ventrikül yetmezliğine neden olur (Shamsuzzaman, 2003). Kalp hastalığı olanlarda USB'ler ayrıca ölüme neden olabilen ventriküler taşiaritmilere neden olur. Sonuçta koroner arter hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu olanlarda inme riski de artmaktadır.

SUAS ve Ak Madde Hasarı

Kardiyak işlev bozukluklarının gerçekten de inme riskine katkıda bulunabileceği, Robbins ve arkadaşları tarafından yapılan bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmasında öne sürülmüştür (Robins ve ark., 2005). Beyin ak madde hastalığının ciddiyetinde ilerleme gösteren hastaların, bu takip çalışmasında santral apnelerin, obstrüktif apnelere göre daha sık olduğu görülmüştür. CSS ve SUAS'ın sıklıkla klinik olarak aşikâr veya subklinik kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu daha önce belirtilmiştir (yukarıda ele alınmıştır). Bu hastalarda ak madde lezyonlarının yüksek görülme sıklığı, bu hasta grubunda inmenin kardiyoembolik olduğuna işaret etmektedir. SUAS olanlarda MRG incelemelerinde subklinik ak madde hiperintensiteleri ve asemptomatik karotis arter hastalığı arasında bir ilişki de gözlenmiştir (Rupprecht ve ark., 2010).

İnme Tipi, Topografisi ve Etiyolojisi ile USB Arasındaki ilişki

İnme topografisi USB'lerin tipi ve ciddiyetini etkileyebilir. İnfratentorial inmeler daha ağır ve OUAS ile ilişkili bulunmuştur. Supratentorial yerleşimli inmeler (özellikle talamus ve insula) ise santral otonom ağı etkileyerek daha çok SUAS'a neden olmaktadır (Siccoli ve ark., 2008). Beyin sapı enfaktları da ayrıca SUAS'a neden olmaktadır. USB'lerin prevalansı; inme subtipi ve etiyolojiye göre değişmemektedir (Basetti, 2016).

OUAS ve İnme Patogenezi

Artmış inme riskinin altında yatan mekanizmalar; OUAS'da tekrarlayan hipoksi, intratorasik basınç değişiklikleri, sempatik aktivasyon ve oksidatif stres, endotel fonksiyon bozukluğu ve enflamasyon yoluyla ilaca dirençli arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyak aritmi, artmış pıhtılaşma, kalp yetmezliği ve paradoksal embolilerdir. CPAP tedavisi bu sonuçları hafifletir.

Oksidatif Stres (OS)

OUAS'ın baskın anormalliği, apne ve hipopne olayları sırasında meydana gelen aralıklı hipoksiden kaynaklanır. OS, reaktif oksijen radikalleri (ROR) ile biyolojik sistemin antioksidan kapasitesi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. OUAS'da yineleyen apne ve hipopne atakları oksijen desatürasyonuna neden olur. Ksantin oksidaz ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP) oksidaz gibi enzimler ile reoksijenasyon meydana gelir. OUAS'da bu hipoksi-reoksijenasyon fenomeni, iskemi-reperfüzyon hasarına benzer şekilde OS'yi daha da tetikler (Lavie, 2003). Pek çok çalışmada OUAS hastalarının serumunda artmış ROR'ların direkt veya indirekt ölçümleri değerlendirilmiştir. Christou ve arkadaşları bir deneysel çalışmada OUAS hastalarının kanında OS varlığını değerlendirmişlerdir. Bunu hastaların kanında reaktif oksijen metabolitlerin (ROM) seviyesini ölçerek yapmışlar; peroksidin varlığında metallerin serbest radikalleri katabolize etme yeteneğini gösteren bir yöntem kullanmışlardır. Çalışmalarında, artmış ROR'un şiddetli OUAS ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır**(**Christou ve ark., 2003). Daha sonra yapılan bir çalışmada OS'nin (ROM) CPAP tedavisi ile azaldığı ölçülmüştür (Christou ve ark., 2008). Lipit peroksidasyonun başka bir ölçümü olan izoprostan (ROM), OUA hastalarının kanlarında yüksek seviyede bulunmuş ve bu da aterogenez ile ilişkilendirilmiştir.

Vasküler Enflamasyon

OUAS ve enflamasyon arasındaki bağlantı, OUAS patofizyolojisinin ilgi çekici ve giderek daha olası bir bileşenidir. Vasküler enflamasyonda rolü olduğu bilinen proenflamatuar sitokinler, yapışma (adezyon) molekülleri, hiperkoagülabilite belirteçleri, oksidasyona uğramış düşük yoğunluklu lipoprotein (low-density lipoprotein, LDL), C-reaktif protein (CRP) gibi biyobelirteçler OUAS'lı hastalarda araştırılmıştır. Vasküler enflamasyon birçok faktör tarafından oluşturulan patolojik bir süreçtir. OUAS'lı hastalarda uyku boyunca meydana gelen aralıklı hipoksi; hücresel metabolik değişiklikleri başlatarak vasküler enflamasyon oluşumuna yol açar ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır (Lavie, 2003). Proenflematuar bir sitokin olan ve nötrofil aktivasyonunda önemli rolü olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (İL-6) seviyeleri de OUAS hastalarında yüksektir. TNF-α yüksekliğinde etkili faktör USB'nin derecesi ile ilişkili iken, İL-6 yüksekliği VKİ ile ilişkilidir. Proenflamatuar mekanizmaların ROR tarafından aktive edilmesi yoluyla endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, HT ve insülin direnci gibi birçok yol etkilenmektedir. Sonuçta OUAS'da bu tekrar eden hipoksi atakları inmeye neden olur (Shamsuzzaman ve ark., 2003). İL-6 ve CRP, aterogenez ve kalp hastalıklarını kapsayan KVH için risk faktörleri olan iki proenflamatuar belirteçtir ve OUAS patogenezi ile de ilişkilidir. CRP yüksekliği daha çok OUAS ağırlığı ile ilişkilidir. Ayrıca İL-6 ve CRP seviyelerinin CPAP tedavisi ile azaldığı da görülmüştür (Yokoe ve ark., 2003). Minoguchi ve arkadaşları, KVH ile ilişkili enflamatuar belirteçler ile (İL-6, İL-18 ve CRP) karotis intima-media kalınlığını (KİMK) değerlendirmişlerdir. KİMK, serum İL-6, İL-18 ve CRP, OUAS'da hipoksi süresi ve OUAS'ın şiddeti ile ilişkili bulmuşlardır (Minoguchi ve ark., 2005). Bu enflamatuar yanıtlar OUAS'ın ateroskleroz patogenezi ile direkt ilişkili olduğunu göstermektedir.

Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel tabakası mediyatörlerce sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon özelliği ile dinamik yapıda organize olmuştur. Bu özellik, hem yapısının korunmasında hem de enflamasyonun kontrolünde önemlidir. OS'ye maruz kalmak suretiyle ortaya çıkan sempatik aktivasyon ve kan basıncı değişiklikleri, nitrik oksit (NO) aracılı vazodilayon özelliğinde bozulmaya ve endotelin dinamik yapısında hasara yol açar. Endotel fonksiyon bozukluğu (EFD) HT ve KVH'lerin kliniğinin ortaya çıkışında önemli bir vasküler bozulmadır. EFD, aterosklerotik değişiklikleri destekler ve klinik bulgu veren arteriyel lezyonların gelişmesine neden olur. EFD, OUAS'da ve hayvan modellerinde pek çok kez gösterilmiştir ve OUAS ve KVH ile arasında ilişki bulunmuştur. Sonuçta OUAS, endoteliyal fonksiyon bozukluğu için bağımsız bir risk faktörü olarak saptamıştır (Lavie, 2004).

Ateroskleroz

Obstrüktif uyku apne sendromunda artan inme riskine bağlayan özgün nedensel mekanizma henüz tanımlanmamış olsa da, ateroskleroza katkıda bulunan birkaç doğrudan ve dolaylı ilişki bilinmektedir. Geleneksel olarak yalnızca bir lipit depolama hastalığı olarak görülen aterosklerozun, plak gelişimine katkıda bulunan çeşitli süreçlerle birlikte çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Aterosklerotik gelişime katkıda bulunan faktörler arasında HT, metabolik sendrom (diyabet, dislipidemi) ve sigara bulunur. Aterosklerozun enflamatuar aracıları, sistemik enflamasyon belirteçlerini (ör., IL-6, CRP, hücre içi yapışma molekülleri [intercellular adhesion molecules, ICAM]), fibrinojen ve lipoproteini (a) içerir. Bir–

kaç fare modelinde, aralıklı hipoksinin, aortik arkta yağlı çizgilerin oluşumunu artırdığı ve genetik olarak ateroskleroza yatkın olanlarda hastalık gelişiminde hızlanmaya neden olduğu gösterilmiştir (Jun ve ark., 2010). Ek olarak, OUAS, aterosklerozun erken bir göstergesi olan KİMK'de önemli bir artış ile ilişkilidir. Ayrıca KİMK OUAS'ın şiddeti ile de artmaktadır.

Aralıklı Hipoksi, Sempatik Aktivasyon ve HT Patogenezi

OUAS'da hastalar uyku süresince tekrar eden SA ve kan basıncı (KB) dalgalanmalarına maruz kalırlar. Gün boyunca yüksek seyreden KB ve SA, OUAS ve HT arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır. Birkaç çalışma, apne ile bu kan basıncı ilişkisini açıklamaya çalışmıştır. Xie ve arkadaşları insanlarda hipoksiye kısa (20 dakika) maruz kalmanın, kimyasal uyaranın geri çekilmesinden 20 dakika sonra, yüksek kalan sempatik sinir aktivitesinde önemli bir artışa yol açtığını bildirmiştir (Xie ve ark., 2000). Diğer deneyler de obstrüktif apne epizotlarını takiben SA'dan apne ile ilişkili solunum çabasının değil, aralıklı hipoksinin sorumlu olduğunu doğrulamışlardır . Ek olarak, apne epizotlarını takiben SA'nun devam etmesi için hiperkapni değil, hipoksi kritiktir (Xie ve ark., 2001). Sonuç olarak bu insan deneyleri, aralıklı hipoksinin, OUAS aracılı sempatik aktivasyona ve obstrüktif epizotları takip eden kan basıncı dalgalanmalarına neden olduğunu göstermiştir (Xie ve ark., 2001). Yani OUAS'da HT'nin patogenezinde ana neden SA'dur.

Dislipidemi

Aralıklı hipoksi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (very low-density lipoprotein, VLDL) salgısını artırarak dislipidemiye katkıda bulunur. Bu artan salgıya, gece hipoksisinin şiddetiyle doğru orantılı olarak artan stearoil koenzim A desatüraz 1'in artışı eşlik eder. Azalan lipoprotein temizlenmesi ayrıca dolaşımdaki VLDL'de artışa katkıda bulunur. Lipoprotein lipaz, dolaşımdaki lipoproteinlerin temizlenmesini sağlar ve aralıklı hipoksi ise lipoprotein lipaz aktivasyonunu engeller. Tedavi olarak pozitif hava yolu basınç tedavisi kullanan OUAS'lı hastalarda lipoprotein lipaz aktivitesi artmıştır (Drager ve ark., 2011).

Protrombotik süreç

USB'de hiperkoagülopatiyi provoke eden ve iskemik ve tromboembolik inmelere neden olan pek çok mekanizma vardır. Bunlar; kan vizkositesinde artış, yüksek plazma fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonudur. Plazmada yüksek fibrinojen seviyeleri yüksek derecede inme ve KVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Plazma fibrinojeni karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir ve intrinsik yol üzerinden koagülasyonu artırır, platelet agregasyonunu, kan damarı duvarını ve endoteliyal hücreleri etkileyerek trombozu ve aterosklerozu tetikler. İnme riskini hiperkoagülabilite ve fibrinolitik aktivitedeki bozukluk artırmaktadır. Normal insanlarda uykuda gecenin ikinci yarısının sonlarında fibrinolitik aktivite düşük, kan viskozitesi, katekolamin düzeyi, trombosit aktivasyonu yüksek olur. Buna bağlı olarak vasküler iskemik olaylar sabahın erken saatlerinde oldukça sık görülür. OUAS hastalarında sabah fibrinojen seviyeleri yüksektir. Bu da OUAS'lı hastalarda inme için yatkınlık oluşturur.

USB'nin İnmenin Sonuçları Üzerine Etkisi

İnme veya GİA geçirmiş olan OUAS hastalarında tekrarlayan inme riskini araştıran az sayıda prospektif çalışma varıdır (Menon ve ark., 2017). Önceden inme veya GİA geçirmiş 91 hasta iki yıl boyunca takip edilmiş, bu hastalar içinde USB saptanmış olan 61 (%67,8) hastada, USB olmayan hastalara göre %50 daha fazla tekrarlayan inme veya GİA görülmüştür (OR: 1,52; %95 CI 1,06–2,14) (Menon ve ark., 2017).

OUAS'da Tedavi

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), OUAS tedavisi için ilk tercihtir. CPAP tedavisinin OUAS üzerindeki sonuçları hakkında farklı raporlar vardır. Çoğu çalışma, özellikle uyku hali, depresyon, fonksiyonel iyileşme ve tekrarlayan olaylarda faydalı etkiler göstermiştir. Kronik inme hastalarında obstrüktif uyku apne sendromunu yönetimine ilişkin ev tabanlı randomize bir çalışma, evde CPAP kullanımının, kullanılmayanlara kıyasla OUAS semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Bravata DM ve ark.,2017). İki randomize kontrollü çalışma da CPAP'ın nörolojik iyileşme açısından konvansiyonel tedavilerden üstün olduğunu kanıtlamıştır (Khot SP ve ark.,2016; Bravata DM ve ark.,2018).

CPAP Tedavisinin İnme ve Sonuçları Üzerine Etkileri

OUAS tanısı ve CPAP tedavisinin KVH ve inme üzerinde büyük etkisi vardır; tanı ve tedavi aynı zamanda inmenin neden olduğu genel bilişsel ve fiziksel engelleri de iyileştirir. OUAS belirti ve bulgusu göstermeyen, GİA ve minör inme ile başvuran hastalar, inmenin tekrarlamasını önlemek için altta yatan OUAS varlığını araştırmak için taranmalıdır.

İnme geçiren 166 hasta üzerinde beş yıl boyunca prospektif bir gözlemsel çalışma yürütülmüştür. Bu hastalar OUAS için PSG ile taranmıştır. Şiddetli ve orta derecede obstrüktif uyku apne sendromu saptanan inme hastalarına uygulanan CPAP tedavisi, inmeye bağlı hem genel sağlık durumunda düzelme sağlamış, hem de mortalite oranını düşürmüştür (Martinez-Garcia ve ark., 2009). Bu çalışma, tedavi edilmeyen gruba kıyasla CPAP ile tedavi edilen inme hastalarında yeni vasküler olay görülme sıklığının da azaldığını göstermektedir. Eşlik eden OUAS'ı olan inme hastalarının CPAP ile tedavi edilmesi AF tekrarlama riskini de azaltmaktadır.

OUAS varlığı inme hastalarında kötü bir prognostik faktördür. OUAS ile başvuran inme hastaları, OUAS olmayan hastalara kıyasla bilişsel işlevsellik ve genel işlevsellikte daha belirgin bir düşüş gösterir. Ayrıca rehabilitasyon merkezlerinde daha fazla zaman geçirirler. OUAS ile başvuran inme hastalarının CPAP kullanılarak tedavisi, bilişsel ve genel işlevsellikte daha büyük faydalara sahiptir. CPAP tedavisi OUAS'lı inme hastalarında depresif ve nörolojik semptomları ve genel iyileşmeyi büyük ölçüde iyileştirse de, inme hastalarında CPAP tedavisine uyumu sürdürmek daha zordur. Bu nedenle bu hastaları tedavi etmek için alternatif bir yaklaşım düşünülmelidir. Alternatif bir seçenek, sırtüstü pozisyonunu aralıklı değiştirme şeklindeki pozisyon tedavisi olabilir. Yan yatarak uyumak AHİ'de sırtüstü olarak uykuya kıyasla yaklaşık %20 azalma göstermiştir.

OUAS; inme, HT, KVH ve diğer eşlik eden hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Büyüyen bu sorunun üstesinden gelmek için, OUAS ile yüksek oranda ilişkili olan obezitenin kontrol altına alınmasına ihtiyaç vardır. Sigara ve alkol tüketimi de Batı ülkelerinde önemli risk faktörleridir; inme görülme sıklığını azaltmak için sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılması da ele alınmalıdır .

CPAP Tedavisinin OUAS Patogenezi Üzerine Etkileri

Etkili CPAP tedavisi uyku kalitesinde artış, OS ve sistemik enflamasyonda azalma ve endotel fonksiyon bozukluğunda düzelme sağlayabilir. CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF-α, IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma ve NO seviyelerinde iyileşme olmaktadır. Fibrinojen ile OUAS ve inme arasında ilişki mevcuttur ve CPAP tedavisi ile plazma fibrinojen düzeylerinde düşme sağlanabilmektedir (Yokoe ve ark., 2003). Ayrıca, OUAS ile endotel hücre apoptozu arasında da bir ilişki vardır ve CPAP teda-

tilmiştir (Drager ve ark., 2011). OUAS'lı hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit, açlık kan şekeri, kolesterol, LDL, fibrinojen, serbest T3 (free T3, fT3), tiroit salgılatıcı hormon ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerleri normal sınırlarda olsa bile CPAP tedavisi sonrası bu değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek düzeyde azalma olduğu görülmüştür (Kısabay ve ark., 2016). USB, inme sonrasında %70 gibi yüksek oranda ortaya çıkar. Hem bu yüksek prevalans oranı hem de genel nüfusta USB hastalarında CPAP tedavisinin olumlu klinik sonuçları neden ile Amerika Kalp Derneği/Amerika İnme Derneği, inme veya GİA geçirmiş olan hastalara, inmeden ikincil koruma rehberine göre mutlaka uyku testi yapılması gerektiğini yayınlamışlardır (Kernan ve ark., 2014).

SUAS ve İnmede Tedavi

CPAP tedavisi OUAS için altın standarttır ancak SUAS olanların ancak %50'sinde faydalı olduğu görülmüştür. SUAS'ın tedavisi, pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) ve/veya oksijen takviyesinin kullanımını kapsar. Bunun dışında karbonik anhidraz inhibitörleri; periferik kemoreseptörlerin solunum cevabı eşiğini düşürerek, klonidin ise hipokapnik apne eşiği ve hipokapnik solunum eşiğini düşürerek, karbondioksit rezervini arttırarak etkili olabilmektedir. İnme sonrası SUAS tedavisi için az sayıda randomize klinik çalışma bulunmaktadır. Retrospektif bir analizde inme sonrası SUAS'ı olan hastaların CPAP veya iki seviyeli (bilevel PAP, BPAP) tedavisinin, santral apneleri kontrol etmede yeteriz olduğu görülmüştür. Adaptif servo ventilatör (ASV) tedavisine geçildiğinde ise daha iyi sonuçların olduğu saptanmıştır (Brill ve ark., 2015).

İnsomni ve İnme

İnsomni yaygın bir klinik sorundur. Uykusuzluk, uykuya dalmakta ve uykuyu sürdürmekte veya erken uyanmakta güçlük çekmenin yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik veya uykuyla ilgili endişeler gibi gündüz semptomlarıyla ilişkisi ile tanımlanır. Uykusuzluk ve kısa uyku süresi birlikte ilişkilendirilebilir, ancak en yaygın olarak birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkar. Haftada 3 defadan fazla ve 30 dakikadan uzun uyanma şikâyetleri uykusuzluk olarak kabul edilmelidir. Üç aydan az ve üç aydan uzun süren semptomlar sırasıyla kısa süreli ve kronik uykusuzluk olarak tanımlanır (Yaremchuk, 2018).

Akut İnmede İnsomni Prevalansı

İnme hastalarının yaklaşık %37 ile %59'u inmenin ilk üç ayı içinde uykusuzluk şikâyeti bildirir ve yaklaşık %38'i gündüz semptomlarıyla birlikte olur (Kim ve ark., 2017). En son yapılan çalışmalardan birinde hastaların yaklaşık %50'si inme sonrası ilk birkaç ayda uykusuzluk ile başvurmuştur. Hastaların üçte biri ilk kez uykusuzluk şikâyeti göstermiş ve geri kalan hastaların daha önce bundan muzdarip olduğu bildirilmiştir (Baylan ve ark., 2020). Ayrıca hastaların %18'inde *'de novo'* uykusuzluk semptomlarının başladığını ve inmenin uykusuzluğa yol açabileceğini düşündürmüştür . İnme sonrası uykusuzluk genellikle çevresel faktörlere veya depresyon gibi eşlik eden hastalıklara bağlıdır. Özellikle uykusuzluk doğrudan beyin hasarı ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, sadece nadir durumlarda, talamo-mezensefalik ve tegmental pontin hasarı gibi özgün beyin lezyonları, uyku-uyanıklık durumlarını düzenleyen nöronal devrelerin bozulması nedeniyle neredeyse tam uyku kaybına neden olabilir. Ek olarak, talamik lezyonlar beyin dalgalarının kaybına yol açabilir. Ayrıca supratentorial, sol hemisferik veya paramedian talamik inmenin NREM'i, sağ hemisferik inmenin ise REM'i azalttığı bilinmektedir. Çevresel faktörler (ör., gürültü, yetersiz karanlık ışık programları), ilaçlar, stres ve inme sonrası depresyon, inme sonrası uykusuzluğun daha güçlü belirleyicileridir (Basetti, 2016).İnmede kullanılan pek çok ilaç ve eşlik eden hastalıklar uykuyu etkileyebilir. Örneğin HT'si olan inme hastalarında kullanılan ve REM uykusunu bozan beta-2 blokörler, klonidin veya diüretikler, insomniyi tetikleyebilir ve sabah erken uyanmalara, kâbuslara ve ağrılı bacak kramplarına yol açabilir. Depresyon belirtileri gösteren inme hastalarında kullanılan sertralin ve paroksetin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) REM uyku süresini azaltır ve gün içi yorgunluğa (fatig) neden olur (Yaremchuk, 2018).

İnsomni ve İnme Riski

İnsomni, inme için potansiyel bir risk olabilir. Yapılan bir çalışmada, kısa uykunun (gece başına 5 ile 6 saatten az), inmeyi güvenilir bir şekilde tahmin edebileceğini bildirmiştir (Leng ve ark., 2015). Yakın tarihli bir meta-analizde, uykuyu başlatmanın yanı sıra sürdürmedeki zorluklar ve onarıcı olmayan uykunun, gelecekteki KVH riskini artırdığı görülmüştür. Ancak, dâhil edilen sadece iki çalışma uykusuzluk semptomları ile inme riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir (He ve ark., 2017). Augsburg kohort çalışmasında, kişinin bildirdiği uykusuzluk semptomları, yaş, eğitim ve ilgili serebrovasküler risk faktörleri ayarlandıktan sonra ne erkekler ne de kadınlar için ölümcül veya ölümcül olmayan inmeler için öngörücü saptanmamıştır (Helbig ve ark., 2015). Benzer şekilde Westerlund ve meslektaşları, uykusuzluk semptomlarının kendi başlarına inme de dâhil olmak üzere tüm KVH riski ile ilişkili olmadığını bulmuşlar, ancak kısa uyku süresi (5 saate eşit veya daha az) ile birlikte sık uykusuzluk semptomları olan katılımcıların tüm KVH için en yüksek riske sahip olduğu saptamışlardır (HR: 1,26–1,39) (Westerlund ve ark., 2013).Sonuç olarak kısa uyuyan kişiler ve kronik uykusuzluk hastaları, inme için daha fazla risk altındadır.

İnsomni ile İnme Arasındaki Patofizyolojik Mekanizmalar

Nöroenflamasyon bir rol oynayabilse de, uykusuzluğun inme gelişimine yol açabileceği mekanizmalar hâlâ bilinmemektedir. Ayrıca, uyku kaybından kaynaklanan kronik stres, yüksek inme riskinin bir başka olası mekanizması olabilir (Hermann ve Basetti, 2016). Akut felçli hastalar için, uykusuzluk sadece kötü yaşam memnuniyeti ile değil, aynı zamanda şiddetli inme ile de ilişkilendirilmiştir, çünkü uyku yokluğu beyin hasarını şiddetlendirebilir ve nörojenezi engelleyebilir.

İnsomni ve İnmede Tedavi

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), özellikle kronik uykusuzluk ve uzun süreli tedavi için önerilen ilk basamak tedavidir. Farmakolojik tedaviler sadece kısa süreli müdahale için veya BDT etkili olmadığı durumlarda uygulanmalıdır. BDT'nin farklı ortamlarda (yüz yüze ve çevrimiçi) etkinliğine rağmen, inme sonrası uykusuzluk çeken hastalarda uygulanabilirliğini ve etkinliğini araştıran sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda BDT'nin yorgunluk ve kötü uyku (n=15) veya uykusuzluk (n=5) şikâyeti olan az sayıdaki felçli hasta örneklerinde, yorgunluğu, depresyon puanlarını ve işlev bozukluğunu azalttığı, uyku kalitesini en azından kısa bir süre için artırdığı görülmüştür (Heron ve ark., 2018). Ancak uzun dönem fiziksel ve zihinsel faydası net değildir ve daha fazla hasta içeren çalışmalar gereklidir. Farmakolojik tedavide, bezodiazepinler hem USB'yi hem de motor kaybın tekrar ortaya çıkmasını tetiklediğinden önerilmemektedir. Bir antidepresan olan mianserin inme sonrası insomniyi düzeltebilir. Diğer bir tedavi seçeneği zolpidemdir. Zolpidemin kas gücü ve kognisyon için daha az yan etkileri vardır. Zolpidem, akut inmede beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyesini artırarak inmenin prognozunu iyileştirebilir ve nörovasküler yapı için koruma sağlar. Ancak hipnotiklerin bazı çalışmalarda gösterildiği gibi inme riskini artırdığı da unutulmamalıdır. Hipnotiklerin dozu arttıkça inme riski de artmaktadır, 4 gr üzeri veya 95 günden fazla benzodiazepin kullanılmasının inme görülme sıklığı arttırdığını gösteren çalışmalar varıdır (Huang ve ark., 2016). Bunun yanı sıra, gece yaşlıların tuvalete giderken ilaca bağlı düşmelerine neden olur (Yaremchuk, 2018). Bu yüzden inme sonrası

insomni tedavisi için hipnotik kullanımında önce kar-zarar hesabı yapılmalıdır.

Pek çok randomize kontrollü çalışmada akupunkturun da inme sonrası insomnide faydalı olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ile akupunktur tedavisi alan inme hastalarının ilaç kullananlara göre daha etkin sonuçlara ulaştığı bulunmuştur (Lee ve ark., 2009). Tüm bu çalışmalar ile akupunkturun inme sonrası insomnide umut veren bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

İnsomni Tedavisinin İnme Riski Ve Sonuçları Üzerine Etkisi

İnsomni tedavisinin inme riski ve nörolojik iyileşme üzerine etkisi araştırılmamıştır. Yapılan bir çalışmada insomni ve azalmış uyku şikâyeti olan inme hastalarının kötü klinik sonuçlar gösterdiği, günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla bozulma olduğu ve yaşam kalitelerinin düştüğü saptanmıştır (Tang ve ark., 2015). Sadece birkaç sene önce yayınlanan iki prospektif çalışma inme sonrası insomni şikâyeti olan hastalarda, fonksiyonel açıdan daha fazla kötüleşme, özellikle denge bozukluğunun olduğunu saptamıştır. Bu çalışmalar dolaylı da olsa inme sonrası insomninin tedavi edilmesi gerektiğine işaret eder (Kim ve ark., 2017; Glozier ve ark., 2017).

Hipersomnolansın Santral Bozuklukları ve İnme

Hipersomnolansın santral bozukluklarının ana semptomu hastanın günlük yaşamını etkileyen gündüz aşırı uykululuk (GAU), uzun uyku süresi (>10-11 saat uyku/gün) ve yorgunluktur. Prevalans oranları %4 ile %26 arasında değişmektedir (Ohayon, 2011).

GAU ve Hipersomnolans ve İnme Riski

Yapılan çalışmalar gece uyku süresinin dokuz saat üzerine çıkması ile inme görülme sıklığının arttığını göstermektedir (Leng ve ark., 2015). GAU'nun da kısa uyku süresine göre daha fazla risk içerdiği saptanmıştır (Hermann ve ark., 2016). Yapılan meta-analizlerde kısa (<5-6 saat) ve uzun (>8-9 saat) uyku süreleri analiz edilmiş, uzun uyuyan bireyler için daha yüksek bir eğilim ile inme riski olduğu sonucuna varılmıştır (He ve ark., 2017). Bu çalışmlarda GAU'nun, kişinin bildirdiği semptomlar veya USB tanıları dâhil eşlik eden hastalıklar kontrol edildikten sonra inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur**.**

Yorgunluk yıllar içinde ortaya çıkarken, GAU inmeden birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Hipersomnolans daha çok pontomezensefalik ve subkortikal enfarktlar sonrası görülür. Paramedian talamus enfaktları, inme sonrası GAU'nun en klasik formudur. Bu lezyon bölgeleri pons tegmentumundaki retiküler formasyonu ve talamasun paramedian çekirdeğini etkiler ve hipersomnolans oluşumunu kolaylaştırır. Geniş serebral lezyonlar ve sol hemisfer lezyonları da hipersomnolansa neden olur. Hastalar, muhtemelen uyku-uyanıklık döngüsünün belirli fizyolojik fonksiyonlarındaki hasar nedeniyle, dikkat, hafıza ve biliş eksikliğinin eşlik ettiği şiddetli hipersomnolans davranışı sergilerler. Genel olarak, GAU aylar içinde düzelirken, bilişsel problemler gibi diğer kusurlar devam eder. İki taraflı inmeli bazı hastalarda hipersomnolans yıllarca sürebilir (Hermann ve Basetti, 2016).

Kesitsel bir analiz (MRG için alınan 1,244 felçsiz katılımcı), subkortikal ak madde hiperintensitelerinin uzun uyku ile korele olduğunu bulmuş, bu da hipersomnolansın beynin küçük damar hastalığına bağlanabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, hipersomnolansın inme iyileşmesini engellediği ve hastalarda daha fazla sakatlığa neden olduğu bildirilmiştir (Ramos ve ark., 2014).

İnme ile Hipersomnolans Arasındaki İlişki

Hipersomnolans ile inme arasındaki potansiyel mekanizmalar belirsizdir, ancak anormal lipit metabolizması, enflamasyon ve ateroskleroz söz konusu olabilir (Koo ve ark., 2018).

Hipersomnolans ve İnmede Tedavi

İnme sonrası hipersomnolans tedavisi halen pek çok zorluk içermektedir. Bir çalışmada talamik inme sonrası sağ kalanlarda, modafinil ve metilfenidat kullanılarak iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca metilfenidat ve levodopa tedavisi ile de nörolojik iyileşmenin olduğu görülmüştür (Hermann ve Basetti, 2016). Antidepresanlar da hipersomnolansta iyileşme sağlayabilir. West ve arkadaşları, rehabilitasyon ünitesinde standart aydınlatma ile karşılaştırıldığında doğal ışığa maruz kalmanın belirgin bir iyileşme göstermediğini savunmuşlardır. Günümüzde yüksek kaliteli randomize klinik çalışmalar hâlâ eksiktir. Hipersomnolans tedavisinin inme prognozunu ve tekrarlama riskini iyileştirip iyileştirmediği de belirsizdir ve ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Hipersomnolans Tedavisinin İnme Riski ve Sonucu Üzerine Etkisi

GAU ve uzun süreli uyku süresinin USB'den bağımsız olarak fiziksel ve bilişsel iyileşme üzerindeki etkisi, inme hastalarında ileriye dönük ve sistematik olarak araştırılmamıştır ve dolayısıyla tedavisinin tekrarlayan inmeyi önleyip önlemediği de araştırılmamıştır.

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları ve İnme

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozukluklarında İnme Riski

Sirkadiyen veya biyolojik ritimler, yaklaşık 24 saatlik periyodik biyolojik ve fizyolojik süreçlerdir. Bunlar öncelikle iç sirkadiyen merkezi olan hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği tarafından yönlendirilir. Sirkadiyen ritmin (SR) tutarlılığı vücudun homeostazı ve sağlığı için önemlidir. Işık maruziyeti, yemek saatleri gibi dış sinyaller ile sürdürülürler. SR uyku-uyanıklık bozuklukları, kişinin uyku için sirkadiyen ritmini kontrol eden beyin mekanizması ile o kişinin ortamında normalde takip edilen arzu edilen veya gerekli uyku-uyanma programı arasındaki dengesizlik nedeniyle uyuyamama ve/veya aşırı uyuma ile karakterize edilir.

Vardiyalı çalışanlarda SR bozulur. Gece vardiyası çalışması anlamlı stresle ilişkilidir ve endojen noktürnal kan basıncı düşüşünü engeller. Noktürnal kan basıncı yükselir ve bu durum ertesi güne kadar devam eder**.** Uzun süreli vardiyalı çalışmanın obezite, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini de içeren sağlık sorununa neden olduğu bilinmektedir. Ancak vardiyalı çalışmanın inme riski üzerine etkisi hâlâ belirsizdir. Küçük bir kohort çalışmasında inme riski ile ilişki bulunmamıştır. Seksen binden fazla kadın hemşirenin yer aldığı bir kohort çalışmasında ise gece vardiyasında çalışmanın, vasküler risk faktörlerini kontrol ettikten sonra, her beş yılda %4 oranında artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Brown ve ark., 2009). Otuz dört çalışmayı içeren bir meta-analizde de vardiyalı çalışmanın inme riskini arttırdığı saptanmıştır (Vyas ve ark., 2012),

İnme Sonrası Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

İskemik inmelerden sonra sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları sıklığı net bilinmemektedir. İnmeden sağ kalan 46 hasta üzerinde gözlemsel yapılan bir çalışmada, uyku etkinliğinde azalma ve uyanıklık reaksiyonları indeksinde artış ile birlikte inme sonrası 3. ayda daha yüksek apati bulunmuştur (Cosin ve ark., 2015).

İnmenin Sirkadiyen Ritmi

İnmenin, miyokart enfarktüsü ve ani ölümlerin sabahın erken saatlerinde (06:00 ile 12:00 arası) özellikle de uyandıktan sonraki ilk bir saatte olduğu bildirilmiştir. Bu saatler genellikle vücuttaki ve özellikle orofarenks kaslarındaki tonusun en düşük olduğu uykunun REM uyku evresine uyar ve bu olguların yaklaşık %70'inde OUAS bildirilmiştir. İnme tipine göre, günün geri kalanından ziyade uyanınca inme meydana gelme olasılığı, iskemik inmeler için %66 ve hemorajik inmeler için %34'tür. Çoğu iskemik inme uyanınca ortaya çıkar ve tipik olarak emboliktirler, fakat yaklaşık %20-40'ı özellikle uykunun başlangıcında gece meydana gelir. Bunlar ise daha çok aterotrombotik ve laküner karakterdedir**.** Hemorajik inmeler nadiren gece olur (%10), çoğunluğu sabah meydana gelir. Sağlıklı bir uykunun inmeden korunmada etkili olduğu söylenilebilir ki inme uyanma ile tetiklenmektedir, ayrıca uyku hemorajik inme için de koruyucudur. Bunun nedeni, gece boyunca kan basıncının %10-20 düşmeye eğilimli olmasıdır.

Obezite ve USB olanlar, uykunun protektif etkisinden faydalanamadıkları için gece saatlerinde inme geçirmeye daha yatkın olurlar. Bu da uykunun inme etiyopatogenezinde büyükçe rol aldığına işaret eder. Uyanma inmesinin patofizyolojisinde SA'da artma, KB değişiklikleri, endotel fonksiyonlarında azalma ve platelet agregasyonunda artmanın olduğu öne sürülmüştür (Atkinson ve ark., 2010).

Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları ve İnme

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının (UHB) inme üzerine etkisi uyku süresinin ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının inmeye etkisinden daha az ilgi çekmiştir. Ancak bu hastalıkların da inme riskinin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. UHB içinde en sık görüleni HBS/WEH'dir. HBS/WEH, bacakları hareket ettirme dürtüsü ile ortaya çıkan, anormal duyularla karakterize, kronik, ilerleyici, yaşam kalitesini bozabilen bir hareket bozukluğudur. HBS/WEH'in diyabet, Parkinson hastalığı, demir eksikliği ve terminal böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu ve otozomal dominant geçiş eğilimine sahip olduğu bildirilmiştir (Yaremchuk, 2018). Hastalığın temel tanı kriterleri arasında; çoğunlukla eşlik edebilen bacaklarda rahatsızlık veya tarif edilemeyen bir his sebebiyle bacakları hareket ettirtme dürtüsü ve oturma, yatma gibi istirahat haline geçilen inaktif durumlarda şikâyetlerin başlaması veya artması, hareketle yakınmaların bir miktar azalması veya tamamen düzelmesi, bacaklardaki bu huzursuzluğun sıklıkla akşamları veya gece artması yer alır. Genel nüfusta UHB prevalansı %5-10 arasındadır (Kendzerska ve ark., 2017). Avrupa ve Kuzey Amerika nüfusunun yaklaşık %5-10'unda HBS/WEH görülür (Ohayon, 2011). HBS/WEH ve ilişkili olduğu UHB inme için bir risk faktörüdür (Winkelman ve ark., 2008).

HBS/WEH'de Akut İnme Riski

Bazı çalışmalar HBS/WEH'in KVH riskini arttırdığını gösterse de bir çok çalışma inme ile arasındaki nedensel ilişkiyi tam olarak aydınlatamamıştır. Yapılan bir çalışmada 96 inme hastasının %12'sinde inme öncesinde HBS/WEH olduğu tespit edilmiştir (Medeiros ve ark., 2011).

Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin (UPEH) genel nüfustaki sıklığı %4,3-9,3 arasında değişmektedir (Karadeniz, 2007); 18-65 yaş grubu arasında prevalansı %7,6 dır (AASM, 2014). UPEH, 0,5-10 saniye süren, her bir bacak hareketinin 5-90 saniye aralıklarla tekrar ettiği hareket bozukluğudur. UPEH varlığı ve derecesi, bir saatte oluşan hareket sayısı ile ilgilidir (UPEH indeksi, UPEHİ). Çoğunlukla bacaklarda ortaya çıkan tekrarlayıcı, stereotipik hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, dinlendirici olmayan uyku veya gün içerisinde artmış uykululuk şikâyetleriyle tanımlanabilir. Bu tekrarlayan, stereotipik ekstremite hareketleri genellikle yatak arkadaşları tarafından istemsiz atımlar olarak tanımlanır ve uyanıklıklara neden olabilir yani; kortikal uyarılmalar ile karakterizedir (AASM, 2014).

HBS/WEH'in Akıt İnmede Prevalansı

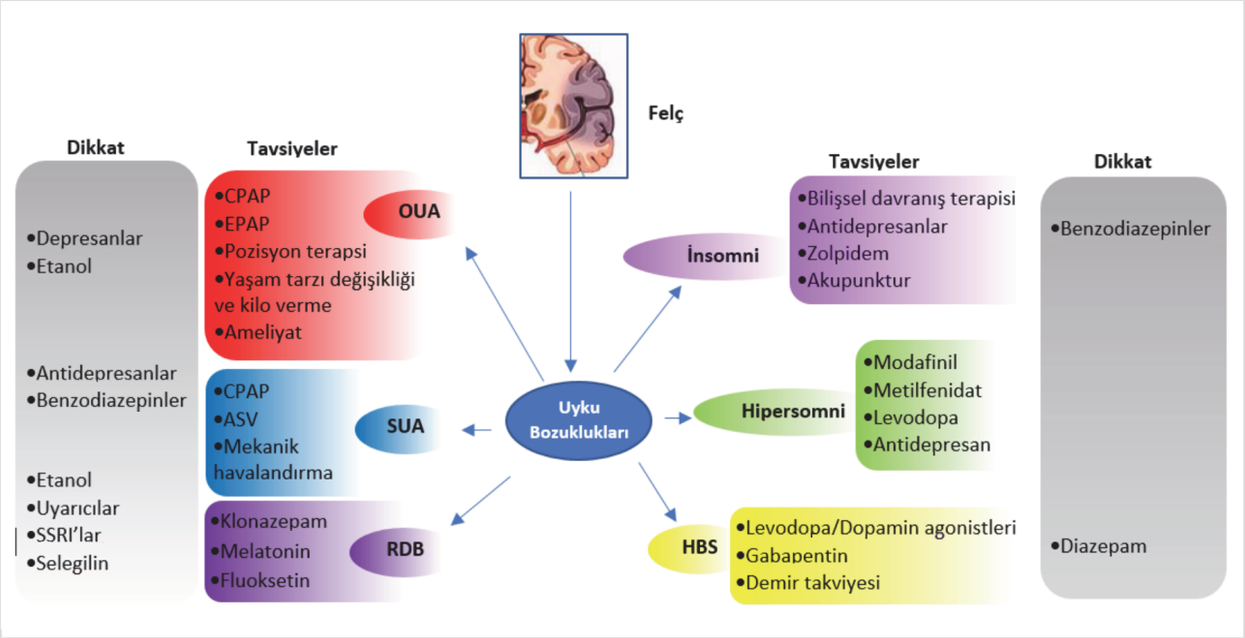
İnme sonrası HBS/WEH prevalansına dair veriler sınırlı sayıdadır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada inme sonrası HBS/WEH prevalansının %12 olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda %30 tek taraflı, %70 iki taraflı HBS/WEH semptomları görülmüştür. Aynı zamanda kadınların erkeklerden daha fazla HBS/WEH geliştirmeye yatkın olduğu da gösterilmiştir. HBS/WEH daha çok bazal gangliyon ve beyin sapı enfarktlarından sonra ortaya çıkmaktadır. İnmeden sonra hastalarda periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB), HBS/WEH'e göre daha sıklıkta ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda bu oranın yaklaşık %29 olduğu saptanmıştır (Benbir ve Karadeniz, 2012). Pek çok çalışmada inme sonrası PEHB'nin, HBS/WEH'e göre bir çok lokalizasyondaki enfaktlardan sonra, örneğin korona radiata, korteks, talamus, pons (Benbir ve Karadeniz, 2012) ve serebellum gibi, ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

HBS/WEH ve İnme Arasındaki İlişki

Kaudat çekirdeğin gövdesinin hasar görmesi, dopaminerjik tonusu artırmakta ve HBS/WEH'e yol açmaktadır. Bir vaka raporu, HBS/WEH'in sağ lentikülostriat bölge enfarktından sonra ortaya çıktığını göstermiş ve bu, bazal gangliyon-beyin sapı sistemi gibi subkortikal bölgelerin motor davranışların ve uyanıklık-uyku durumunun düzenlenmesindeki rolünü düşündürmüştür. HBS/WEH'li hastaların boyunları daha kalın, diyabet prevalansı daha yüksek ve uyku kalitesi, HBS/WEH'i olmayan inme hastalarına göre daha düşüktür. HBS/WEH'in inme prevalansı ile ilişkili olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, inme ile arasındaki nedensel ilişki net değildir. Toplam 346 inme hastası üzerinde yapılan bir çalışma, HBS/WEH'in subkortikal inmeyi tahmin edebileceğini göstermiş ve bu da inme risk faktörü olarak potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmüştür (Gupta ve ark., 2017). HBS/WEH ile inme arasındaki kesin ilişkiyi ortaya çıkarmak için mevcut kanıtlar yetersiz olduğundan, daha kesin çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.

HBS/WEH ve PEHB Tedavisi ve İnme Riski Üzerine Etkileri ve Sonuçları

Levodopa, dopamin agonistleri (pramipeksol ve ropinirol) ve gabapentin, inme ile ilişkili HBS/WEH ve PEBH'de sıkça kullanılmaktadır. Antidepresan ve benzodiazepin kullanımından kaçınılmalıdır (Cai ve ark., 2021) (Şekil 2). İnmeye eşlik eden HBS/WEH'in klinik inme sonucu üzerinde çok önemli bir etkisi olması muhtemeldir. Şu anda sadece bir çalışma, inme sonrası HBS/WEH ile inme sonucu arasındaki ilişkiyi değerlenmiş ve HBS/WEH'li hastalarda HBS/WEH'i olmayanlara kıyasla daha kötü bir fonksiyonel iyileşme (Barthel indeksi ile ölçülen) bildirmiştir (Medeiros ve ark., 2011). HHS/WEH ve PEHB iskeminin genellikle akut/subakut döneminde ortaya çıkar. HBS/WEH tedavisinin KVH ve inme riski üzerine etkilerine belirsizdir.



Şekil 2. İnme sonrası uyku bozukluklarına ilişkin terapötik tavsiyelerin ve uyarıların özeti.
ASV: adaptif servo ventilasyon; CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure); SUAS: santral uyku apne sendromu; EPAP: ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (expiratory positive airway pressure); OUAS: obstrüktif uyku apne sendromu; SSRI: seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors); RDB: REM uykusu davranış bozukluğu; HBS/WEH: huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (Kaynak: Cai ve ark., 2021)

Parasomni ve İnme

Parasomni esas olarak uyku esnasında REM veya NREM uyku evreleri sırasında oluşan motor veya duyu aktivitesi olarak tanımlanır. Psikososyal etkilenmelere, kişinin kendisinde veya yatak arkadaşında olabilecek yaralanmalara neden olabilir. Parasomnilerin uyanıklığın ve uyku fazlarının ayrışma bozukluğundan yani evrelerin üst üste geçmesinden kaynaklandığına dair hipotezler ileri sürülmektedir. Parasomniler içinde inme ile ilişkisi en çok araştırılan grup REM uykusu davranış bozukluğudur (RDB). RDB hastalarında, REM uykusu sırasında kas atonisi kaybolur ve fazik kas aktiviteleri yükselir, böylelikle rüyaları gerçek eylemlere dönüştürürler. RDB'li hastalar nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip olabilir ve bu grup hastalar daha sonra felç geçirmeye eğilimlidir, bu da RDB ile inme arasında bir korelasyon olduğunu görüşünü destekler. Ayrıca RDB, α-sinüklein birikimi, amiloid anjiyopati ve intraserebral hematom oluşumu ile ilişkili olabilir, bu da RDB'nin hemorajik inme riskini arttırdığını düşündürür (Ma ve ark., 2017).

Parasomnilerde Akut İnme Riski

İnme öncesi RDB prevalansını inceleyen veriler azdır. Ma ve arkadaşları yakın zamanda, 12,000'den fazla yetişkin ve 159 belgelenmiş inme vakası içeren toplum temelli prospektif bir çalışma yapmışlar ve inme öncesi RDB'yi incelemişlerdir. Yazarlar, başlangıçta olası RDB'si olan deneklerin (polisomnografik veri mevcut değil), yaş, cinsiyet, obezite, HT ve sigara içme gibi potansiyel ortak belirleyiciler için ayarlama yapıldıktan sonra bile iskemik ve özellikle hemorajik inme geliştirme olasılığının yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Ma ve ark., 2017). İdiopatik RDB'li 318 denek ve 318 eşleştirilmiş kontrol içeren başka bir çok merkezli vaka kontrol çalışması, RDB varlığının herhangi bir KVH geliştirme riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmiştir (OR: 1,6; %95 CI 1,0–2,5) (Fraucsher ve ark., 2014).

Akut İnmede RDB Prevalansı

İnme geçiren 119 hasta üzerinde yapılan bir gözlemsel çalışma, RDB prevalansının yaklaşık %11 olduğunu bildirmiştir. RDB hastalarının yaklaşık %46'sında beyin sapı enfarktı saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, beyin sapı enfarktları RDB'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak izlenmiştir (OR: 3,686; p=0,032). Bu, RDB olan inme hastalarında beyin sapının birincil lezyon pozisyonu olabileceğini düşündürmektedir (Tang ve ark., 2014).

Akut İnmede Parasomnilerin Tedavisi

RDB'nin yönetimi, semptomatik tedaviyi ve prognostik danışmanlığı içerir. Şu anda, birincil ve ikincil RDB'nin farklı şekilde tedavi edilmesi gerektiğine dair bir kanıt yoktur. Klonazepam ve melatonin rüyayı canlandırmayı iyileştirebilir ve şiddet olaylarının yoğunluğunu ve sıklığını azaltabilir. Bununla birlikte, RDB'de farmakoterapi için sağlam bir kanıt temeli yoktur. İnme ile ilişkili iki RDB vakasında klonazepam dozunun 0,25-2 mg arasında etkin olduğu bildirilmiştir (Duss ve ark., 2018). Katapleksi semptomlarının birlikte meydana geldiği başka bir inme sonrası RDB vakasında fluoksetin de etkili olmuştur (Reynolds ve Roy, 2011).

Parasomni Tedavisinin İnme Riski Üzerine Etkileri

İnme sonrası parasomnilerin inme sonucu üzerindeki etkisine ilişkin mevcut veri yoktur.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine, editor. International classification of sleep disorders. 3rd ed.: Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014*
- *Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks strokes and cardiac events. Eur J Appl Physiol. 2010;108(1):15– 29*
- *Bassetti CL. Sleep and Stroke. In: Kryger M, Roth, T., Dement, W.C., editor. Principles and practice of sleep medicine. Elsevier; 2016. p. 903–15.*
- *Baylan S, Griffiths S, Grant N, Broomfield NM, Evans JJ, Gardani M (2020). Incidence and prevalence of poststroke insomnia: A systematic review and metaanalysis. Sleep Medicine Reviews, 49.*
- *Benbir G, Karadeniz D. Periodic leg movements in sleep in patients with supratentorial cerebral infarction. Acta Neurol Belg.*

2012;112(1):27–32.
- *Bravata DM, Sico J, Vaz Fragoso CA, Miech EJ, Matthias MS, Lampert R, et al. (2018). Diagnosing and Treating Sleep Apnea in Patients With Acute Cerebrovascular Disease. J Am Heart Assoc, 7:e008841.*
- *Brill AK, Rosti R, Hefti JP, Bassetti C, Gugger M, Ott SR (2014). Adaptive servo-ventilation as treatment of persistent central sleep apnea in post-acute ischemic stroke patients. Sleep Med, 15:1309-1313*
- *Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. Am J Epidemiol 2009;169:1370-7*
- *Cai H, Wang XP, Yang GY. Sleep Disorders in Stroke: An Update on Management. Aging Dis. 2021 Apr 1;12(2):570-585.*
- *Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Reyes-Nunez N, et al. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. Am J Resp Crit Care 2014;189:1544–50*
- *Chang CC, Chuang HC, Lin CL, et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome. Sleep Med 2014;15:410–414*
- *Chen X, Zhou L, Zhang Y, et al. Risk factors of stroke in western and asian countries: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Public Health. 2014;14:776.*
- *Christou K et al (2003) Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. Sleep Breath 7(3):105–110.*
- *Cosin C, Sibon I, Poli M, Allard M, Debruxelles S, Renou P, et al. Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy. Int J Stroke. 2015;10(5):710*
- *Davies CW, Crosby JH, Mullins RL (2001). Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSA and normal matched control subjects. Sleep 24: 715–720.*
- *Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G, et al. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. Chest 2011;140(2):534–42.*
- *Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, Pace M, Adamantidis A, Müri RM, et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: a review of human and animal data. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2017;2:94–105*
- *Duss SB, Brill AK, Bargiotas P, Facchin L, Alexiev F, Manconi M, et al. (2018). Sleep-Wake Disorders in Stroke-Increased Stroke Risk and Deteriorated Recovery? An Evaluation on the Necessity for Prevention and Treatment. Curr Neurol Neurosci Rep, 18:72*
- *Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment. Int J Hypertens 2011;2011:236-9.*
- *Feigin VL, Forounzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990– 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014; 383: 245–255*
- *Ferre A, Ribó, M., Rodriguez-Luna, D., Romero, O., Sampol, G., Molina, C. A., & Álvarez-Sabin, J. (2013). Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. Neurologia (English Edition), 28(2), 103-118.*
- *Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter into sinus rhythm reduces nocturnal central respiratory events and unmasks obstructive sleep apnoea. Clin Res Cardiol. 2016;105(5):451–9*
- *Frauscher B, Jennum P, Ju YE, Postuma RB, Arnulf I, Cochen De Cock V, et al. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. Neurology. 2014;82(12): 1076–9.*
- *Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49(5):565–71.*
- *Gast H, Bassetti CL. G. Parasomnias. 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. In: Bassetti CL, Z. D, Peigneux P, editors. Sleep medicine textbook. European Sleep Research Society; 2014. p. 369–75.*
- *Glozier N, Moullaali TJ, Sivertsen B, Kim D, Mead G, Jan S, et al.The course and impact of poststroke insomnia in stroke survivors aged 18 to 65 years: results from the psychosocial outcomes in StrokE (POISE) Study. Cerebrovasc Dis Extra. 2017;7(1):9–20.*
- *Gupta A, Shukla G, Mohammed A, Goyal V, Behari M (2017). Restless legs syndrome, a predictor of Cai H., et al Therapeutic advances of sleep disorders in stroke Aging and Disease • Volume 12, Number 2, April 2021 584 subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients. Sleep Medicine, 29:61-67.*
- *Hannerz H, Albertsen K, Nielsen ML, Tuchsen F, Burr H. Occupational factors and 5-year weight change among men in a Danish national cohort. Health Psychol. 2004;23(3):283–8.*
- *Harbison J, Ford GA, James OF, Gibson GJ. Sleep-disordered breathing following acute stroke. QJM. 2002;95(11):741–7*
- *Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med 2015;3:310-318*
- *Helbig AK, Stockl D, Heier M, Ladwig KH, Meisinger C. Symptoms of insomnia and sleep duration and their association with incident strokes: findings from the population-based MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. PLoS One. 2015;10(7):e0134480.*
- *Hepburn, M., Bollu, P. C., French, B., & Sahota, P.. Sleep medicine: stroke and sleep. Missouri medicine, 2018;115(6), 527.*
- *He Q, Sun H, Wu X, Zhang P, Dai H, Ai C, et al. Sleep duration and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Sleep Med. 2017;32:66–74.*
- *He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: a metaanalysis of prospective cohort studies. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(10):1071–82.*
- *Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. Neurology. 2016;87(13):1407–16*
- *Herron K, Farquharson L, Wroe A, Sterr A. Development and evaluation of a cognitive behavioural intervention for chronic ost-stroke insomnia. Behav Cogn Psychother. 2018:1–20.*
- *Huang WS, Muo CH, Chang SN, Chang YJ, Tsai CH, Kao CH (2014). Benzodiazepine use and risk of stroke: a retrospective population-based cohort study. Psychiatry Clin Neurosci, 68:255-262*
- *Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. J Clin Neurophysiol. 2004;21:341—52p Med 2010;6:131–7*
- *Jun J, Reinke C, Bedja D, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Atherosclerosis 2010;209(2): 381–6*
- *Karadeniz D. Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:48-54.*
- *Khot, SP, Morgenstern L B.. Sleep and stroke. Stroke, 2019; 50(6), 1612-1617.*
- *Khot SP, Davis AP, Crane DA, Tanzi PM, Lue DL, Claflin ES, et al. (2016). Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Stroke Rehabilitation: A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial. J Clin Sleep Med, 12:1019-1026.*
- *Kendzerska T, Kamra M, Murray BJ, Boulos MI. Incident cardiovascular events and death in individuals with restless legs syndrome or periodic limb movements in sleep: a systematic review. Sleep 2017;40:zsx013.*
- *Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45:2160–236*
- *Kısabay A, Sarı US, Çakıroğlu Aldemir E, Oktan B, Korkmaz T, Dinç Horasan G, Yılmaz H. CPAP (Continous Positive Airway Pressure) Tedavisinin Oksidatif Stres ve Pro-inflamtuvar Sürece Olan Etkisi. J Neurol Sci 2016;33:264-77*
- *Kim KT, Moon HJ, Yang JG, Sohn SI, Hong JH, Cho YW. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients—a questionnaire study. Sleep Breath. 2017;21(3):759–65*
- *Koo, D. L., Nam, H., Thomas, R. J., & Yun, C. H. (2018). Sleep disturbances as a risk factor for stroke. Journal of stroke, 20(1), 12.*
- *Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. Tuberk Toraks 2002;50:104-18.*
- *Lamberts M, Nielsen OW, Lip GY, et al. Cardiovascular risk in patients with sleep apnoea with or without continuous positive airway*

re therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. J Intern Med 2014;276:659–666.

- *Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome--an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003;7:35-51*
- *Lee SY, Baek YH, Park SU, Moon SK, Park JM, Kim YS, et al. (2009). Intradermal acupuncture on shen-men and nei-kuan acupoints improves insomnia in stroke patients by reducing the sympathetic nervous activity: a randomized clinical trial. Am J Chin Med, 37:1013- 1021.*
- *Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, et al. (2015). Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. Neurology, 84:1072-1079.*
- *Li M, Hou WS, Zhang XW, et al. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. Int J Cardiol 2014;172:466–9.*
- *Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, et al. Associations between cardioembolic stroke and obstructive sleep apnea. Sleep 2015;38:1699–1705.*
- *Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:720–728.*
- *Ma CR, Pavlova M, Liu YS, Liu Y, Huangfu CM, Wu SL, et al. (2017). Probable REM sleep behavior disorder and risk of stroke A prospective study. Neurology, 88:1849-1855*
- *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea—hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046—53.*
- *Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. Sleep. 2008;31:1079—85.*
- *Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):36–41.*
- *Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. Chest. 2005;128(4):2123–2129*
- *McNicholas WT. D. Sleep-related breathing disorders. 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. In: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, editors. Sleep medicine textbook. Regensburg: European Sleep Research Society (ESRS); 2014.*
- *Menon D, Sukumaran S. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: a prospective study. Acta Neurol Scand 2017;136:419–26*
- *Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005; 172(5), 625-630.*
- *Morrell MJ, Heywood P, Moosawi SH et al. (1999). Unilateral focal lesions in the rostral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 637–645*
- *Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric SVO. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76: 71-76.*
- *Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke 2006;37:2317-2321.*
- *North JB, Jennett S. Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. Arch Neurol 1974; 31: 338-344.*
- *Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. Sleep Med Res. 2011;2:1–9*
- *Pajediene E, Pajeda A, Urnieziute G, Paulekas E, Liesiene V, Bileviciute-Ljungar I, et al. (2020). Subjective and objective features of sleep disorders in patients with acute ischemic or haemorrhagic stroke: It is not only sleep apnoea which is important. Medical Hypotheses, 136*
- *Peled N, Kassirer M, Shitrit D et al. (2007). The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. Respir Med 101: 1696–1701.*
- *Ramos AR, Dong C, Rundek T, Elkind MS, BodenAlbala B, Sacco RL, et al. (2014). Sleep duration is associated with white matter hyperintensity volume in older adults: the Northern Manhattan Study. J Sleep Res, 23:524-530*
- *Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Resp Crit Care 2010;182:269–77.The SHHS was the first prospective study to report sex-stratified analyses of the relationship between OSA severity and incident stroke*
- *Reynolds TQ, Roy A (2011). Isolated cataplexy and REM sleep behavior disorder after pontine stroke. J Clin Sleep Med, 7:211-213*
- *Rimoldi FS, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who and how to screen. Eur Heart J 2014;35:1245-54*
- *Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000;108:396-402*
- *Peppard PE, Young, T., Palta, M., & Skatrud, J. Uykuda solunum bozukluğu ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin prospektif çalışması. NEJM 2000;342(19):1378-1384.*
- *Rupprecht S, Hoyer D, Hagemann G, Witte OW, Schwab M. Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk. Sleep 2010;33:327-33.*
- *Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. Curr Opin Neurobiol 2017;44:186-192.*
- *Sedeek MH, Llinas MT, Drummond H, Fortepiani L, Abram SR, Alexander BT, Reckelhoff JF, Granger JP. Role of reactive oxygen species in endothelin-induced hypertension. Hypertension 2003;42:806-10.*
- *Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Egger M, Bassetti CL. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. Neurology. 2019:10.1212/*
- *Smirne S, Palazzi S, Zucconi M, Chierchia S, Ferini-Strambi L. Habitual snoring as a risk factor for acute vascular disease. Eur Respir J. 1993;6:1357—61.*
- *Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. 2003, 290(14):1906–1914.*
- *Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. J Neurol. 2008;255:1687– 1692*
- *Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al. Snoring increases the risk of SVO and adversely affects prognosis. Q J Med 1992; 303: 555-562*
- *Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. Chest 2010;137:95-101*
- *Tang WK, Hermann DM, Chen YK, Liang HJ, Liu XX, Chu WC, et al. Brainstem infarcts predict REM sleep behavior disorder in acute ischemic stroke. BMC Neurol. 2014;14:88.*
- *Tokuda F, Sando Y, Matsui H, et al. Serum levels of adipocytokines, adiponectin, and leptic, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med 2008;47:1843–9.*
- *Tung P, Levitzky YS, Wang R, et al. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. J Am Heart Assoc 2017;6:e004500*
- *Turkington PM, Bamford CR, Wanklyn P et al. (2002). Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. Stroke 33: 2037–2042*
- *Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015;115:461–5*
- *Yaremchuk K (2018). Sleep Disorders in the Elderly. Clin Geriatr Med, 34:205-216.*
- *Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation 2003;107:1129-34.*
- *Xie, A Skatrud, J. B., Crabtree, D. C., Puleo, D. S., Goodman, B. M., & Morgan, B. J. (2000). Neurocirculatory consequences of intermittent*

yxia in humans. Journal of applied physiology, 89(4), 1333-1339.

- *Xie, A., Skatrud, J. B., Puleo, D. S., & Morgan, B. J. (2001). Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. Journal of Applied Physiology, 91(4), 1555-1562.*
- *Wallace DM, Ramos AR, Rundek T.Sleep Disorders and Stroke. Int Journal of Stroke, 2012*
- *Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. J Clin Sleep Med. 2014;10(8):835–43*
- *Westerlund A, Bellocco R, Sundstrom J, Adami HO, Akerstedt T, Trolle LY. Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort. Eur J Epidemiol. 2013;28(6):463–73.*
- *Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, et al. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. Curr Diab Rep 2011;11:64–9*
- *Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4800.*
- *Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive sleep apnea and serious adverse outcomes in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and metaanalysis.Medicine 2014;93:e33.*
- *Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. Neurol Clin. 2012;30(4):1167–91.*

KISIM 7

ÖZEL DURUMLARDA UYKU

Bölüm 39. Pediatri ve uyku 362

Bölüm 40. Yaşlılık ve uyku 372

Bölüm 41. Gebelik ve uyku 380

Bölüm 42. Dâhili hastalıklarda uyku ve bozuklukları 386

Bölüm 43. Kardiyak hastalıklarda uyku ve bozuklukları 391

Bölüm 44. Psikiyatrik hastalıklarda uyku ve bozuklukları 408

BÖLÜM 39
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0039

Pediatri ve Uyku

Prof. Dr. Ceyda Erel Kirişoğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kozyatağı Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Uyku çocukluk çağında büyüme ve gelişimi, bilişsel fonksiyonları, davranış, duygu durum, akademik performansı etkileyen en önemli aktif, fizyolojik süreçlerin başında gelir (Agostini ve Centofani, 2021). İki yaşına kadar yaşamın 13 ayı uykuda geçer. Bu süreçte uyku beynin primer aktivitesidir. İki ile beş yaş arasında uyku uyanıklık süreleri eşitlenirken çocukluk ve adölesan dönemde uyku süresi günün %40'na iner (Mindell ve Owens, 2015).

Uyku yenidoğan döneminden erişkin çağa geçene kadar yaş ile belirgin farklılıklar gösterir. Hızlı göz hareketleri (REM) uykusunun 1953 yılında tanımlanmasından sonra 1966 yılında yenidoğanların REM uykusunda daha fazla zaman geçirdiği farkedilmiştir (Roffwarg ve ark., 1966). Miadında doğan yenidoğanlar 16-18 saati uykuda geçirir. İlk üç ay sirkadiyen ritim immatür olduğu için gün boyunca 2-3 saatlik uyku süreleri olur. Uykuya geçiş sırasında REM uykusu ile uyku başlayabilir. Uyku başlangıcında REM uykusu (sleep onset REM, SOREM) yenidoğanlar için normal kabul edilir. SOREM uykusu üç haftalıkken %65 sıklığında görülürken, üç ayın sonunda %20'ye, bir yaş sonunda ise arasıra görülür (Aldrich, 1999). SOREM'ler azalmaya başladıkça REM olmayan (non-REM, NREM) uykusu gecenin ilk yarısında, REM uykusu ise ikinci yarısında ağırlık kazanır. Yenidoğanlarda ve bebeklerde REM uyku süresi daha uzun olup REM-NREM siklusları kısadır. Erişkinde 90 dk olan uyku siklusları bebeklerde ve çocuklarda 45-60 dk arasındadır (Iglowstein ve ark., 2003) Santral sinir sisteminin gelişimi ile toplam uyku süresi ve REM uyku süresi kısalmaya, REM-NREM siklusları ise uzamaya başlar. Yenidoğanlarda REM uykusu "aktif uyku", NREM dönemi ise "sakin uyku" olarak tanımlanır. Preterm doğan bebeklerde ise REM uykusu termde doğanlardan daha uzundur. REM uyku süresi beyin gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Yenidoğan REM uykusunda 7-8 saat geçirirken, bu süre altı aylıkken 6 saate, 12. ayda ise 4-5 saate düşer (Agostini ve Centofani, 2021).

Yenidoğanlarda NREM uykusunda süreklilik gösteren yavaş aktivite ve '*trase alternan*' paterni izlenir. *'Trase alternan'*paterni birinci ay sonunda kaybolmaya başlar. Yerini yavaş dalga uykusu almaya başlar. Santral sinir sisteminin gelişimi ile 6-8. haftada uyku iğcikleri, 3-6 ayda ise verteks dalgaları ve K kompleksleri izlenmeye başlanır. Altıncı aydan itibaren uyku evreleri daha net olarak değerlendirilebilir. Hipnogojik hipersenkroni olarak tanımlanan orta-yüksek amplitüdlü (4-5 Hz) ritmik aktivite uykuya dalarken ve kısa uyanıklıklar sırasında ilk bir yaşta görülür. Üç-beş aylıkken belirginleşen NREM-3 (N3) uykusu ilk yılın sonunda NREM uykusunun %50'sinden fazlasını oluşturur ve birkaç yıl süreyle aynı yoğunlukta devam eder. Derin uyku sırasında çevresel uyaranlara yanıt azalır hatta 123 dB sesli uyaranlara rağmen uykunun devam ettiği görülür. Dokuz yaşına gelindiğinde derin uyku toplam uyku süresinin %22- 28'ini oluşturur. Doğum sırasında biyolojik saat gelişmemiş olup, 4-6 haftalıkken fonksiyon görmeye başlar. Üç ay sonrasında işlevi belirginleşip diürnal ritm gelişerek noktürnal uyku süresi uzamaya başlar. Altıncı aydan sonra noktürnal uyku süresi uzayarak infantların yarısı ebeveynleri uyandırmadan uyuyabilirler. Yenidoğanlar gün içinde çok sayıda şekerleme uykusuna dalarken 7-8. ayda şekerleme sayısı ikiye iner. Yaşla birlikte şekerleme uyku sıklığı da azalır. Sıklıkla altı yaş itibariye düzenli şekerleme uykuları sonlanır (Sheldon, 2014a).

Çocuklarda ise uykuya geçiş NREM uyku ile olup REM uykusu uykunun son üçte birlik döneminde en uzundur. NREM uykusu gecenin %75'ini oluşturur. Ağırlıklı olarak büyüme hormonunun da en yoğun salgılandığı yavaş dalga uykusu izlenir. Adölesanlarda derin dalga uykusu azalmaya başlar ve uykuya geçiş daha geç saatlere kayar. Uyku-uyanıklık düzeninde ciddi kaymalar izlenir (Mindell ve Owens, 2015). Gereksinimleri olmasına rağmen toplam uyku süreleri kısadır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından 2016 yılında gereksinim duyulan uyku süreleri konsensus raporunda yayınlanmıştır. AASM ve Amerikan Pediatri Akademisi çocukların beklenen uyku sürelerini;

- 4-12 ay arasında şekerleme uykuları da dâhil olmak üzere 12-16 saat,
- 1-2 yaş arasında şekerleme uykuları da dâhil olmak üzere 11-14 saat,
- 3-5 yaş şekerleme uykuları da dâhil olmak üzere 10-13 saat,
- 6-12 yaş arasında 9-12 saat ve
- 13-18 yaş arası ergenlerde 8-10 saat olarak bildirilmiştir (Paruthi ve ark., 2016).

ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLARI TARAMA VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Çocuklarda uyku problemlerinin tanımlanması aile yapısı, sosyokültürel yapı, çocuğun yaşı, gelişimi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Uyku bozukluklarında semptomlar erişkinden daha farklıdır. Örneğin erişkinlerde obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) ağırlıklı olarak gündüz aşırı uyku hali görülürken, çocuklarda hiperaktivite, dikkat dağınıklığı, öğrenme güçlüğü ile seyredebilir (Baddam ve ark., 2021).

Çocukların uykusunu tarama amacıyla pek çok anket, test geliştirilmiştir. Çocukların uykusunu değerlendirirken yatma zamanı, uykunun zamanlaması, uykunun bütünlüğü, uyku sırasında anormal hareketlerin varlığı, horlama, eşlik eden hastalıklar ve varsa kullanılmakta olan ilaçlar sorgulanmalıdır. Çocuğun uyku rutini, öncesinde yapılan aktiviteler, uyku ortamı, oda paylaşımı, ebeveyn ile uyuma değerlendirilmelidir. Çocuğun alışkanlıkları, kafein tüketimi, yatak odasında ve uyku öncesi elektronik eşyaların kullanımı, mavi ışığa maruziyet değerlendirilmelidir. Yine uyku sorunlarına bağlı gelişen gündüz semptomları, bilişsel fonksiyonları, sosyal yaşamına ve akademik performansına olan etkisi değerlendirilmelidir. Bebeklerde beslenme sıklığı, reflü, gece uyanmalarına verilen ebeveyn yanıtı çocukların uykusuna etki eder (Sheldon, 2014b).

Fis ve arkadaşlarının 2010 yılında Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi kısa formunun Türkçe çevirisinin validasyonunu yaptıkları çalışmada, 1749 çocuğun ebeveynlerinin verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde, bu testin taramada kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir test olduğu sonucuna varmışlardır (Fis ve ark., 2010).

Kısaca uyku anamnezi alırken değerlendirilmesi gereken noktalar:

- Uyku süresi, zamanlaması, uyku öncesi davranışlar, yatmaya direnç
- Uykuya dalma ve devam ettirme güçlüğü
- Gündüz aşırı uyku hali
- Horlama veya solunum bozuklukları
- Uyku sırasında veya öncesinde anormal hareketler ana başlıklarında sorgulanmalıdır.

Soygeçmiş

Ailede OUAS olması durumunda birinci derece yakınlarında OUAS gelişme riski altı kat artmıştır (Kırışoğlu, 2011). Yine huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH), parasomniler, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında genetik yatkınlık söz konusudur (Guilleminault ve ark., 2003).

Fizik Muayene

Çocuğun uyanıklık durumu değerlendirilmelidir. Göz kapaklarında kapanma, esneme, huzursuzluk gibi bulguların varlığı değerlendirilmelidir. Genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıkları, büyüme gelişme durumu, obezite kayıt altına alınmalıdır. Dismorfik bozukluk, kraniyofasiyal anomaliler, makroglossi, mikrognati, makrosefali, mikrosefali, yüksek ve dar sert damak, yumuşak damakta sarkma, orta yüz anomalileri, ekstremitelerde doğumsal anormalikler değerlendirilmelidir (Baughn, 2021). Down sendromu, Pierre Rubin sendromu, Apert ve Crouson, Treacher Collins sendromlarında OUAS görülme sıklığı artmıştır. Tüm çocuklar ağız açık solunum, tonsil ve adenoid hipertrofisi, yarık damak, konka hipertrofisi, gürültülü solunum, burun tıkanıklığı, burunda alerjik selam (kaşıntı nedeniyle elle burnu yukarıya itme hareketi), solunum sisteminde hiperreaktif hava yolu ilişkili bulgular; çomak parmak, siyanoz, ödem, *'kor pulmonale'* açısından değerlendirlmelidir (Katz ve Marcus, 2014).

Aktigrafi

Hareketleri kaydeden sıklıkla saat şeklinde kullanılan bir hareket kayıt cihazıdır (Morgenthaler ve ark., 2007). Hareketli dönemler uyanıklık, hareketsiz dönemler ise uyku dönemi olarak değerlendirilir (Ancoli-Israel ve ark., 2015). Bazı aktigraflarda maruz kalınan ışık miktarı hakkında da bilgi alınabilir. Özellikle sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında maruz kalınan ışık miktarının uykuya olan etkisi anlaşılabilir (Meltzer ve ark., 2019). Özellikle sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları tanısında 5-14 gün süreyle kullanımı önerilir. Sıklıkla 14 gün kullanımı tercih edilir. Beraberinde uyku günlüğü tutulması gereklidir. Uyku yapısının değerlendirilmesi, uyku bölünmeleri ve zamanlaması hakkında bilgi verir. Üç yaş altındaki çocuklarda ayak bileğine takılması tercih edilir. Hasta el ve ayak bileğine takılmasından rahatsız oluyor ise de bir cebe yerleştirilebilir.

Aktigraf;

- Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında
- Aşırı uykululuk halinde
- İnsomnide
- Davranışsal insomnilerde aileden yeteri destek alınamıyorsa tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır.

Aktigraf ile aşağıdaki kriterler değerlendirilebilir:

- Yatakta geçirilen süre
- Toplam uyku süresi
- Uykunun zamanlaması
- Maruz kalınan ışık düzeyi
- Uyku latansı
- Uyku etkinliği
- Uyku periyotları
- Uyku bölünmesi varsa uyanıklıkta geçen süre
- Fragmantasyon indeksi (Galland ve ark., 2018).

Uyku Günlükleri

Davranışsal uyku problemleri, insomni, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında en az iki haftalık takip önerilir. Tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılır (Tétreault ve ark., 2018).

Polisomnografi

AASM kılavuzlarında tanımlanan rutin polisomnografi tetkiki uygulanır (Berry ve ark., 2020). Erişkinlerin aksine çocuklarda evde poligrafik çalışmalar için yeterli kanıt bulunmamaktadır ve önerilmemektedir. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda obstrüktif hipoventilasyon görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle rutin kapnograf kullanımı önerilmektedir.

Polisomnografi için uyku laboratuvarına yatış saatinden 90 dk önce gelinmesi, ebeveyn veya bir yakınının eşlik etmesi gerekir. Hastaya yaşı ile uyumlu olacak şekilde işlemin anlatılması gerekir. Hastanın kendisine ait oyuncağı, battaniye gibi onu rahatlatacak nesneleri de beraberinde getirmesi önerilir. Uyku merkezi çocuk dostu olup, her yaş grubu için güvenli yatak bulundurulması gerekir. Elektrot yerleştirme işlemi sırasında çocuk rahatlatılmalı, hatta oyuncağına elektrotlar takarak çocuğun bir oyun olarak algılaması, rahatlaması sağlanmalıdır. Elektrot takımı sırasında sıklıkla ebeveyn kucağına alınması işlemi kolaylaştırır. Termistor, nazal kanül en sona bırakılıp, derin uykuya geçiş sonrası takılması daha konforlu olmaktadır.

Polisomnografi endikasyonları şunlardır:

- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tanısında (Obstrüktif uyku apne sendromu, Santral uyku apne sendromu, hipoventilasyon)
- İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon desteği ve pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) titrasyon çalışması amacıyla (Erişkinlerden farklı olarak yarı gece çalışmaları çocuk hastalarda tercih edilmez)
- Gündüz aşırı uyku hali ile seyreden durumlarda polisomnografiyi takiben çoklu uyku latans testi (ÇULT) ile birlikte (Beş yaş öncesi şekerleme uykularının normal kabul edilmesi nedeniyle değerlendirmek güçtür)
- Periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve tanı koyma güçlüğü yaşanan HBS/WEH olgularında
- Epilepsi parasomni ayrımı yapılamadığı durumlarda nöbet montajı ve video elektroensefalografi (EEG) ile birlikte
- Nöromusküler hastalıklarda
- Kronik akciğer hastalığı olan olgularda noktürnal hipoventilasyon ve hipoksemi değerlendirilmesi amacıyla
- Parasomnilerin uyku ile ilişkili solunum bozukluğu veya periyodik ekstremite hareket bozukluğu ile tetiklendiği düşünülen durumlarda
- Cerrahi ve ortodontik tedavi planlanan olgularda cerrahi öncesi ve rezidüel semptomu olan olgularda cerrahi sonrası dönemde
- Trakeostomi dekanülasyonu öncesinde (Aurora ve ark., 2011).

Solunum monitörizasyonu sırasında termistör ile apne, nazal kanül ile hipopne ve artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (respiratory effort-related arousals, RERA) tespit edilir. Solunumsal hareketlerin indüktans kapasitesine bağlı basınçölçer (respiratuvar indüktans pletismografi, RİP) kemerleri solunum eforunu tanımada kullanılabilir. Çocukların erişkinlerden farklı olarak dakika solunum sayıları daha yüksek; fonksiyonel rezidüel kapasiteleri ise daha düşüktür. Çok kısa süreli apnelerde bile oksijen desa–

türasyonu olabilir. Bu nedenle 10 saniye olmasa dahi iki solunum siklusunu geçen olaylar anlamlı kabul edilir.

Obstrüktif apne tanımı için iki solunum siklusu boyunca bazal solunum derinliğinin %90'dan fazla azalması, hipopne için solunum derinliğinin %30 azalması ile birlikte %3 oksijen desatürasyonu veya solunumsal olay sonunda uyanıklık reaksiyonu gözlenir. Çocuklarda solunumsal olaylar özellikle REM uykusunda daha sık gelişir. Bu nedenle yeterli REM uykusunu değerlendirebilmek; çocuğun uyku süresine göre gerekirse çekim süresini 10-11 saate uzatmak gerekir (Berry ve ark., 2020).

Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda apne hipopne indeksi (AHİ) <1/saat normal kabul edilir (Roland ve ark., 2011):

- AHİ 1-5/sa ise hafif OUAS
- AHİ: 5-10/sa ise orta OUAS
- AHİ ≥10/sa ise ağır OUAS olarak sınıflandırılır.

On üç yaşından sonra skorlamada erişkin kriterleri kullanılabilir.

Çocuklarda santral apne sık görülür. İç çekme, hareket veya REM uykusu sırasında pulmoner gerilim reseptörlerinin uyarılması ve aktif Hering-Breuer refleksi (akciğerlerin aşırı gerilmesi) ile santral apneler gelişir. Bu nedenle eğer santral apne 20 saniyeden uzun sürüyorsa veya daha kısa olup %3 oksijen desatürasyonu veya uyanıklık reaksiyonu ile sonlanıyorsa veya kalp hızı en az beş saniye süre ile 50 atım/dk altında ise (bir yaşında altında en az 15 saniye süre ile 60 atım/dk altında) santral apne olarak değerlendirilir. Santral apne indeksi (SAİ) ≥5/sa anormal kabul edilir. Ancak bebeklerde ve yenidoğanlarda normatif veri bulunmamaktadır. Yirmi saniyeden uzun süren tüm santral apneler ise patolojik kabul edilir (American Thoracic Society, 1996).

Periyodik solunum ise prematürelerde, yüksek rakımda yaşayan çocuklarda ve santral sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda daha sık görülür. Sağlıklı çocuklarda uyku başlangıcında kısa süreli gelişebilir. Ardışık üç siklus boyunca 3 saniyeden uzun süren apneler 20 saniyelik normal solunum paterni ile ayrılır. Cheyne-Stokes solunumunda izlenen artan-azalan (kreşendo-dekreşendo) patern periyodik solunumda izlenmez (Stowe ve Afolabi-Brown, 2020).

Sıklıkla üç yaşından küçük çocuklarda obstrüktif apne gelişmeksizin uzun süren kısmi hava yolu obstrüksiyonuna bağlı hiperkapni ve hipoksemi gelişir. "Obstrüktif hipoventilasyon" olarak tanımlanır. Bu nedenle çekim sırasında kapnograf kullanımı pediatrik hasta grubunda önem taşır (Berry ve ark., 2020). Kısmi obstrüksiyon hipopne olarak izlenmez ancak dakikalarca devam edebilir. Santral nedenli hipoventilasyondan ise horlamanın eşlik etmesi veya paradoks solunumun izlenmesi ile kolaylıkla ayrılabilir (Aurora ve ark., 2011).

Çocuklarda uyanıklık reaksiyonu skorlaması erişkinler ile aynıdır. Tek fark çocukların uyanıklık reaksiyonu eşiği daha yüksektir. Obstrüktif solunumsal olaylar sırasında kortikal uyanıklık reaksiyonu gelişmeyebilir (Beck ve Marcus, 2009).

Çoklu Uyku Latans Testi

Gündüz aşırı uyku hali ile seyreden olgularda polisomnografiye takiben iki saatlik aralarla 20 dk süren dört veya beş şekerleme uykusu değerlendirilir. Ortalama uyku latansının sekiz dakika ve altında olması aşırı uykululuk olarak değerlendirilir. Ergenlik öncesi çocuklarda 8-15 dk arasında olması da patolojik olarak değerlendirilebilir. Narkolepsi tip 1 ve 2'de iki veya daha fazla SOREM görülür (Aurora ve ark., 2012). İdiopatik hipersomnide ise uyku latansı kısadır ancak SOREM izlenmez (Hoban ve Chervin, 2001).

ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI SIKLIĞI

Çocuklarda ve adölesanlarda uyku problemleri sık görülür. Çocukluk çağında uyku bozuklukları %25-50 sıklığında bildirilmektedir (Sinha ve ark., 2015). Çeşitli çalışmalarda insomni semptomları çocukların %19'unda, adölesanların %10'unda, ilkokul çağı çocuklarında horlama %3,4-34, ağır uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ise %1'inde bildirilmektedir. Uyku merkezlerinde çocukların ancak %3,4'üne tanı konmaktadır (Trosman ve Ivanenko, 2021).

İNSOMNİ

Çocukluğun davranışsal insomnisi genel olarak yaşa uygun zamanlama ve uyku imkânı olduğu halde hem çocuğun hem de ebeveynlerinin veya bakımverenlerin gün içi fonksiyonlarının bozulmasına neden olan uykuya dalma güçlüğü, yaş ile uyumlu olmayan uyku kalitesi, uyku süresinin ve bütünlüğünün yetersiz olması olarak tanımlanır. Çocukluk çağı insomnisi kronik insomni bozukluğu başlığı altına alınmıştır ve çocukluk çağı davranışsal insomnisi, psikofizyolojik insomni ve geçici insomniyi kapsar (AASM, 2014).

Üç yaş öncesi çocuklarda uykuya dalma güçlüğü ve gece sık uyku bölünmesi %20-30 sıklığında, okul öncesi çocuklarda ise %25-50 sıklığında görülür (Sadeh ve ark., 2009).

Bebekler ilk altı ay gece dâhil beslenme gereksinimi duyarlar. Ancak 6. aydan sonra gece beslenmeleri uykuyu bölen bir faktör haline gelebilir. Birinci yaştan itibaren ise ayrılma anksiyetesi uykuyu bölen bir faktör haline gelebilir. Ebeveynle birlikte uyumak da uyanıklık reaksiyonu gelişimini ve gece sık uyanmaya neden olabilir. Gece uyanmaları uzun sürüyor, sık tekrarlıyorsa ve aile üyelerinin uykusunu bölüyorsa bir bozukluk olarak değerlendirilir (Sheldon, 2005). İki yaş altındaki bebeklerin %20'sinin gece uyanmaları aile için sorun oluşturmaktadır (Mindell ve Moore, 2014). Sadeh ve arkadaşlarının 11-27 aylık bebeklerde yaptıkları aktigrafi çalışmasında sağlıklı uyuduğu belirtilen bebeklerin gecede ortalama iki kez uyandıkları saptanmıştır (Sadeh ve ark., 1991).

Uyku başlangıcı ve/veya sınır koyma ile ilişkili görülen insomni %10-30 sıklığında bildirilmektedir (Owens ve Moore, 2017). Yatma zamanına direnç gösterme, yalnız uyumayı reddetme, gece korkuları, kâbus görme, fiziksel ve cinsel taciz gibi travmalara uğrayan çocuklarda daha sık görülmektedir (Sadeh, 1996). Dört yaşından sonra çocukluğun davranışsal insomnisi sıklığı azalır (Meltzer ve Mindell, 2006).

Çocukluğun Davranışsal İnsomnisi

Uyku Başlangıcı ile İlişkili İnsomni

Küçük çocuklarda, yatma zamanı geldiği halde uyumak istememek, ağlama, yatak odasından kaçma teşebbüsleri veya oyun ve benzeri başka işlerle meşgul olarak uyumaya direnç gösterilmesi ile uykuya geçişin gecikmesi ve yetersiz uyku süresi ile sonlanmasıdır. Gece uyanıklıkları sırasında da uzun uyanıklıklar ile ailenin uykusunu bölerler. Uykuya dalarken beslenme, sallanma veya ebeveyn ile birlikte uyuma sırasında uykuya dalmayı öğrenen bebek, gece uyandığında da aynı ortamın hazır olmasını ister. Uykuya dalarken ebeveyni tarafından uyutulan çocuk gece uyandığında ebeveynini yanında bulamayınca korkarak, ağlayarak uykuya dalmak için aynı koşulların yerine getirilmesini ister. Bu grup çocuklar "sinyal verenler" veya "yaygaracılar" olarak tanımlanmıştır (Ferber, 1985).

Sıklıkla hem çocukta hem de aile içinde huzursuzluğa yol açar. Üç yaş altında %20, dört yaşında ise %10 sıklığında görülür (Ramchandani ve ark., 2000). Yatma zamanı uykuya direnme, uykuya dalışın gecikmesi, uzamış gece uyanıklıkları en az üç ay sü-

reyle haftada üç geceden sık izleniyor, çocuğun ve ailenin performansını olumsuz etkiliyorsa bir bozukluk olarak değerlendirilir (AASM, 2014).

Tedavide çocuğun tek başına uykuya dalmayı öğrenmesi önemlidir. Üçüncü ay sonunda bebek uykusu gelmişken, göz kapakları ağırlaştığı fark edildiğinde yatağa konması ve tek başına müdahale edilmeden uyuması önerilir. Uykuya geçişi sallanma, emzirme, beslenme vs ile ilişkilendirmemeyi öğrenmesi gerekir (Ferber, 1996).

Uyku başlangıcı ile ilişkili insomnide farklı yöntemler kullanılabilir. Çocuğun tepkisine karşı tamamen duyarsız davranma bir yöntem olarak kullanılabilirken, kademeli uzaklaşma da sık başvurulan yöntemlerden biridir. Douglas ve Richman tarafından tanımlanmış olup, Ferber tarafından daha yaygın kullanıma ulaşmıştır (Ferber, 1985). Bu yöntemde çocuğun ağlama nöbetlerine daha az tepki verip, önce çocuğun sadece yanında oturarak, ardından ilerleyen gecelerde sandalyeyi çocuktan biraz daha uzaklaştırıp en son kapının dışına çıkma planlanır. Ağlama veya gereksinim duyulması halinde kısa hafif hareketlerle çocuk okşanabilir, sakinleştirilebilir ancak kalındığı yerden uykuya dalana kadar beklenir (Mindell ve ark., 2006).

Sınır Koyma ile İlişkili İnsomni

Sıklıkla okul öncesi ve daha büyük çocuklarda ebeveynlerin yatma zamanı ve uyku süresi ilişkili net sınırlar koyamaması sonucu uyumak istemeyen, uyumamak için direnç gösteren, tekrarlayan gereksiz istekleri ile uykuya geçişi geciktiren davranışlar sergileyen çocukların uykuya direnmesi ve yetersiz süre uyumasıdır. Yetersiz uyku süresine bağlı duygu durum, davranış ve akademik performansları etkilenir. Sıklıkla ebeveynler veya bakıcının tutarsız, yetersiz uyku ile ilişkili tutumları nedeniyle ortaya çıkar. Tedavide istikrarlı ve disiplinli bir tutum alınması kısa süre içinde uykuya olan direnci ve olumsuz davranışları kırar. Sınırların net ve kararlı bir şekilde çizilmesi, ödül sistemi ile çocuğun düzenli uyku saatlerine teşvik edilmesi önerilmektedir (Mindell ve Moore, 2014).

Psikofizyolojik İnsomni

İlkokul çocuklarında ve adölesanların %10-30'unda insomni bildirilmektedir. Düzensiz uyku saatleri, yatma saatlerini kendilerinin belirlemesi, abartılı elektronik eşyaların gece kullanımı, sosyal medya uygulamalarının uzun süreli kullanımı uykularını olumsuz etkileyen faktörlerin başında gelir. Adölesanlarda uykuya dalma güçlüğü gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ile sıklıkla ilişkilidir. Daha büyük çocuklarda psikofizyolojik insomni sıklıkla anksiyeteye bağlı gelişir. Uykuya dalmayı engelleyen artmış uyanıklık hali ve öğrenilmiş uyku ile uyumsuz davranışlardan kaynaklanır. On üç ile 16 yaş arasında %9,4 sıklığında görülür. Kız çocuklarında ergenlik sonrası daha sık görülür. Adölesanlarda insomni sıklığı %4-39 arasında bildirilmektedir.

Adölesanlarda haftada en az bir gün uykuya dalma güçlüğü %51 sıklığında bildirilmektedir. Bülbül ve arkadaşlarının Kırıkkale'de 1807 adölesanın uykusunu değerlendirdiklerinde olguların %17,2'sinde uykuya dalma güçlüğü olduğu, %12,7'sinin sabah zor uyandığı ve %9,3'ünün gece sık ve nedensiz uyandığı bildirilmiştir (Bülbül ve ark., 2010). İdiopatik insomni ise herhangi bir travma öyküsü olmaksızın erken çocukluk çağında başlar ve uzun süre devam eder. İnsomni özellikle ileriki yaşlarda anksiyete ve depresyon gelişimi için bir risk faktörüdür (Alvaro ve ark., 2016). Depresyondaki adölesanlarda uyku sorunlarının intihar düşüncesini ve intihar girişimlerini artırdığı bilinmektedir (Wong ve ark., 2016).

Çocukluk çağı insomnisinde uyku hijyenine uyulması sıklıkla yeterli olur. Uyku öncesi belirli br rutinin olması süreci kolaylaştırır. Yatmadan önce enerjik aktivitelerden kaçınılması, gün içinde kafeinli içecek ve yiyeceklerin geç saatlerde tüketilmemesi gerekir. Haftanın yedi günü yatma ve uyanma saatleri düzenli olmalıdır. Yaşa göre şekerleme uykusu sınırlandırılabilir. Yatak odası ılık, sessiz ve karanlık olmalıdır. Ancak gece korkuları nedeniyle çok kısık bir gece lambası kullanılabilir (Mindell ve ark., 2006).

Çocuklarda insomni tedavisinde bilişsel ve davranışçı terapi fayda sağlar. Uyaran kontrolü, düzenli uyku saatlerinin sağlanması, uyku kısıtlaması, 20 dakika içinde uykuya dalamaması durumunda farklı bir odaya geçmesi, elektronik eşyalardan, mavi ışık maruziyetinden kaçınılması, yatmadan önce uyaranların azaltılması önerilir. Rutin olarak kullanılması önerilmemekle birlikte antihistaminikler, melatonin, kloral hidrat kullanılmıştır (Mindell ve Moore, 2014).

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Birincil Horlama

Apne, hipopne, uykuda gaz değişiminde anormallik, uyku yapısında bozulma olmaksızın kaba gürültülü solunum olarak tanımlanır (AASM, 2014). Horlaması olan çocuklarda, OUAS olan çocuklar gibi bilişsel ve davranışsal sorunlar daha sık görülür (Blunden ve ark., 2000). Bu nedenle horlama masum olarak değerlendirilmeyebilir. Haftada üç günden sık görülmesi birincil horlama olarak tanımlanır. Toplumda %10-35 sıklığında bildirilmektedir (AASM, 2014).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Çocukluklarda OUAS ilk olarak 1976 yılında Guilleminault ve arkadaşları tarafından sekiz olguda tanımlanmıştır (Guilleminault ve ark., 1976). Uyku sırasında üst solunum yolu direncinde ve solunum çabasında artış ve noktürnal ventilasyonda azalma izlenir. Oksijen satürasyonunda %0-7'lik düşüş, *'end-tidal'* karbondioksit düzeyinde %0-13'lük artış izlenir. Üst hava yolunun tekrarlayan kısmi veya tam tıkanıklığına bağlı uyku bölünmesi, tekrarlayan oksijen desatürasyonu veya hiperkapni görülür (Tan ve Gozal, 2013). Çocuklarda %1,2-5 sıklığında bildirilmektedir. İlk tepe 2-8 yaş arasında göreceli büyük tonsil ve adenoid dokusuna bağlı, ikinci tepe ise kilo artışına bağlı adölesan dönemde görülür (Tripuraneni ve ark., 2013). Beden kitle indeksi 28 kg/m^2'ın üzerinde olan çocuklarda uyku ile ilişkili solunum bozukluğu riskinin 4-5 kat arttığı görülmüştür. Beden kitle indeksinin ortalama üzerindeki her bir kg/m^2 artış, OSA riskini %12 artırır (Redline ve ark., 1999).

Başlıca risk faktörleri adenotonsiller hipertrofi, obezite, sinüs problemleri, alerji, astım, ailede OUAS öyküsü, prematürite, kraniyofasiyal anomaliler, ortodontik problemler, zayıf kas tonusu, düşük doğum ağırlığı, solunum kontrolünü bozan nörolojik hastalıklar (meningomiyelosel, Arnold-Chiari malformasyonu), akandroplazi, mukopolisakkaridozlar (ör., Hunter sendromu, Hurler sendromu, vb) ve Prader-Willi sendromu sayılabilir (Qubty ve ark., 2014). Afrika kökenli Amerikalılarda ve Uzak Doğu kökenli çocuklarda OUAS daha ağır seyreder. Obezite en önemli risk faktörlerlerinden biridir. İki dekat önce OUAS, ağırlıklı olarak büyüme gelişme geriliği ile ilişkili bulunurken, son 20 yılda obezite ile daha güçlü bir ilişki izlenmektedir. Obez çocuklarda 1990'lı yıllarda horlama %15 sıklığında iken, bu oran %50'ye yükselmiştir (Katz ve Marcus, 2014).

Fizik muayenede büyüme gelişmeleri rutin olarak kontrol edilmelidir. Kan basıncı ölçümü rutin yapılmalı, kardiyak muayenede pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bulgu saptanırsa ileri tetkiklere başvurulmalıdır.

Her hastada burun, boğaz muayenesi yapılmalıdır. Kraniyofasiyal anomaliler, makroglossi, mikrognati, makrosefali, mikrosefali, yüksek ve dar sert damak, yumuşak damakta sarkma, orta yüz anomalileri, ekstremitelerde doğumsal anormallikler değerlendi–

rilmelidir (Guilleminault ve ark., 2005). Tüm çocuklar ağız açık solunum, tonsil ve adenoid hipertrofisi, yarık damak, konka hipertrofisi, gürültülü solunum, burun tıkanıkığı, burunda alerjik selam, solunum sisteminde hiperreaktif hava yolu ile ilişkili bulgular açısından değerlendirilmelidir (Guilleminault ve Pelayo, 1998a). Down sendromu, Pierre-Rubin sendromu, Apert ve Crouson, Treacher Collins sendromları gibi sendromik çocuklarda OUAS görülme sıklığı artmıştır. Down sendromlu olgularda dört yaş öncesi rutin polisomnografi tetkiki önerilmektedir.

Tanıda altın standart polisomnografidir. Çocuklarda horlama izlenmeyebilir. Yine obstrüktif apne olmaksızın obstrüktif hipoventilasyon sırasında ciddi hiperkapni gelişebilir (Marcus, 2001). REM uykusu sırasında hipoventilasyon ve oksijen desatürasyonu derinleşir. N3 uykuda solunum nispeten korunur. N2 uykuda ise REM'den daha hafif oksijen desatürasyonları izlenir. Solunumsal olayları takiben sıklıkla kortikal uyanıklık reaksiyonu gelişmeyebilir. Ancak hareket sırasında subkortikal uyanıklık reaksiyonları olabilir (Berry ve ark., 2020).

Çocularda OUAS tanısı için Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasının üçüncü versiyonuna göre (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) tanı kriterlerinden A+B kriterleri bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması:

1. Horlama
2. Çocuğun uykusunda obstrüktif olayların ya da eforlu, paradoksal solunumun gözlenmesi
3. Uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları

B. Polisomnografide aşağıdakilerden bir ya da ikisi de olmalı:

1. Saatte bir veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne veya hipopne
2. Obstrüktif hipoventilasyon (total uyku süresinin %25'inden fazlasında kısmi karbondioksit basıncı (partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$) >50 mmHg saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
    a. Horlama
    b. İnspiratuar nazal basınç kaydında düzleşmiş dalga formu izlenmesi
    c. Paradoksal torakoabdominal hareket.

Çocuklarda OUAS, dikkat eksikliği, hiperaktivite, huzursuzluk, bilişsel ve davranışsal bozukluklar ile seyredebilir. Yaşı ile uyumlu olmayan şekerleme uykuları, okulda uyuyakalma görülebilir. Ağız açık uyuma, horlama, tanıklı apne, aşırı hareketli ve huzursuz uyku, uykuda aşırı terleme, salya akması, uykuda enürezi ve parasomniler sıklıkla görülür (Guilleminault ve ark., 2003). Büyüme ve gelişme geriliği, obezite ve tedavisiz kalan olgularda kardiyovasküler (sağ ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğu, sistemik hipertansiyon, endotelyal fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon) ve metabolik sonuçları görülür (Lavie, 2004).

Gozal'ın 297 birinci sınıf ilkokul çocuğunda yaptığı çalışmada olguların %18'inde OUAS saptanmıştır. Okul başarısı düşük olan çocuklardan tedavi edilenlerin akademik performansı artarken, tedavi olmayanlarda akademik performansta iyileşme saptanmamıştır (Gozal, 1998). Uykuda solunum bozukluğu tanısıyla adenotonsillektomi uygulanan 78 olgunun %28'i dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alırken, cerrahi sonrası birinci yılda DEHB tanısında %50 azalma kaydedilmiştir (Huang ve ark., 2007).

OUAS tanısı alan hastalarda hospitalizasyon, ilaç kullanımı ve acil servise başvuru oranı %220 artmıştır. Retrospekif bir çalışmada kronik uyku terörü olan olguların %61'inde OUAS saptanmıştır. Cerrahi tedavi sonrasında uykuda enürezi ve parasomnilerin düzeldiği görülmüştür (Mitchell ve Kelly, 2007).

OUAS tanısı alan çocukların önemli bir kısmında tedavi adenotonsillektomidir. Adenotonsillektomi sonrası olguların %60-80'inde AHİ <1/saat olur. Ancak obez çocuklarda adenotonsillektomi sonrası rezidüel OUAS riski yüksektir ve operasyondan ortalama iki ay sonra polisomnografi tekrarı önerilir. Ortodontik tedavi gereksinimi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Komplike vakalarda uvulopalatofaringoplasti, supraglottoplasti, distraksiyon osteogenezi, mandibuler veya maksiller ilerletme operasyonları uygulanabilir. Ancak cerrahi tedavi uygun olmayan olgularda PAP tedavisi önerilir. Tedavi seçenekleri arasında montelukast, topikal nazal steroidler de yer alır (Rana ve ark., 2020). PAP tedavisi uygulanan olgularda titrasyon çalışmalarının çocuğun büyümesi ile birlikte tekrarlanması gerekebilir. Pasif tütün dumanı maruziyetinin engellenmesi, alerjen temasının azaltılması, kilo kontrolüne dikkat edilmesi gerekir. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde tonsil ve adenoid boyutlarına göre antibiyotik kullanılabilir. Ancak rutin tedavide yeri yoktur. Miyofasiyal yeniden eğitim egzersizleri yine adenotonsillektomi veya PAP tedavisine yanıt alınamadığında uygulanabilir. PAP tedavisine uyum sağlanamaması durumunda ek oksijen, yüksek akım oksijen tedavisi, pozisyonel tedavi ve son noktada tedaviye yanıt vermeyen çok ağır olgularda trakeostomi seçeneğine başvurulabilir. Down sendromu olan ve adenotonsillektomi sonrası AHİ >10/sa olan altı olguluk bir seride PAP tedavisinin tolere edilememesi üzerine hipoglosal sinir uyarımı uygulanmış, 6. ayda %56, 12. ayda %85 iyileşme saptanmıştır (Amin ve ark., 2018).

HİPERSOMNOLANSIN SANTRAL BOZUKLUKLARI

Çocuklarda gündüz aşırı uykululuk hali sıklıkla yetersiz uyku süresi ile ilişkilidir. Ancak nadir olarak narkolepsi ve Kleine-Levin sendromu görülebilir.

Narkolepsi

Üç aydan uzun süre gündüz engellenemeyen uyku atakları, katapleksi, hipnogojik-hipnopompik halüsinasyonlar ve uyku felci ile seyreder. Beyin omurilik sıvısında hipokretin (oreksin) düzeyine göre tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılır. Tip 1 narkolepside katapleksi izlenir. Hipokretin düzeyi $\leq$110 pg/mL'dir. Tip 2'de ise diğer semptomlar benzerdir ancak katapleksi görülmez. Tip 2 narkolepside hipokretin düzeyi normal sınırlar içindedir. Zaman içinde narkolepsi tip 2 olgularında katapleksi gelişebilir ve o zaman narkolepsi tip 1 olarak sınıflandırılırlar. Toplumda 1/2000 sıklığında bildirilmektedir.

Narkolepsi sıklıkla adölesan dönemde başlar. Ancak 4-5 yaş arasında da görülebilir. Hastaların üçte biri 15 yaşından önce, %5'i ise beş yaşından önce klinik belirtilerle karşımıza çıkar. Erken başlangıçlı narkolepside erişkin kliniğinden farklı özellikler izlenmektedir. Bunlar okulobukkofasiyal katapleksi, erken ergenlik (*'puberte prekoks'*), obezite, gündüz alışılmış şekerleme, huzursuzluk veya hiperaktivite olarak belirti vermesidir (Dye ve ark., 2018).

Çeşitli insan lökosit antijen (human leukocyte antigen, HLA) grupları ile ilişkili bulunurken, çevresel faktörler arasında viral enfeksiyonlar, kafa travması, uyku yoksunluğu sayılabilir. 2009-2010 yılları arasında domuz gribi (H1N1 Influenza A) pandemisi sonrasında Avrupa'da narkolepsi görülme sıklığında 8-12 kat artış izlenmiştir. Etkin influenza aşısı da yapılan dönemde aşı ile ilişkisine dair net bir sonuca varılamamıştır. Vakaların çoğunda HLA DQB1*0602 haplotipi saptanmıştır (Szakács ve ark., 2013).

Hipotalamik glioma, kraniofarenjioma, sarkoidoz, otoimmün ensefalit ve kafa travması ikincil narkolepsi ile ilişkili bulunmuştur. Genç yaşta aşırı uyku hali veya katapleksi, Niemann-Pick hastalığı tip C, Prader-Willi sendromu ve Coffin-Lowry sendromunda,

multipl skleroz, nöromiyelitis optika, miyotonik distrofi ve Norrie hastalığında bildirilmiştir (Madan ve ark., 2021).

Guilleminault ve Pelayo'nun yaşları 2-12 arasında değişen 51 narkolepsi vakasını değerlendirdikleri çalışmada olguların hepsinde hastalıkları ile ilişkili olarak en az bir depresif semptomun olduğu görülmüştür. Depresyon ve davranış bozuklukları ile başvuran çocuklar narkolepsi açısından da değerlendirilmelidir (Guilleminault ve Pelayo, 1998b).

Tanıda polisomnografiyi takiben ÇULT testi yapılır. ÇULT testinde iki veya daha fazla SOREM saptanması ve ortalama uyku latansının 8 dk ve altında olması beklenir. Katapleksi olan olgularda beyin omurilik sıvında hipokretin düzeyi ≤110 pg/mL olarak bulunabilir. HLA DQB1*0602 haplotipi yine katapleksi ile ilişkili bulunmuştur (AASM, 2014).

Tedavide planlanmış şekerleme uykuları, kilo kontrolü, psikolojik destek alınması önem taşımaktadır. İlaç olarak, uyanıklığı artıran uyarıcılar, modafinil ve armodafinil, atomeksetin; katapleksi için trisiklik antidepresanlar (klomipramin, protriptilin), fluoksetin, sitalopram, sertrain ve venlafaksin kullanılabilir. Sodyum oksibat yedi yaşından büyük çocuklar için Amerika'da onay almıştır. Histamin agonisti pitolisant ve seçici dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan solriamfetol erişkinlerde kullanılmakta olup, henüz çocuklarda çalışılmamıştır. İntranazal hipokretin analogları ile çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Çocuklarda farmakolojik tedaviler sırasında yan etkiler açısından yakın takip gerekmektedir (Lecendreux, 2014).

Kleine-Levin Sendromu

Tekrarlayan ataklar halinde hipersomnolans, hiperseksüalite, hiperfaji ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Milyonda 1-2 sıklığında olup, erkeklerde iki kat daha fazla görülür. Ataklar ortalama 10 gün sürer. Yılda 1-10 atak geçirilebilir. Beraberinde konfüzyon, apati, amnezi, anksiyete ve depresif ruh hali, halüsinasyonlar ve davranışsal problelemler sık görülür. HLA DQB1*02 ile ilişkili bulunmuş olup, enfeksiyonlar, kafa travması, alkol tüketimi ve anestezik ajanlara maruziyet tetikleyici olabilir (Arnulf ve ark., 2018).

Kleine-Levin sendromu tanısı için A+B+C+D+E kriterlerinin bulunması gereklidir:

A. İki gün-üç hafta devam eden en az iki defa tekrarlayan aşırı uyku atağı periyodu olmalıdır

B. Bu epizotlar sıklıkla yılda 1'den fazladır, en az her 18 ayda bir tekrar etmelidir

C. Epizotlar arasında hastanın uyanıklık durumu, kognitif fonksiyonları, davranış ve duygu durumu normaldir

D. Epizot sırasında aşağıdakilerden en az birisi olmalıdır:

1. Kognitif fonksiyon bozukluğu
2. Anlama yeteneğinde azalma
3. Yeme bozukluğu (anoreksi veya aşırı yeme)
4. Hiperseksüalite

E. Hipersomnolans ve ilişkili bulgularının başka bir uyku bozukluğu, başka bir hastalık (özellikle bipolar bozukluk), ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamamalıdır (AASM, 2014).

Tedavide semptomatik yaklaşılır. Sıklıkla duygu durum düzenleyiciler ve uyanıklığı artıran ilaçlar kullanılır.

SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu

En sık görülen sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğudur. Adölesanlarda %0,13-18 sıklığında bildirilmiştir. Sıklıkla uykuya dalamama, erken uyanamama ve performans düşüşü ile seyreder. Tercih edilen uykuya geçiş minimum iki saat ve daha geç olur. Gece yarısından sonra hatta bazen sabahın erken saatlerinde yatıp, sabah uyanmasını gerektirecek bir faktör yoksa sıklıkla öğleden sonra uyanırlar. Ancak sabah erken uyanması gerekirse ciddi uyku yoksunluğu yaşarlar. Genetik yatkınlık söz konusudur. Vücüt ısısı daha geç düşer ve melatonin salgılanması daha geç saate kayar. Mavi ışık maruziyeti, aşırı elektronik eşya kullanımı, sosyal medya gezileri ile melatonin salınımı baskılanır.

Depresyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur.

Tedavide uyku hijyenine uyulması, bilişsel davranışçı terapilerden yararlanılabilir. Kafein, tütün ürünleri tüketilmemelidir. Akşam mümkün olduğunca parlak ışıktan, mavi ışık kaynaklarından kaçınılması gerekir. Melatonin desteği yine düşük dozlardan başlayıp atırılarak verilebilir. Sıklıkla 0,3 mg doz yeterlidir. Eğer saat farkı çoksa kronoterapiden fayda görülebilir. Kronoterapi sırasında her iki günde bir yatma saati üç saat daha ileri alınır. Toplam 7-8 saatlik uyku sonunda uyanılarak, bir hafta içinde arzu edilen yatma saatine ulaşılabilir.

Parlak ışık tedavisi de etkin olarak kullanılmaktadır. Her sabah en az 45 dk süreyle 2000-10000 lüks gücünde ışığa bakılması gerekir. Genel olarak, 1000 lüks ve üzeri ışık kaynağı yeterli bulunmaktadır (Herman, 2014).

Erken Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu

Çocuklarda sıklığı bilinmemektedir; 30 yaşından gençlerde %0,04 sıklığında bildirilmektedir. Ailesel seyri otozomal dominant geçiş düşündürmektedir. Akşam erken yatıp sabah çok erken saatte uyanılır. Sosyal ortamlara uyum sağlanmasında problemlere neden olur. Kronoterapi ve parlak ışık uygulamaları; uyarıcı ilaç kullanımı tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (Herman, 2014).

Yirmi dört Saat Olmayan Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu

On dört gün süreyle aktigraf ve uyku günlükleri ile takip sonunda 24 saate uyum sağlanamadığı tespit edilir. Görme engellilerde sık görülür. Olguların %50'sinden fazlasını görme engelliler oluşturur. Olguların %5-25'inde depresyon eşlik eder. Melatonin tedavisinden fayda görürüler. Uyku hijyenine dikkat edilmesi, dış sirkadiyen düzenleyicilerin (*'zeitgeber'*) düzenli olması önem taşır (Herman, 2014).

UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Huzursuz Bacaklar Sendromu/Willis-Ekbom Hastalığı ve Periyodik Ekstremite Hareket Bozukluğu

HBS/WEH çocuğun bacaklarını hareket ettirme isteği, çoğunlukla eşlik eden rahatsız edici hissin istirahat halinde artması, hareket ettirmekle düzelmesi, yakınmaların akşam ve gece saatlerinde artış göstermesi ile karakterizedir. Büyüme ağrıları ile çok karışır (Yilmaz ve ark., 2011). HBS/WEH çocuk yaş grubunda %2-4 sıklığında bildirilmektedir (Turkdogan ve ark., 2011). Olguların %50'sinde ailesel seyir izlenmiş olup, otozomal dominant geçiş söz konsudur. HBS/WEH olan olgularının %80'inde periyodik ekstremite bacak hareketleri eşlik eder. HBS/WEH DEHB, büyüme ağrıları ve böbrek yetmezliğinde sık görülür. DEHB tanısı olan çocukların %10,5-44'ünde HBS/WEH görülür (Chervin ve ark., 2002).

Demir dopamin yapımında kofaktör olarak rol oynar. Dopamin eksikliğine bağlı gelişen HBS/WEH'de ferritin düzeyi mutlaka kontrol edilmelidir. Ferritin düzeyinin 50 ng/mL üzerinde olması önerilir.

Çocuk yakınmalarını ifade etmekte yetersiz kalırsa aşağıdaki üç kriterin ikisinin varlığında HBS/WEH tanısı konur:

1. Yaşı ile uyumlu olmayan uyku
2. Ailede HBS/WEH öyküsü
3. Polisomnografide uykuda periyodik ekstremite haraket indeksinin saatte 5'den fazla olması.

Uykuda periyodik ekstremite haraketleri (UPEH) HBS/WEH, OUAS, narkolepsi, REM uykusu davranış bozukluğu, insomni, uyku ile ilişkili yeme bozukluğu ve belirli ilaçların kullanımı sırasında daha sık görülmektedir. Polisomnografi çalışmalarında çocuklarda UPEH sıklığı %5-25 olarak bildirilmektedir (AASM, 2014).

Tedavide egzersiz yapılması, uyku hijyenine uyulması, kafein, nikotin, antihistaminik ve antiemetikler gibi HBS/WEH'i olumsuz etkileyen madde ve ilaçlardan kaçınılması, ferritin <50 ng/mL ise demir tedavisi ve beraberinde C vitamini ile demir emiliminin arttırılması sağlanabilir. Bu tedavilere yanıt alınamazsa dopamin agonistleri kullanılabilir.

Uyku ile İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu

Büyük kas gruplarını içeren tekrarlayıcı, stereotipik, ritmik motor hereketler izlenir. Sıklıkla uykuya geçiş esnasında görülür. Vücut yuvarlama, baş sallama, baş yuvarlama şeklinde görülebilir. Beraberinde homurtu şeklinde bir ses çıkarabilirler. Uykunun ilerleyen evrelerine kayabilir. Gündüz fonksiyonlarını ve uyku kalitesini etkilemeyebilir. Yaralanmalara karşı önlem alınması gerekebilir. Dokuz aylık bebeklerde %66 iken, dört yaşında %8 sıklığına düşer. Çoğunlukla beş yaşına kadar kendiliğinden geçer. DEHB ve öğrenme güçlüğü olan çocuklarda daha ileri yaşlara kadar devam edebilir (Laganière ve ark., 2020).

Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları tanısı için A+B+C+D kriterleri gereklidir:

A. Büyük kas gruplarında stereotipik, ritmik, tekrarlayıcı motor hareketler vardır

B. Bu hareketler sıklıkla uykuya dalma aşamasında ortaya çıkar

C. Aşağıdaki yakınmalardan en az birisinin varlığı gerekir:

1. Normal uykunun etkilenmesi
2. Gündüz anlamlı fonksiyon bozukluğu
3. Önleyici tedbirler alınmaz ise bu hareketlere bağlı fiziksel yaralanmaların ortaya çıkması

D. Bu ritmik hareketler başka bir hareket bozukluğu veya epilepsi ile açıklanamamalıdır (AASM, 2014).

Uyku ile İlişkili Bruksizm

Çocukluk çağında sık görülür. Uyku sırasında tekrarlayan çene kasma veya diş gıcırdatma ile karakterizedir. NREM uykuda izlenir. OUAS, anksiyete, ilaç kullanımı tetikleyebilir. Sıklıkla tedavi gerekmez. Ancak gece diş plakları kullanılabilir. OUAS'a bağlı gelişmişse adenotonsillektomiden fayda görülür (Eftekharian ve ark., 2008).

HUZURSUZ UYKU BOZUKLUĞU

Sadece 6-18 yaş arası çocuklar için tanımlanan huzursuz uyku bozukluğu (restless sleep disorder), sekiz ana tanı kriterinden oluşur; (1) huzursuz uyku şikâyeti, (2) uykuda gözlenen büyük vücut hareketleri, (3) bu hareketlerin sadece uyku periyodu esnasında ortaya çıkması, (4) uyku latansı ve toplam uyku süresinin yaşına uygun olması, (5) saatte 5 ve daha fazla büyük vücut hareketinin video-PSG ile gösterilmesi, (6) en az üç ay boyunca, haftada en as üç kez tekrarlaması, (7) klinik olarak anlamlı bozukluğa yol açması, (8) huzursuz uykuya neden olacak diğer durumların dışlanması. Büyük amplitütlü vücut hareketlerinin uyku sırasında devam etmesi ile şekillenir, periyodik bacak hareketleri görülmez. Demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (DelRosso ve Ferri, 2019). Oldukça yeni tanımlanan bir bozukluk olup, NREM-ilişkili parasomniler ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir (Senel ve ark., 2021).

PARASOMNİLER

NREM-İlişkili Parasomniler

Çocukluk çağında parasomniler sık görülür. N3 uykudan N1-2 veya uyanıklığa geçiş sırasında gelişir. N3 uykunun en yoğun olduğu gecenin ilk üçte birlik döneminde gelişir. Genetik yatkınlık, uyanıklık reaksiyonu gelişimini tetikleyen ek hastalıklar (OUAS, UPEH, HBS/WEH veya reflü), uyku yoksunluğu, ateşli hastalıklar sayılabilir.

Prospektif bir kohortta 5- 6 yaş arası çocuklarda en az bir kez parasomni görülme sıklığı %88 olarak bildirilmiştir. Uyku terörü %40, uykuda yürüme %15, uykuda enürezi %25, bruksizm %46 ve uyku ile ilişkili ritmik hareket bozukluğu %9 sıklığında bulunmuştur. Çocukluk çağı parasomnileri sıklıkla genetik ve gelişimsel faktörlerle ilişkilendirilir. Okul çağı çocukluklarının en az %50'sinde yılda en az bir kez uykuda konuşma saptanırken, %10'u her gece konuşur. Parasomniler yaşla birlikte azalır. Uykuda enürezi görülme sıklığı beş yaşında %30 iken, altı yaşında %10, 10 yaşında %5 ve 12 yaşına gelindiğinde %2'ye düşer (Petit ve ark., 2007). Koçak ve arkadaşlarının Kırıkkale'de 240 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada uykuda konuşma %5, bruksizm ise %4 saptanmıştır (Koçak ve ark., 2012).

Uyanıklık Reaksiyonları Bozuklukları

Uyanıklık reaksiyonları bozuklukları tanısı için A+B+C+D+E kriterleri gereklidir:

A. Tekrarlayıcı, uykudan kısmi uyanıklık atakları

B. Ataklar sırasında çevresindekilerin müdahalesine uygunsuz yanıt veya yanıtsızlık

C. Sınırlı veya ilişkisiz rüyalar

D. Atağın kısmen hatırlanması veya hiç hatırlanmaması

E. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, medikal-nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması (AASM, 2014).

Konfüzyonel Uyanma

Bebeklerde sık görülür, beş yaşına kadar azalır. Uykuya daldıktan 2-3 saat sonra bağırarak, ağlayarak yatağında oturur. Çevresine kaşı tepki vermez. Ortalama 5-30 dk sürer. Sabah uyandığında olayı hatırlamaz. Çocuğun ruh sağlığına veya uyku kalitesine etkisi yoktur, ancak ebeveynler için endişe vericidir.

Konfüzyonel uyanma tanısı için A+B+C kriterleri gereklidir:

A. Uyanıklık reaksiyonları bozuklukları kriterini taşımalıdır

B. Hasta yatakta iken mental veya davranışsal konfüzyon yaşar

C. Yatak dışına çıkma veya terör yoktur (AASM, 2014).

Uyku Terörü

Sıklıkla 4-12 yaş arasında görülür. Gecenin ilk üçte birlik döneminde geşlişir. Çocuk ağlar, çığlık ater, terleme ve çarpıntısı olur. Yataktan çıkıp koşma (somnambulizm) eşlik edebilir.

Çevresine tepki vermez. Ertesi gün olayı hatırlamaz. Genetik yakınlık söz konusudur (Kotagal, 2017).

Uyku terörü tanısı için A+B+C kriterleri gereklidir:

A. Uyanıklık reaksiyonları bozuklukları kriterini taşımalıdır

B. Uyanıklık reaksiyonları tipik olarak sesle (korkutucu feryat) başlayan saldırılar ile karakterizedir

C. Atak sırasında midriyazis, taşikardi, taşipne ve terleme vardır (AASM, 2014).

Uykuda Yürüme

Çocukların %15'inde görülür; 8-12 yaş arasında tepe yapar. Yataktan çıkma, yaralanma söz konusu olabilir (Kotagal, 2008).

Uykuda yürüme tanısı için A+B kriterleri gereklidir:

A. Uyanıklık reaksiyonları bozuklukları kriterini taşımalıdır

B. Yataktan kalkıp yürüme ve başka kompleks davranışları içerebilir (AASM, 2014).

NREM-İlişkili Parasomnilerin Tedavisi

Uyku hijyenine uyulması, uyku yoksunluğundan kaçınılması gerekir. Olayın tahmini gerçekleşme saatinden 15-20 dk önce hasta uyandırılarak olayın gelişmesi engellenebilir. Horlama, OUAS, UPEH, HBS/WEH gibi uyanıklık reaksiyonu gelişimini tetikleyebilecek eşlik eden hastalıkların tespiti ve tedavisi yapılır. Hasta güvenliğinin sağlanması, merdiven bariyerleri kullanılması, odada kesici-delici aletlerin bulunmamasına dikkat edilir. Zorunda kalındığında klonazepam yatmadan önce önerilebilir (Rosen ve Mahowald, 2005).

REM-İlişkili Parasomniler

Kâbuslar

Kâbus görme çocukluk çağında sık görülür. En sık 5-10 yaş arasında gözlenmektedir. Uyurgezerlik ve uykuda konuşma sıklıkla eşlik edebilir. Kâbus ile uyandıktan sonra tam uyanıklık gerçekleşir ve rüya hatırlanır. Uyandıktan sonra uykuya dönmekte güçlük yaşanır. Sıklıkla sabahın erken saatlerinde izlenir. Aile öyküsü vardır. Kız çocuklarında daha sık bildirilmiştir. Kronik kâbus görme sıklıkla anksiyete, stres ve psikopatolojiler ile ilişkilidir. Travma sonrası kâbuslar ise hem REM hem de NREM uykuda görülebilir. Travma öyküsü olan çocuklarda kâbuslar %50-80 oranında bildirilmiştir (Secrist ve ark., 2019). Koçak ve arkadaşlarının iki ay - 16 yaş arasında 240 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada, çocukların üçte birinin haftada en az bir kez kâbus gördüğü bildirilmiştir (Koçak ve ark., 2012).

Kâbus bozuklukları tanısı için A+B+C kriterleri gereklidir:

A. Tekrarlayan, iyi hatırlanan, yaşamı, güvenliği veya fiziksel bütünlüğü tehdit eden disforik rüyalar görülmesi

B. Bu rüyalardan uyandığında hastanın hızla alert ve oryante hale gelmesi

C. Bu rüyalar veya rüyalara bağlı uyku bozukluğu nedeni ile aşağıdaki sosyal, mesleki veya fonksiyonel bozukluklardan en az birisinin bulunması

1. Duygulanım bozukluğu
2. Uyku saati anksiyetesi, uykusu geldiği halde uyumak istememesi
3. Kognitif bozukluk
4. Aile üyelerinde oluşan negatif etkiler
5. Kişilik sorunları
6. Gündüz uyku hali
7. Halsizlik
8. Mesleki ve eğitim sorunları
9. Kişisel ilişkiler ve sosyal fonksiyonlarda bozulma (AASM, 2014).

Tedavide nadiren ilaç tedavisi gerekir. Yeniden rüyayı düzenleme, rüyayı daha mutlu sonlandırma yolları öğretilebilir. Duyarsızlaştırma terapisi (desensitizasyon), hipnoterapi ve bilişsel davranışçı yaklaşımlar kullanılabilir (Sadeh, 2005).

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

Çocuklarda nadir olgu sunumları tanımlanmıştır. REM uykusunun yoğun olduğu gecenin son üçte birlik döneminde rüyada gördüklerini agresif motor hareketler olarak yaşarlar. Sıklıkla yatakta kalırlar. Rüyalarını hatırlarlar. Altta yatan beyin sapı lezyonları, tümörler, juvenil Parkinson hastalığı, Arnold-Chiari tip 1 malformasyonu, otizm, narkolepsi, Tourette sendromu, Smith-Magenis sendromu, Rett sendromu ve antidepresan ilaç kullanımında daha sık görülür. Tedavide klonazepam ve melatonin etkilidir. Eşlik eden hastalığın tedavisine yönelinir (Kotagal, 2015).

Diğer Parasomniler

Uykuda Enürezi

Beş yaşından büyük çocuklarda hafta iki gece veya daha sık üriner inkontinans gelişmesidir. Beş yaşında %15, 10 yaşında ise %5 sıklığında görüür. Her uyku evresinde enürezi gerçekleşebilir. OUAS sıklıkla eşlik eder. Adenotonsillektomi sonrası uykuda enürezi sıklığında azalma, Weissbach ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Polisomnografi ile OUAS tanısı konan 144 çocuğun 42'sinde (%29) uykuda enürezi saptanmış; 27 çocuk adenotonsillektomi operasyonu sonrası birinci ayda değerlendirildiğinde 11'inde (%41) tam düzelme bildirmişlerdir (Weissbach ve ark., 2006).

Birincil uykuda enürezi tanısı için A+B+C+D kriterleri gereklidir:

A. Çocuğun beş yaşından büyük olması
B. En az haftada iki gece, uyku sırasında istemsiz olarak altını ıslatması
C. Bu durumun en az üç aydır devam ediyor olması
D. Hastanın geçmişte aralıksız altını ıslatmadığı bir dönem bulunmaması.

İkincil uykuda enürezi tanısı için A+B+C+D kriterleri gereklidir:

A. Çocuğun beş yaşından büyük olması
B. En az haftada iki gece, uyku sırasında istemsiz olarak altını ıslatması
C. Bu durumun en az üç aydır devam ediyor olması
D. Hastanın geçmişte en az altı ay altını ıslatmadığı bir dönemin olması (AASM, 2014).

Tedavide davranışsal tedaviler, sıvı kısıtlaması, planlanmış uyandırmalar, mesane egzersizleri ve enürezi alarmları kullanılmaktadır. Desmopresin ve imipramin etkilidir, ancak hiponatremi riski bulunmaktadır. Ürolojik problemler veya OUAS gibi eşlik eden diğer hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

ANİ BEBEK ÖLÜMÜ SENDROMU

Hayatın ilk bir yılında uykuda ani gelişen ölümler olarak tanımlanmıştır. Özellikle sırt üstü poziyonda uyuyan bebeklerde dışarı verilen soluğun tekrar alınması, azalmış uyanıklık reaksiyonu yanıtı ve daha kolay kollabe olabilen farenks yapısı sorumlu tutulmuştur. Maternal faktörlerden annenin sigara, madde ve alkol kullanımı, 20 yaşından genç olması, annenin prenatal bakıma ulaşa–

mamış olması, gebelik komplikasyonları (*'plasenta previa'*, *'ablasyo plasenta'*, erken membran rüptürü ve yüksek maternal alfa feto protein) sayılabilir.

Prematür doğum, ikiz doğum, düşük doğum ağırlığı, sırt üstü uyku pozisyonu, yumuşak yatak ve yastık kullanımı, aşırı sıcak ortam ve ebeveynle birlikte uyuma ani bebek ölümü sendromu (sudden infant death syndrome, SİDS) riskini arttırır. Sırt üstü pozisyonda, uyanıklık reaksiyonu eşiğinin yüksekliği ile birlikte boğulma gerçekleşir. Sırt üstü yatırmama kampanyaları ile SİDS sıklığında belirgin düşüş sağlanmıştır (Task Force on SİDS, 2016).

KAYNAKLAR

- *Agostini A, Centofani S. Normal sleep in children and adolescence. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 2021;30:1-14.*
- *Aldrich MS. Ontogeny of sleep. Oxford University press. New York, 1999; 70.*
- *Alvaro P, Roberts R, Harris J, et al. The direction of the relationship between symptoms of insomnia and psychiatric disorders in adolescents. J Affect Disord. 2016;207:167-174.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *American Thoracic Society. Standards and indications for cardio pulmonary sleep studies in children. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:866-878.*
- *Amin R, Holler T, Narang I, Cushing SL, Propst EJ, Al-Saleh S. Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Children with Complex Chronic Conditions. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158:760.*
- *Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, et al. The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. Behav Sleep Med. 2015;13(Suppl1):S4.*
- *Arnulf I, Groos E, Dodet P. Kleine-Levin syndrome: a neuropsychiatric disorder. Rev Neurol (Paris). 2018;174(4):216-227.*
- *Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. Sleep. 2012;35:1467.*
- *Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep. 2011;34:379.*
- *Baddam SK, Canapari CA, VandeGrift J, McGirr C, Nasser AY, Crowley MJ. Screening and evaluation of sleep disturbances and sleep disorders in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 2021;30:65-84.*
- *Baughn JM. Pediatric sleep disorders. In: Conn's Current Therapy, E-Book. Kellerman RD, Rakel D (eds). 2021;1297-1302.*
- *Beck SE, Marcus C.L. Pediatric polysomnography. Sleep MedClin. 2009;4:393-406.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.6, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2020.*
- *Blunden S, Lushington K, Kennedy D, et al. Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. J Clin Exp Neuropsychol. 2000;22:554-568.*
- *Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011;128(2):393.*
- *Bülbül S, Kurt G, Ünlü E, Kırlı E. Adölesanlarda uyku sorunları ve etkileyen faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2010;53:204-210.*
- *Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. Sleep. 2002;25(2):213.*
- *DelRosso LM, Ferri R. The prevalence of restless sleep disorder amog a clinical sample of children and adolescents referred to a sleep centre. J Sleep Res. 2019;28(6):e12870.*
- *Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. Epidemiology and pathophysiology of childhood narcolepsy. Paediatr Respir Rev. 2018;25:14-18.*
- *Eftekharian A, Raad N, Gholami-Ghasri N. Bruxism and adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72:509.*
- *Ferber R. What your child associates with sleep. Solve your child' s sleep problems. Simon and Schuster, NY, 1985;55-89.*
- *Ferber, R. Childhood sleep disorders. Neurol Clin. 1996;14:493-511.*
- *Fis NP, Arman A, Ay P, et al. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2010;11(2):151-160.*
- *Galland BC, Short MA, Terrill P, et al. Establishing normal values for pediatric nighttime sleep measured by actigraphy: a systematic review and meta-analysis. Sleep. 2018;41.*
- *Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics. 1998;102:616-620.*
- *Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement W.C. Sleep apnea in eight children. Pediatrics. 1976;58:23-30.*
- *Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(8):775.*
- *Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleepwalking and Sleep Terrors in Prepubertal Children: What Triggers Them? Pediatrics. 2003;111;e17-25.*
- *Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. Ann Neurol. 1998b;43(1):135-142.*
- *Guilleminault C, Pelayo R. Sleep-disordered breathing in children. Ann Med. 1998a;30:350-356.*
- *Herman JH. Circadian rhythm disorders: Diagnosis and treatment. In: Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D (eds). Elsevier, 2014;35-43.*
- *Hoban TF, Chervin RD. Assessment of sleepiness in children. Semin Pediatr Neurol. 2001;8:216.*
- *Huang YS, Guilleminault C, Li HY, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. Sleep Med. 2007;8:18.*
- *Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. Pediatrics. 2003;111:302-307.*
- *Katz ES, Marcus CL. Diagnosis of obstructive sleep apnea. In: Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D (eds). Elsevier, 2014;221-230.*
- *Kırışoğlu C. Obstrüktif Uyku Apne Sebdromunda genetik. In: Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Nobel tıp kitabevi, 2011;199-202.*
- *Koçak Ü, Albayrak M, Erol R, Şanlı C. Evaluation of sleep patterns and sleep disturbances in children: A preliminary study in Kırıkkale. Turkish J Pediatr. Dis. 2012;6(2):81-87.*
- *Kotagal S. Parasomnias of childhood. Curr Opin Pediatr. 2008;20:659.*
- *Kotagal S. Rapid eye movement sleep behavior disorder during childhood. Sleep Med Clin. 2015;10(2):163-167.*
- *Kotagal S. Sleep-Wake Disorders of Childhood. Continuum (Minneap Minn). 2017;23:1132.*
- *Lavie L. Sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular morbidity. Sleep. 2004;27:1053.*
- *Laganière C, Pennestri MH, Rassu AL, et al. Disturbed nighttime sleep in children and adults with rhythmic movement disorder. Sleep. 2020;43.*
- *Lecendreux M. Pharmacological management of narcolepsy and cataplexy in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2014;16:363.*
- *Madan R, Pitts J, Patterson MC, Lloyd R, Keating G, Kotagal S. Secondary narcolepsy in children. J Child Neurol. 2021;36(2):123.*
- *Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(1):16.*
- *Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. Psychiatr Clin North Am. 2006;29:1059-1076.*
- *Meltzer LJ, Short M, Booster GD, et al. Pediatric motor activity during sleep as measured by actigraphy. Sleep. 2019;42(1).*
- *Mindell J, Owens JA. Sleep in pediatric practice. In: A clinical guide to pediatric sleep Diagnosis and management of sleep problems. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015;3-21.*

- *Mindell J.A, Moore M. Bedtime problems and night wakings. In: Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D (eds). Elsevier, 2014;105-109.*
- *Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. Sleep. 2006;29(10):1263-1276.*
- *Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. Laryngoscope. 2007;117:1685.*
- *Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. Sleep. 2007;30(4):519-529.*
- *Owens JA, Moore M.I nsomnia ini nfants and young children. Pediatr Ann. 2017;46(9):e321-326.*
- *Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2016;12(6):785-786.*
- *Petit D, Touchette E, Tremblay RE, et al. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics. 2007;119(5):e1016-1025.*
- *Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, Lloyd RM. Comorbidities in infants with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2014;10(11):1213.*
- *Ramchandani P, Wiggs L, Webb V, Stores G. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. BMJ. 2000;320:209-213.*
- *Rana M, August J, Levi J, Parsi G, Motro M, DeBassio W. Alternative Approaches to Adenotonsillectomy and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for the Management of Pediatric Obstructive Sleep Apnea (OSA): A Review. Sleep Disord. 2020;1-11.*
- *Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1527.*
- *Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. Science. 1966;152:604.*
- *Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, et al.; American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;145(1 Suppl):S1.*
- *Rosen GM, Mahowald MW. Disorders of arousal in children. In: Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH (eds). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005;293.*
- *Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, et al. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. J Sleep Res. 2009;18(1):60-73.*
- *Sadeh A. Cognitive-behavioral treatment for childhood sleep disorders. Clin Psychol Rev. 2005;25:612.*
- *Sadeh A, Lavie P, Scher A, et al. Actigraphic home monitoring of sleep-disturbed and control infantsand young children: a new method for pediatric assessment of sleep-wake patterns. Pediatrics. 1991;87:494-499.*
- *Sadeh A. Sleep, trauma, and sleep in children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 1996;5(3):685-700.*
- *Secrist ME, Dalenberg CJ, Gevirtz R. Contributing factors predicting nightmares in children: Trauma, anxiety, dissociation, and emotion regulation. Psychol Trauma. 2019;11(1):114.*
- *Senel GB, Kochan Kizilkilic E, Karadeniz D. Restless sleep disorder in children with NREM parasomnias. Sleep. 2021;44(7):zsab049.*
- *Sheldon SH. Development of sleep in infants and children. In: Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D (eds). Elsevier, 2014a;17-23.*
- *Sheldon SH. Sleep history and differential diagnosis. In: Principles and practice of pediatric sleep medicine. 2nd ed. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D (eds). Elsevier, 2014b;67-71.*
- *Sheldon SH. Disorders of initiating and maintaining sleep. In: Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH (eds). Philadelphia: Saunders, 2005;127-160.*
- *Sinha S, Jhaveri R, Banga A. Sleep disturbances and behavioral disturbances in children and adolescents. Psychiatr Clin N Am. 2015;38:705-721.*
- *Stowe RC, Afolabi-Brown O. Pediatric polysomnography – A review of indications, technical aspects, and interpretation. Paediatr Respir Rev. 2020;34:9-17.*
- *Szakács A, Darin N, Hallböök T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. Neurology. 2013;80:1315.*
- *Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. Nat Sci Sleep. 2013;5:109.*
- *Task Force on Sudden Infant Death Syndomre (SIDS). SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. Pediatrics. 2016;138(5).*
- *Tétreault É, Bélanger MÈ, Bernier A, Carrier J. Actigraphy data in pediatric research: the role of sleep diaries. Sleep Med. 2018;47:86-92.*
- *Tripuraneni M, Paruthi S, Armbrecht ES, Mitchell RB. Obstructive sleep apnea in children. Laryngoscope. 2013;123(5):1289-93.*
- *Trosman I,Ivanenko A. Classification and epidemiology of sleep disorders in children and adolescents. ChildAdolesc Psychiatric Clin N Am. 2021;30:47-64.*
- *Turkdogan D, Bekiroglu N, Zaimoglu S. A prevalence study of restless legs syndrome in Turkish children and adolescents. Sleep Med. 2011;12:3121.*
- *Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A, et al. Adenotonsilectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70:1351-1356.*
- *Wong MM, Brower KJ, Craun EA. Insomnia symptoms and suicidality in the national comorbidity survey – adolescent supplement. J Psychiatr Res. 2016;81:1-8.*
- *Yilmaz K, Kilincaslan A, Aydin N, et al. Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents. Dev Med Child Neurol. 2011;53:40-47.*

BÖLÜM 40
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0040

Yaşlılık ve Uyku

Dr. Utku Oğan Akyıldız

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın

Yaşlılık, yaşamın doğal bir sürecidir. Türkiye'de ortalama yaşam süresi 2020 yılı verilerine göre 78,6 yıl ve 65 yaş üstü nüfus ise 2015'te 6,5 milyon iken 2020'de 8 milyona yaklaşmıştır. Yıllar geçtikçe de yaşlı nüfusunda artış izlenmektedir. Peki, yaşlılık nedir? Aslında tam bir tanımlama yoktur. Sadece bir "yaş" üstünü betimlememektedir. Ama kabul edilen, mental ve fiziksel olarak fonksiyonlarda kötü yönde bir değişikliğin süreğen olarak ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Yaşlanma ile, fizyolojide de önemli değişimler olmaya başlamaktadır. Yine bu dönemde, birçok hastalıklar, daha kolay ortaya çıkmaktadır. Uyku beynin bir fonksiyonu olduğundan, yaşlanma ile ortaya çıkan santral sinir sistemi bozuklukları-yetersizlikleri, uykuyu etkileyecektir. Yaşlanma ister sağlıklı olsun ister ise hastalıklar ile birlikte olsun, uykuda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte, uykunun makro ve mikro yapıları etkilenmektedir. Uyku ile ilişkili hastalıklar da benzer olarak bu yaşam döneminde artış göstermektedir.

Uyku ile ilgili yakınmalar, yaşlılık döneminde sıktır. Yaşlı nüfusun en az yarısında en az bir uyku ile ilgili yakınma bulunmaktadır. Yaşlılarda, sosyal ve psikososyal sorunlar, diğer eşlik eden hastalıklar, sıklıkla kullanılan ilaçlar, sirkadiyen ritmin bozulması ve alkol kullanımı ile uyku bozuklukları daha kolay ortaya çıkmaktadır.

NORMAL YAŞLANMA İLE ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİMLER

Uyanıklıktaki Değişimler

Fizyolojik olarak, yaşlanma ile elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Yaşlıların uyanıklık EEG'lerine bakıldığında, eğer altta herhangi bir santral sinir sistemi (SSS) etkilenimi yok ise, ortalama EEG frekansının 9,8 Hz olduğu görülmektedir (Katz ve ark., 1981). Bu frekans genç sağlıklılar ile benzerdir. Bununla birlikte, başka bir çalışma ise, yaşlı grubun %52'sinde hafif-orta düzeyde EEG anormalliğinin olduğunu göstermektedir (Torres ve ark., 1983). Diğer çalışmalarda da yaşlılık ile birlikte, (a) alfa ritminde yavaşlama, (b) artmış hızlı aktiviteler, (c) yaygın yavaş aktiviteler, (d) fokal ritim yavaşlamaları gözlenmiştir. Yaş ile birlikte uyanıklık EEG'si değişmekte, 79'lu yaşlarda 8 Hz ve 89'lu yaşlardan sonra ise 6-7 Hz frekansa yavaşladığı görülmektedir (Obrist ve ark., 1976). Benzer şekilde spektral EEG analizlerinde de yaşlandıkça, alfa ritminin ilerleyici olarak yavaşladığı görülmektedir (Nakano ve ark., 1982, Oken ve ark., 1992, Niedemeyer ve ark., 1987). Aralıklı ortaya çıkan fokal yavaşlamalar da, sıklıkla sol hemisferin anterior ve medial temporal bölgede izlenmektedir (Arenas ve ark., 1986, Katz ve ark., 1982). Bu fokal yavaşlamalar, sıklıkla, sessiz SSS etkilenmeleri ile ilişkilidir.

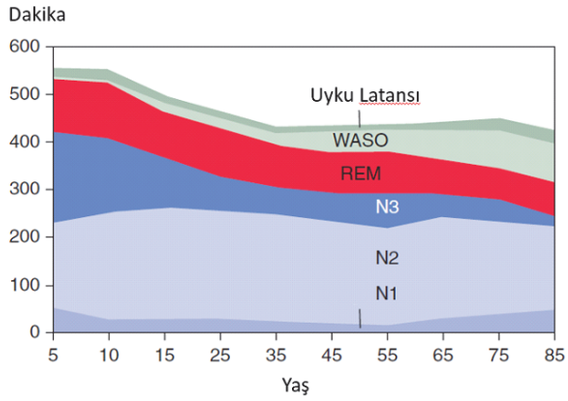
Uykudaki Değişimler

Uyku sırasındaki EEG değişimleri olarak, yaşlıların kısa "göz dinlendirmelerinde" paroksismal yavaş dalga deşarjları kısa süreli (1-10 sn) izlenebilmektedir. Liberson, bu aktiviteyi "mikro-uyku" olarak tanımlamıştır (Liberson ve ark., 1945). Benzer şekilde, özellikle hemisferin ön bölgelerinde ortaya çıkan ritmik delta aktivitelerini, Gibbs, "anterior bradiritmi" olarak tanımlamıştır (Gibbs ve ark., 1964). O dönemde uyku ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, bu aktiviteyi daha sonra Katz ve Horowitz, "frontal intermittant ritmik delta aktivitesi (FIRDA)" olarak tanımlamıştır (Katz ve ark., 1983). Yaşlılarda, herhangi bir uyku ile ilişkili yakınma olmasa da, uyanma reaksiyonları (arousal) sayısında artış ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde, saatte 10-20 arasında olan uyanma reaksiyonları sayısı sağlıklı yaşlılarda 27'ye çıkmaktadır (Boselli ve ark., 1998).

Yavaş dalga uykusunda (YDU), yaşlanma ile önemli değişimler izlenmektedir. EEG delta aktivitesi amplitüdünde azalma gözlenmektedir. Orta yaş ile birlikte uykuda, hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olmayan (non-REM, NREM) evre 3 (NREM 3, N3) uyku döneminde delta/teta bandında azalma izlenirken, REM uyku döneminde ise beta frekansında artış olduğu görülmektedir (Mann ve ark., 2004). Yani yaşlanma ile birlikte yavaş dalga aktivitesinde azalma söz konusudur (Carrier ve ark., 2011). Bu bulgular, daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi, hipokampal bağlantılı deklaratif belleğin özellikle etkilendiğini göstermektedir. Prefrontal bölgedeki nöronal bağlantıların azalması ve atrofiye bağlı olduğu belirtilmektedir (Mander ve ark., 2013). Yaş ilerledikçe YDU'daki amplitüt kaybı da artmaktadır. Bunun nedenleri olarak, yaşın ilerlemesi ile, (a) nöronal senkronizasyonun azalması, (b) kafatası kalınlığındaki değişimler, (c) subaraknoid mesafenin değişmesi, (d) nöron sayısında azalma, (e) intraserebral bağlantıların azalması ve bununla ilişkili olarak (f) nörotransmiterlerde ortaya çıkan değişimler gösterilmektedir (Terry ve ark., 2001, Morrison ve ark., 2001). YDU'daki bu azalma yaşlanmanın diğer bir biyobelirteci olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uyku iğcikleri, yaşlanma ile etkilenen diğer bir uyku elemanıdır. Uyku iğciklerinin bellek üzerindeki etkisi bilinmektedir. Yaşlılık ile birlikte hem frekansında hem amplitüdünde hem de yoğunluğunda değişimler olmaktadır. Uyku iğcikleri, erişkinlerde ortalama 14-16 Hz frekansa sahip iken, yaşlanma ile birlikte frekansı 12-14 Hz'e düşmektedir (Mander ve ark., 2014). Bu da yaşlılıkla ortaya çıkan bellek yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir.

Diğer bir uyku EEG değişimi de uykunun siklik yapısında ortaya çıkmaktadır. REM-NREM uyku döngülerinde kısalma ortaya çıkmaktadır (Feinberg ve ark., 1974). REM uykusu döneminde hızlı göz hareketlerinin frekansı ve yoğunluğu azalmaktadır (Darchia ve ark., 2003). Nedeni net bilinmemekle birlikte, gelişen nörodejenerasyonun ponto-genikülo-oksipital diken oluşumunu azaltmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. Özellikle yaşlanma ile, yaşlanmanın biyobelirteci olarak düşünülen, REM uyku süresi azalmaktadır (Kales ve ark., 1967). Uyku bölünmeleri sık ortaya çıkmaktadır (Weitzman ve ark., 1983). Özellikle Carskadon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar, uyku bölünmelerinin arttığını, uyanma reaksiyonu sayılarının arttığını ve buna bağlı olarak da gündüz aşırı uykululuk halinin ortaya çıktığını göstermektedir (Carskadon ve ark., 1982; Carskadon ve ark., 1983). Uyku latansı uzamakta ve uyku başlangıcı sonrası uyanıklık (wakefullness after sleep onset, WASO) süresi artmaktadır (Ohayon ve ark. ,2004) (Şekil 1 ve 2). Yaşlıların uyku süresini algılamaları da değişmektedir (Weitzman ve ark., 1983). Nesnel veriler ile kıyaslandığında, yaşlılar daha az uyuduklarını ifade etmektedirler. Bununla birlikte yaşlılarda gündüz şekerlemelerinin etkisi ile 24 saatlik değerlendirmeler yapıldığında, toplam uyku sürelerinin gençler ile benzer olduğu görülmektedir (Tune ve ark., 1969).

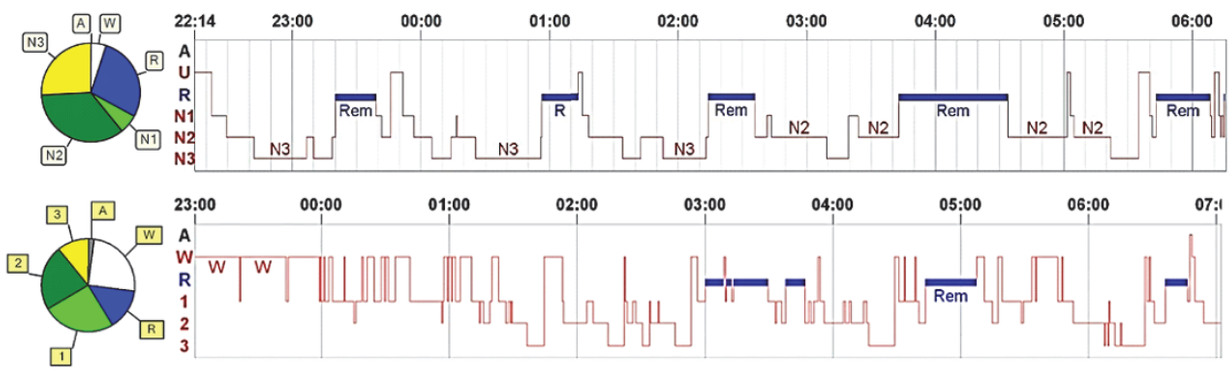


Şekil 1. Yaşa göre uyku evre değişimi.

Uykunun mikro-mimarisi üzerine bilgi veren siklik alternan patern (SAP), yaşlanma ile değişim göstermektedir (Migueis ve ark. 2021). SAP hızı, yaşlanma ile birlikte azalmaktadır. Yaşlılık ile birlikte, SAP'ın A2 ve A3 fazlarında artma izlenmektedir.

Uyku EEG'sindeki değişimler, cinsiyet ile farklılaşmaktadır. Erkek yaşlılarda, kadın yaşlılara göre daha sık uyanma reaksiyonları ve YDU azalması izlenmektedir (Bliwise ve ark., 1993). Ohayon ve arkadaşlarının metaanalizine göre de YDU orta yaş ile birlikte giderek azalmaktadır (Ohayon ve ark., 2004). REM uyku süresi ve uykudaki oranlarında herhangi bir farklılık izlenmemektedir.

Genel olarak, yaşlanma ile birlikte uyku EEG'sinde, uykunun parçalandığı, sık uyanmaların ortaya çıktığı, sık uyanma reaksiyonların olduğu, uyku etkinliğinin azaldığı, toplam uyku süresinin azaldığı, uyku evre değişim indeksinin arttığı, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresinin arttığı, N3 uyku evresi süresinin azaldığı, N1 uyku evresi süresinin arttığı, uyku iğcik frekans, amplitüt ve yoğunluğunun azaldığı, REM uyku evresi süresinin azaldığı ve REM yoğunluğunun azaldığı görülmektedir (Tablo 1).



Şekil 2. Yaşlanmaya bağlı hipnogram değişimleri (Üstte 24 yaşında normal sağlıklının hipnogramı, altta ise 82 yaşında normal sağlıklı yaşlının hipnogramı görülmektedir. Yaşlının uyku latansının uzadığı, uykunun sık bölündüğü, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresinin arttığı, N3 ve REM uyku sürelerinin azaldığı, NREM 1 (N1) uyku süresinin arttığı görülmektedir. Uykunun siklik yapısı bölünmüştür.).

Tablo 1. Yaşlanma ile oluşan uyku EEG değişimleri.

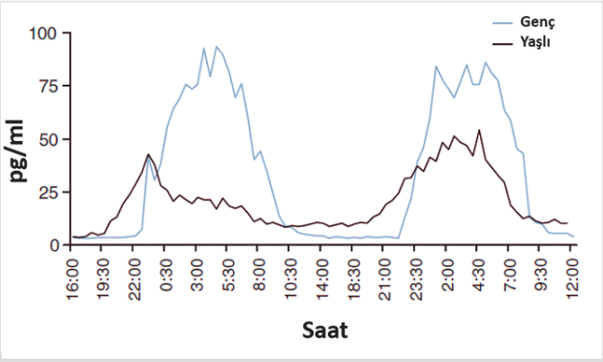
Yaşlanma Ortaya Çıkan Değişimler	
Toplam Uyku Süresi	Artar
Uyku Etkinliği	Azalır
Uyku Latansı	Uzar
Uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi	Artar
N1 uyku evresi	Artar
N3 uyku evresi	Azalır
REM uyku evresi	Azalır
Hızlı Göz Hareketleri	Azalır
Uyku İğcikleri	Azalır
SAP	Hızı Azalır / A2-A3 Artar

Yaşlılık ve Sirkadiyen Ritim

Yaşlılıkla birlikte, sirkadiyen ritmin tüm basamaklarında değişimler olmaktadır. Moleküler, hücresel, suprakiazmatik çekirdek (SKÇ), fizyolojik, hormonal ve davranışsal sistemler etkilenmektedir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan nörodejenerasyon ve önemli dış sirkadiyen düzenleyicilerin (zeitgeber) yetersizlikleri (sosyal izolasyon, beslenme, medikasyon vb) nedeni ile sirkadiyen sistem

bozukluklarına yatkınlık ortaya çıkmaktadır (Carrier ve ark., 2003). Lokus seruleus, pontin ve orta beyin retiküler formasyon, hipotalamus, SKÇ gibi bölgelerde yaşlanma ile nörofibriler yumaklar, anormal pigmentler, senil plaklar ve amiloid plaklarının birikmesi ile nörodejenerasyon ortaya çıkmaktır (Weitzman ve ark., 1983). Beyin sapı ve Meynert bazal çekirdeğinin kolinerjik yolaklarında da azalma izlenmektedir (Wisor ve ark., 2005). Diğer yandan, prefrontal korteksin nöronal kaybı ile gündüz uykululuk ortaya çıkmaktadır (Nofzinger, 2004). Sirkadiyen ritmin en önemli düzenleyicisi olan SKÇ'nin nörodejenerasyonu uykunun polifazik ultradiyen bir ritme dönüşmesine katkıda bulunur (Ibuka ve ark., 1975). SKÇ'de yaşlanma ile birlikte, iyon kanallarının, nörotransmiterlerin, hücre içi habercilerin değişmesi ile birlikte fonksiyonlarında da değişim ortaya çıkmaktadır (Farajnia ve ark., 2014). Bu sistemin kontrolü üzerinde yer alan retinal hücrelerinde ortaya çıkan dejenerasyon, SKÇ'nin ışık uyarımını azaltarak sirkadiyen sistemin bozukluğuna katkıda bulunur. Yaşlılarda bu duruma bağlı, faz kaymaları ortaya çıkar. Daha erken yatıp daha erken kalkmaya başlarlar. Yaşlanma ile birlikte, retina ve lenste meydana gelen değişimler (katarakt, lens opasitesinde artma ve retinal dejenerasyon) ışık bağlantılı sirkadiyen ritmin düzenlenmesini bozmaktadır (Dillon ve ark., 2004).

Yaşlanma ile birlikte melatonin seviyesi de düşmektedir (Skene ve ark., 2003). Örneğin 65-80 yaş ile 20-35 yaş karşılaştırıldığında yaşlılarda melatonin seviyesinde %40'lık bir düşme izlenmektedir (Kennaway ve ark., 1999). Melatonin düşüklüğüne aynı zamanda melatoninin ortalama 60-90 dakika daha erken salgılanması eşlik etmektedir (van Coevorden ve ark., 1991) (Şekil 3). Bu da erken uyku-uyanıklık faz bozukluğuna neden olmaktadır. Yaşlının daha erken uyuyup sabah daha erken kalkmasını sağlamaktadır.



Şekil 3. Yaşlı ve gençte 44 saatlik melatonin eğrisi (Yaşlıda melatonin daha erken ama daha düşük salgılanmaktadır.).

Benzer nedenlere bağlı olarak, sirkadiyen ritim üzerinde etkisi olan çekirdek vücut ısısında da yaşlanma ile birlikte bazı değişimler ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda, noktürnal çekirdek vücut ısısının, gecenin ilerleyen saatlerinde düşmesi, faz ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Weitzman ve ark., 1982). Çekirdek vücut ısısı ritminde de bozulmalar ortaya çıkmaktadır (McDonald ve ark., 1999).

Sirkadiyen ritimden sorumlu genlerde de yaşlanmaya bağlı ekspresyon değişimleri izlenmektedir. BMAL1, CRY1 ve PER1 gen ekspresyonu yaşlılıkla değişmektedir (Wu ve ark., 2007). PER1, PER2, CLOCK ve BMAL1 gen ekspresyonu yaş ile birlikte azalmaktadır (Asai ve ark., 2001, Kolker ve ark., 2003).

Sonuçta, yukarıda bahsedilen birçok nedene bağlı olarak, yaşlının sirkadiyen ritim aplitüdünde azalma meydana gelmektedir (van Coevorden ve ark., 1991).

YAŞLILIK VE UYKU YAKINMALARI

Birçok klinik ve metaanaliz çalışmalarında yaşlanma ile birlikte uyku ile ilgili yakınmaların ve hastalıkların arttığı gösterilmiştir. Altmış beş yaş üzeri bireylerin %57'inde, en az bir uyku ile ilgili yakınma vardır (Foley ve ark., 1995).

En sık olan yakınma ise, %35-40 oranında, uykuya dalma ve sürdürme zorluğudur. Örneğin, yaşlanma sürecinde, her dekatta, kadınlarda daha belirgin olmak üzere, toplam uyku süresinde 10 dakika kısalma görülmektedir (Ohayon ve ark., 2004). Epidemiyolojik çalışmalar, yaşlıların %10-40'ında insomni ve %2-46'sında ise hipersomnolans yakınmasının olduğunu göstermektedir (Ford ve ark., 1979, Clayton ve ark., 1972). İnsomni yakınmasının diğer gruplarda olduğu gibi kadınlarda daha sık olduğu görülmektedir. İnsomni, bakımevi-huzurevi gibi yerlerde kalan yaşlı nüfusta, dış sirkadiyen düzenleyicilerin olması nedeni ile daha az sıklıkla görülmektedir (Henderson ve ark., 1995). Foley ve arkadaşlarının epidemiyolojik çalışmasında en az doksan bin yaşlı değerlendirilmiş, insomni yakınmasının, özellikle kadınlarda daha belirgin olarak, uykuya dalmada ve sürdürmede zorluk, erken uyanma, sık uyanmalar ve gündüz uykululuk ve yorgunluk ile birlikte en az %50'sinde görüldüğü belirtilmiştir (Foley ve ark., 1995). Bu yakınmaların da solunumsal hastalıkların, depresyon, kullanılan ilaçlar ve fiziksel kısıtlılıklar ile ilişkili olduğunu görülmüştür.

Gündüz aşırı uykululuk (GAU), yaşlıların yaklaşık yarısında gözlenmektedir. Genellikle eşlik eden diğer uyku ile ilişkili hastalıklara bağlı ortaya çıkacağı gibi, eşlik eden uyku dışı hastalıklar ve medikasyonlar da neden olarak karşımıza çıkabilmektedir. Sıklıkla bölünmüş gece uykusu, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları (huzursuz bacaklar sendromu/Willis Ekbom Hastalığı [HBS/WEH] ya da periyodik ekstremite hareket bozukluğu [PEHS]) sonucunda GAU yakınması ortaya çıkabilir (Cooke ve ark., 2009). Diğer bir neden ise bozulmuş sirkadiyen ritimdir. Hem içsel (SKÇ) hem de dışsal (sosyal ve beslenme ipuçları) uyarılardaki bozulmalar artmış GAU nedeni olabilir. Uykuyu bozan noktüri, bacak krampları, ağrı gibi semptomlar da GAU ya da insomni yakınması yaratabilir. Noktüri önemli bir neden olabilir ve altta yatan uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun ipucu da olabilir (Asplund ve ark., 2007). İster GAU ister ise insomni, yaşlılarda artmış düşme riskine neden olabilmektedir (Latimer ve ark., 2007; Stone ve ark., 2014). Çok merkezli, toplum temelli bir çalışmada, uzun uyuyan (>10 saat) ve gündüz şekerlemesi yapan yaşlılarda düşme riskinin arttığı gösterilmiştir (Avidan ve ark., 2005). Özellikle demans hastalarında polifazik uyku-uyanıklık paterninin düşme riskini arttırdığı gözlenmiştir. Polifazik uyku-uyanıklık nedeni ile gece dolaşmaları, yaşlıların düşme riskinin artmasına neden olmaktadır (Stone ve ark., 2014). Yine bu grupta, sirkadiyen ritmin bozulması, eşlik eden uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, parasomniler ve düşük ışık varlığı, ajitasyon ve deliryumun daha sık görülmesine neden olmaktadır (Reynolds ve ark., 1989).

Diğer bir uyku ile ilgili yakınma ise horlamadır. Horlama toplumda sık görülmekle birlikte yaşlılıkta erkeklerin %60 ve kadınların ise %40'ında bulunmaktadır (Lugaresi ve ark., 1980). Bu horlama artışı yüksek vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus ve alkol kullanımı ile ilişkilidir. Bu hastalar, yakınmaları olmasa da, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu (USB) açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Uyku süresi ile yaşlıların yaşam süreleri arasında da ilişki bulunmaktadır. İster kısa uykucu olma (<7 saat) ister uzun uykucu olma (>8 saat), artmış mortalite ile ilişkilidir (Ancoli-Israel ve ark., 1989, Krippe ve ark., 1979). Bu risk beş saatten az ve dokuz saatten fazla uyuyanlarda daha belirgindir.

YAŞLILARDA UYKU BOZUKLUKLARININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaşlılarda birçok nedene bağlı olarak uyku ile ilişkili yakınmaları değerlendirmek önemlidir. Karıştırıcı birçok faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, psikiyatrik durum, sosyal ortam gibi faktörler sorgulanmalıdır. Sadece geceye (uykuya) ait değil gündüz (uyanıklık) dönemine ait sorgulamanın yapılması gerekmektedir (Kales ve ark., 1980). Sorgulama sadece hasta ile değil bakım veren için de yapılmalıdır. İlk basamak, tüm diğer uyku hastalıklarında geçerli olan uyku günlüğünün oluşturulmasıdır. Hastanın uyanıklık ve uyku günlüğü mutlaka ve tercihen uzun dönemli değerlendirilmelidir. Uyku günlüğü sadece yakınması olan yaşlı değil bakıcısı tarafından da doldurulmalıdır. Uyku merkezinde polisomnografik değerlendirmeden önce seçilmiş yaşlılarda, aktigrafi gibi poligrafik incelemeler özellikle sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları (SRB), HBS/WEH ve PEHB için faydalı bilgiler verecektir. Uyku merkezinde değerlendirme yapılacak hastalarda, kognitif değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle demans tanılı yaşlılarda uyku merkezinde sorunlar yaşanabilmektedir. Bu hastalar bakıcılarının desteği ile uyku merkezlerine alınabilir.

YAŞLILARDAKİ UYKU BOZUKLUKLARI

Yaşlanma ile uyku hastalıkları prevalansı ve şiddetinde artış görülmektedir. Bu artış, yaşla ilişkili uyku yapısındaki değişimler, eşlik eden tıbbı durumlar, psikiyatrik eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sosyal değişiklikler sonucu olabilmektedir (Wolkove ve ark., 2007). Genel olarak yaşlı nüfusta, insomni, USB, HBS/WEH, PEHB, REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) ve SRB sık ortaya çıkan uyku ile ilişkili hastalıklardır.

İnsomni

İnsomni ve GAU yaşlı nüfusta görülen en sık uyku ile ilişkili bozukluklardır (Prinz ve ark., 1990). Yaşlıların %15-35'inde insomni yakınması bulunmaktadır (Ohayon, 2002). İnsomni özellikle yaşlı kadınlarda daha sık gözlenmektedir (Kales ve ark., 1984). İnsomni, yaşlılarda, eşlik eden depresyon, demans ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olup, mortalite artışına neden olmaktadır (Yokayama ve ark., 2010). Eşlik eden depresyon tedavisinde kullanılan serotonin ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi ilaçların HBS/WEH'i ortaya çıkarabileceği unutulmamalıdır (Rottach ve ark., 2008). İnsomni özellikle kognitif yetersizlik ile ilişkilidir (Blackwell ve ark., 2006). Yaşam kalitesini, fiziksel aktiviteyi kötü olarak etkilemektedir (Roth ve ark. 1999; Dam ve ark., 2008). Kronik insomni ise majör depresyon gelişiminde dramatik artışa neden olmaktadır (Ford ve ark., 1989). Amerikan insomni anket çalışmasında on bin kişi değerlendirilmiştir. Kendi ifadelerine göre değerlendirme yapılıp, yaşlılarda insomni oranlarının gençlerden daha düşük olduğu izlenmiştir (Roth ve ark., 2011). Ohayon, epidemiyolojik çalışmalarda insomni oranlarının sağlıklı yaşlılarda gençler ile benzer oranda olduğunu belirtmiştir (Ohayon, 2002). Yaşlılar, gündüz yakınmalarını daha az yaşıyor olabilirler, gündüz şekerlemeler yaptıklarından pek de şikâyetçi olmuyor olabilirler. Metaanalizlerde, uykuya dalmada zorluk, uzamış uyku latansı beşinci dekattan sonra belirgin hale gelmektedir (Ohayon ve ark.,2004). Genç erişkinlere göre daha sık uyandıkları, sese karşı daha duyarlı oldukları görülmektedir (Dijk ve ark., 2001; Zepelin ve ark., 1984). Bu da yaşlıların "tilki uykusuna" neden olmaktadır. Yaşlılar bozulmuş gece uykusu, artmış uyku yükü ve sirkadiyen ritim bozukluğu nedeni ile gündüz şekerlemeleri yapmaktadırlar. Bu şekerlemeler performans artışı ve gündüz uykululuk yakınmasında azalmayı sağlayacağı gibi gece uykusunu da bozabilmektedir (Monk ve ark., 2001; Campbell ve ark., 2005).

İnsomni tedavisinden önce, nedenlerin ortaya konulması gerekmektedir. Altta yatan HBS/WEH, SRB, PEHB, USB gibi birincil uyku hastalıkları dışında, uykusuzluk yapabilecek ilaçlar, alkol kullanımı, noktürnal kramplar, çeşitli nedenlere bağlı ağrılar, noktüri, tiroid hastalıkları, gastroözofageal reflü gibi nedenlerin de ayırtedilmesi gerekmektedir. Eğer psikiyatrik hastalık varlığı var ise tedavi edilmelidir. Akut insomnilerde, altta yatan USB dışlandıktan sonra kısa etkili hipnotikler kullanılabilir. Benzodiazepinlerden çok benzodiazepin olmayan grup ilaçlar tercih edilebilir (Gottlieb ve ark., 1990; Ancoli-Israel ve ark., 2005). Özellikle uykuya dalamama tipi insomnisi olanlarda çok kısa etkiye sahip olan zolpidem ve zopiklon kullanılabilir. Uykuyu sürdürememe tipi insomnide ise orta etkili olan eszopiklon kullanılabilir. Melatonin ve reseptör agonistleri (ramelteon, tasimelteon, agomelatin) diğer seçeneklerdir. Yaşlılarda dozlar düşük olarak başlanmalıdır; kliniğe ve yan etkiye bağlı doz artırımı yapılmalıdır. Ancak yaşlanma ile hem SKÇ hem de reseptörlerin fonksiyon bozuklukları ilaçların etkinliğini azaltmaktadır (Sateia ve ark., 2008). Kronik insomni tedavisi için ise standart olan bilişsel davranışçı terapidir.

Egzersizler uyku kalitesini iyileştirebilir. Uykudan 5-6 saat önce yapılan egzersizler uyku kalitesinde artışa neden olmaktadır (King ve ark., 1997). Uykudan önce otuz dakikalık hızlı yürüme egzersizi ile derin uykunun arttığı ve noktürinin azaldığını gösterilmiştir (Sugaya ve ark., 2007).

Yaşam şeklinde düzenlenmeler de uyku hastalıkları açısından önemlidir (Vitiello ve ark., 1990). Uyku hijyenine uymak, gece parlak ışığa maruz kalmamak, sosyal aktivitelere zaman ayırmak önemlidir. İnsomni hastalarında gündüz şekerlemelerin önüne geçilmesi faydalı olabilmektedir. Beslenme alışkanlıkları gözden geçirilmelidir (karbonhidrattan zengin beslenme, kafein ve alkol tüketimi). GAU yakınması olan hastalarda parlak ışık tedavisi uygulanabilir. Görmeyi engelleyen katarakt gibi hastalıkların tedavisi de SRB açısından önemlidir.

Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluğu

Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu prevalansı yaşlanma ile artış göstermektedir. Yaşlılık ile birlikte insidans ve prevalansı artan önemli bir hastalık da obstrüktif uyku apne sendromudur. USB prevalansı, genç erişkinlerde %2-4 oranında iken, yaşlılarda %30-60 arasında değişmektedir (Ancoli-Israel ve ark., 1991; Young ve ark., 2002). Yaşlı nüfusta (65-90 yaş), AHI>5 olan grup %81 iken, AHI>30 olanlar ise %24'dür (Roepke ve ark., 2010). Özellikle erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda sıklık yaş ile birlikte artmaktadır (Ancoli-Israel ve ark., 1989). Yaşlılarda obstrüktif uyku apne sendromu prevelansı %5,6-70 arasında değişmektedir (Ancoli-Israel ve ark., 1991; Young ve ark., 2002). Uyku Kalp Sağlığı Çalışmasında ('Sleep Heart Health Study') yaşlanma ile birlikte apne-hipopne indeksi (AHİ) değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir (Young ve ark., 2002). Wisconsin kohortunda da 30-49 yaş ve AHI değeri 15-30/saat arasında olanların oranı erkeklerde %10 ve kadınlarda ise %3 iken, 50-70 yaş arasında bu oran erkeklerde %17 ve kadınlarda ise %9'a çıkmaktadır (Young ve ark., 1993). Bu verilere rağmen yaşlılar gençlere göre daha az obstrüktif uyku apne sendromuna ait semptom ifade etmektedirler (Prinz ve ark., 1990). Yakınması az olan yaşlı grubun, tedavide kullanılan pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) tedavisine uyumunun da az olduğu görülmektedir (Launois ve ark., 2007). Obstrüktif uyku apne sendromu olan yaşlı hastaların yaşam süreleri de kısalmaktadır. Birçok çalışmada, obstrüktif uyku apne sendromu olan yaşlılarda, kardiyo-serebrovasküler hastalıklar ve hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin artmış olduğu gösterilmiştir (He ve ark., 1988; Partinen ve ark., 1988).

Yaşlılardaki obstrüktif uyku apne sendromu da daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi birçok hastalığın (hipertansiyon, kardiyo-serebrovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak ritim bozukluğu) riskini arttırıp mortaliteye

neden olmaktadır (Munoz ve ark., 206, Lavie ve ark., 2007). Özellikle erkeklerde daha belirgin olarak, kalp yetersizliği gelişimi AHİ'nin her 10 birim artması ile %13 artmaktadır (Gottlieb ve ark., 2010). Benzer şekilde, yüksek AHİ ile inme gelişim riski de ilişkili saptanmıştır (Redline ve ark., 2010; Munoz ve ark., 2006). Uyku Kalp Sağlığı Çalışmasının epidemiyolojik verilerine bakıldığında, AHİ>15/saat ise mortalite oranlarında artış gözlenmektedir (Punjabi ve ark., 2009). Özellikle AHI>20/saat olan hastalarda, gündüz aşırı uykululuk yakınması var ise, on yıllık mortalite hızı %70'e çıkmaktadır (Gooneratne ve ark., 2000). PAP tedavisi alan yaşlılarda, beş yıllık ölüm oranı %16 iken, tedavi almayan yaşlılarda bu oran %34 olarak saptanmıştır (Martinez-Garcia ve ark., 2012).

Obstrüktif uyku apne sendromu, özellikle Alzheimer hastalığı gibi kognitf yetersizliği olan yaşlılarda önemlidir. Alzheimer hastalığı olan yaşlılarda obstrüktif uyku apne sendromu prevelansı %63 olarak saptanmıştır (Gehrman ve ark., 2003). Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde yer alan kolinerjik aktivitedeki azalma, üst hava yollarının motor kontrolünü ve talamik kolinerjik yetersizliğe bağlı solunumsal kontrolü bozduğundan bu risk artışı ortaya çıkmaktadır (Gilman ve ark., 2003). Prospektif bir çalışmada, obstrüktif uyku apne sendromuna sahip 298 kadın değerlendirilmiştir. Ortalama yaşları 82 yıl olup, ortalama 4,4 yıl sonunda bu kadınların %85'inde hafif kognitif yetersizliğin demansa dönüştüğü izlenmiştir (Yaffe ve ark., 2011). Hacim ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, obstrüktif uyku apne sendromu olanlarda beyin gri ve ak madde hacimlerinde azalmalar izlenip, kognitif kayıp ile ilişkilendirilmiştir (Canessa ve ark., 2011; Castronova ve ark. 2014). Demans tanısı olan yaşlı obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının PAP tedavisi ile kognitif yıkım hızının azaldığı görülmüştür (Kotterba ve ark.,1998).

Bununla birlikte yaşlı nüfusta, USB'yi tanımak zor olabilmektedir. Yaşlılarda USB'ye ait bulgular gözden kaçabilir. Yaşlıların bakımı ile ilgilenenler mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle yaşlılarda hipertansiyon ve obezite var ise şüphenin artması gerekmektedir. Hele ki GAU ve noktüri de var ise eşlik eden obstrüktif yku apne sendromundan şiddetle şüphelenmek gerekmektedir (Banno ve ark., 2007).

Obstrüktif uyku apne sendromunun standart tedavisi, semptomatik (GAU, yorgunluk, horlama vb) ya da eşlik eden hastalığı (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kardiyak ritim bozukluğu, diyabetes mellitus) olanlarda hafif düzeyde (AHİ=5-15/saat) hastalık varlığında; orta-ağır düzeyde (AHİ>15/saat) olan hastalarda ise eşlik eden semptom ya da hastalığa bakılmaksızın PAP tedavisidir. PAP ile kognisyon, bellek, yönetici fonksiyonlar, uyku kalitesi ve kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelme gözlenmektedir (Weaver ve ark., 2007). Genel olarak PAP tolerasyonu erişkinler ile benzerdir. Seçilmiş hastalarda oral apereyler kullanılabilir (Fleetham ve ark., 2014). Bununla birlikte PAP basınç ihtiyacı genç erişkinlere göre daha düşüktür. PAP endikasyonu olup da PAP cihazını kullanamayan, ciddi kardiyak ritim bozukluğu ve kalp-solunum yetmezliği olan hastalarda ise trakeostomi alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmelidir.

HBS/WEH VE PEHB

Yaşlanmayla birlikte HBS/WEH ve PEHB sıklığı da artmaktadır (Ancoli-Israel ve ark., 1981; Desautels ve ark., 2013). Altmış beş yaş üstü nüfusun %20-30'unda PEHB vardır (Kripke ve ark., 1982). Genç erişkinlerde periyodik ekstremite hareketleri (PEH) indeksinin sıklığı az iken, yaşlanma ile birlikte artmaktadır (Pennestri ve ark., 2006). Otuz-kırk yaşlarında PEH indeksi 2-4/saat iken, 60 yaş üstünde PEH indeksi 22/saat olarak saptanmıştır.

HBS/WEH prevelansı da yaşlanma ile artış göstermektedir (Rothdach ve ark., 2000). HBW/WEH 65 yaş üzerinde %35 oranında belirtilmiştir (Milligan ve ark., 2002). Prevalansı yaş ile artış göstermektedir. Telefon ile nüfus taramasında, 80 yaşında yaklaşık altı kat artış olduğu saptanmıştır (Phillips ve ark., 2000). Özellikle eşlik eden demir eksikliği anemisi ve kullanılan ilaçlar neden olabilir. Yaşlanma ile ortaya çıkan eklem bozuklukları, diyabete bağlı nöropatiler ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. HBS/WEH varlığı, demans tanılı yaşlı hastalarda noktürnal ajitasyonun önemli bir nedenidir (Rose ve ark., 2011). Yaşlı bir bireyde, gece uyanmaları ve gündüz uykululuk yakınması var ise HBS/WEH ve PEHB akla gelmelidir. Diyalize giren yaşlılarda bu oran %11'e çıkmaktadır (Hornyak ve ark., 2004). Tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçlar ve opiyatlara bağlı halüsinasyon ve davranışsal sorunlar ortaya çıkabilir.

Diğer Uyku Bozuklukları

Narkolepsi, sıklıkla genç erişkinlik ve erişkinlik çağında ortaya çıkmasına rağmen hayat boyu süren bir hastalık olduğu için yaşlı hastalarda da gözlenmektedir (Chakravorty ve ark., 2003). Her ne kadar yaş ile birlikte, katapleksi sıklığı azalsa da, narkolepsi tip 1 olan yaşlı hastalarda katapleksi ile yaralanma ve kırık riski artmaktadır.

Yaşlılıkta önemli olan parasomniler, RDB, somnambulizm ve gece terörleri olabilir. Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan parasomniler, yaşlı hastalarda, bozulmuş gece uykusu, kullanılan ilaçlar ya da nörodejenerasyona bağlı ortaya çıkabilir (Cadieux ve ark., 1987). RDB olan yaşlılarda, tanı polisomnografi ile konulmalı ve tetikleyici olabilen uyku ile ilişkili solunum bozukluğu dışlanmalıdır. Bu hastalar, gelişebilecek sinükleinopatiler için takip edilmelidirler (Boeve ve ark., 2007, Schenck ve ark., 2013). RDB'ye eşlik eden uyku ile ilişkili solunum bozukluğu var ise, kötüleşmesine neden olabilecek, tedavide kullanılan klonazepam gibi benzodiazepin grubu ilaçlar açısından dikkatli olunmalıdır. Gece terörleri, yaşlı nüfusta ilaçlar ya da eşlik eden demans ile ilişkili ortaya çıkabilmektedir. Somnambulizm atakları yaşlıların düşmesi ile sonuçlanacağı için tedaviye öncelik verilmelidir.

Noktürnal sık uyanmaların bir nedeni de SRB'ler olabilir (Czeisler ve ark., 1990). Uyku analizlerine bakıldığında, yaşlılarda erken uyanmanın %15-33 oranında görüldüğü izlenmektedir (Mant ve ark., 1988). Yaşlılıkla beraber, ön hipotalamusta, 3. ventrikül komşuluğunda yerleşen SKÇ'de hücresel kayıp ortaya çıkmaktadır (Swaab ve ark., 1985). Noktürnal melatonin salgılanmasında azalma, uyanıklık için dışsal uyarıların da azalması ile birlikte sirkadiyen ritim bozulmaktadır (Cajochen ve ark., 2006). Özellikle erken uyuma ve erken kalkma, yaşlılıkta önemli ve sık karşılaşılan bir sorun olarak görülmektedir. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğu olan yaşlılarda, melatonin ve anologları, yaşam alışkanlıklarının düzenlenmesi, ışık terapisi kullanılabilir.

Eşlik Eden Hastalıklara Bağlı Uyku Bozuklukları

Yaşlanma ile birlikte diğer uyku dışı hastalık riskinde de artış ortaya çıkmaktadır. İskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği gibi durumlarda noktürnal solunum sıkıntıları nedeni ile uyku bölünmeleri olabilmektedir. Yine birçok nedene bağlı ortaya çıkan noktüri de uykuyu bozabilmektedir (Zeitzer ve ark., 2013; Ancoli-Israel ve ark., 2011). Noktüri varlığı kardiyovasküler hastalık ve GAU ile ilişkilidir (Sacomori ve ark., 2014). Diyabet ve bağıntılı olarak otonom nöropati, artrit ve eklem sorunları diğer uykuyu bozan durumlardır (Stepnowsky ve ark., 2008, Rees ve ark., 1981).

Kullanılan ilaçlar, diğer bir uyku bozukluğu nedenidir. Beta blokörleri, antihipertansif ve antidepresan ilaçlar uykuyu bozabilmektedir. Bu ilaçların alım saatleri de uykuyu bozabilmektedir (beta blokörlerin ve antidepresanların gece alınması gibi). Sedatif ilaçlar uyku ile ilişkili solunum bozukluğu riskini arttırabildikleri gibi GAU yakınmasında de neden olabilmektedir. Antidepresanlar hem HBS/WEH ve PEHB'yi hem de RDB'yi tetikleyebilmektedir. Depresyon ve anksiyete bozuklukları da uykuyu bozabilmektedir.

Özellikle depresif yaşlılarda erken uyanma insomnisi intihar açısından uyarıcı olmalıdır. Psikiyatrik hastalıklara eşlik eden insomninin tedavisi, psikiyatrik hastalığın tedavisine katkıda bulunabilir (Chokroverty ve ark., 2015).

Noktürnal konfüzyonlar, yaşlıların diğer bir sorunudur. Gece boyunca ajitasyon, oryantasyon bozukluğu ve gece dolanmaları ile karakterizedir (Grundmann ve ark., 2014). Bu hastalarda altta yatan diğer hastalıklar araştırılmalıdır. Genellikle, yaşlının yer değişimi döneminde ortaya çıkar (evden huzurevine ya da uyku merkezine transfer edildiğinde). Bu gibi durumlarda gece lambası kullanmak faydalı olabilmektedir. Kullanılan hipnotikler bu durumu arttırabilir. Yeni kuşak antipsikotikler (risperidon, olanzapin, ketiyapin) faydalı olabilmektedir (Grundmann ve ark., 2014).

KAYNAKLAR

- *Ancoli-Israel S (1989) Epidemiology of sleep disorders. Clin Geriatr Med 5:347*
- *Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Norgaard JP (2011) The effect of nocturia on sleep. Sleep Med Rev 15(2):91–97*
- *Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep. 1991;14(6):486– 95.*
- *Ancoli-Israel S, Kripke DR, Mason W et al (1981) Sleep apnea and nocturnal myoclonus in a senior population. Sleep 4:349*
- *Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS (2005) Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. Sleep Med 6(2):107–113*
- *Arenas AM, Brennar RP, Reynolds CF III (1986) Temporal slowing in the elderly revisited. Am J EEG Technol 26:105*
- *Asai M, Yoshinobu Y, Kaneko S, et al. Circadian profile of Per gene mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus,and pineal body of aged rats. J Neurosci Res 2001;66:1133–9.*
- *Asplund R (2007) Obesity in elderly people with nocturia: cause or consequence? Can J Urol 14:3424*
- *Avidan AY, Fries BE, James MC et al (2005) Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. J Am Geriatr Soc 53:955*
- *Banno K, Kryger MH (2007) Sleep apnea: clinical investigations in humans. Sleep Med 8(4):400–426*
- *Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Schneider JL, Cauley JA, Hillier TA, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(4):405–10.*
- *Bliwise DL (1993) Sleep in normal aging and dementia: review. Sleep 16:40*
- *Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al (2007) Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 130:2770*
- *Boselli M, Parrino L, Smerieri A, et al. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. Sleep 1998;21(4):351–7.*
- *Cadieux RJ, Woolley D, Kales JD (1987) Sleep disorders in the elderly. In: Berlin RM, Soldatos CR (eds) Psychiatric medicine: sleep disorders in psychiatric practice. Ryandic, Longwood, FL, p 165*
- *Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A (2006) Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. Chronobiol Int 23(1–2):461–474*
- *Campbell SS, Murphy PJ, Stauble TN. Effects of a nap on nighttime sleep and waking function in older subjects. J Am Geriatr Soc. 2005;53(1):48–53.*
- *Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. Am J Resp Crit Care Med 2011;183(10):1419– 26.*
- *Carrier J, Bliwise DL (2003) Sleep and circadian rhythms in normal aging. In: Billiard M (ed) Le Sommeil Normal et Pathologique. Kluwer, Hingham, MA, p 297*
- *Carrier J, Viens I, Poirier G et al (2011) Sleep slow wave changes during the middle years of life. Eur J Neurosci 33:758–766*
- *Carskadon M, Brown E, Dement W (1982) Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. Neurobiol Aging 3:321*
- *Carskadon MA, Dement WC (1985) Sleep loss in elderly volunteers. Sleep 8:207*
- *Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. Sleep 2014;37(9):1465– 75.*
- *Chakravorty SS, Rye DB (2003) Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis andmanagement. DrugsAging 20:361–376*
- *Chokroverty S, Avidan AA (2015) Sleep and its disorders. In: Bradley W et al (eds) Philadelphia, Elsevier*
- *Chokroverty S, Thomas RT (eds) Atlas of sleep medicine, 2nd edn. Elsevier/Saunders, Philadelphia, pp 326–330*
- *Clayton PJ, Halikas JA, Mauria WL (1972) The depression of widowhood. Br J Psychiatry 120:71*
- *Cooke JR, Ancoli-Israel S (2009) Normal and abnormal sleep in the elderly. Sleep disorders (Montagna P, Chokroverty S, vol eds). In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (eds) Handbook of clinical neurology, vol 1. Elsevier, Amsterdam (2011)*
- *Czeisler CA, Dumont M, Richardson GS et al (1990) Disorders of circadian function: clinical consequences and treatment. In: Program and abstracts of NIH consensus development conference on the treatment of sleep disorders of older people. National Institutes of Health, Bethesda, MD, p 95*
- *Dam TT, Ewing S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Redline S, Stone K. Association between sleep and physical function in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study. J Am Geriatr Soc. 2008;56(9):1665–73.*
- *Darchia N, Cambell IG, Feinberg I (2003) Rapid eye movement density in the normal elderly. Sleep 26:973*
- *Desautels A, Michaud M, Lanfranchi A et al (2013) Periodic limb movements in sleep. In: Chokroverty S et al (eds) Sleep and movement disorders. Oxford University Press, New York, pp 650–663*
- *Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. Age-related increase in awakenings: impaired consolidation of nonREM sleep at all circadian phases. Sleep. 2001;24(5):565– 77.*
- *Dillon J, Zheng L, Merriam JC, et al. Transmission of light to the aging human retina: possible implications for age related macular degeneration. Exp Eye Res 2004;79:753–9.*
- *Farajnia S, Deboer T, Rohling JH et al (2014) Aging of the suprachiasmatic clock. Neuroscientist 20:44–55*
- *Feinberg I (1974) Changes in sleep cycle patterns with age. J Psychiatr Res 10:283*
- *Fleetham JA, Almeida FR (2014) Oral appliances and surgical techniques for obstructive sleep apnea syndrome therapy. In:*
- *Foley DJ, Mongan AA, Brown SL et al (1995) Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. Sleep 18:425*
- *Ford DE, Kamerow DB (1979) Epidemiological studies of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention. JAMA 262:1479*
- *Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep apnea and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11(4): 426–33.*
- *Gibbs FA, Gibbs EL (1964) Atlas of electroencephalography, 2nd edn. Addison, Reading, MA, p 3*
- *Gilman S, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA. Neurology 2003;61(1):35–9.*
- *Gooneratne N. Insomnia in the elderly. In: Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab EP, editors. Geriatric secrets. 2nd edition. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2000. p. 44–9.*
- *Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation 2010;122(4):352–60.*
- *Gottlieb GL (1990) Sleep disorders and their management: special considerations in the elderly. Am J Med 88(Suppl 3A):29*

- *Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R (2014) Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. Acta Pharm 64 (4):387–401*
- *He J, Kryger MH, Zorick FJ et al (1988) Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest 94:9*
- *Henderson S, Jorm AF, Scott LR et al (1995) Insomnia in the elderly: its prevalence and correlates in the general population. Med J Aust 162:22*
- *Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. J Psychosom Res 2004;56(5):543–8.*
- *Ibuka N, Kawamura H (1975) Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. Brain Res 96:76*
- *Kales A, Kales JD (1984) Evaluation and treatment of insomnia. Oxford University Press, New York*
- *Kales A, Soldatos CR, Kales JD (1980) Taking a sleep history. Am Fam Physician 22:101*
- *Kales A, Wilson T, Kales J (1967) Measurements of all night sleep in normal elderly persons. J Am Geriatr Soc 15:405*
- *Katz RI, Horowitz GR (1981) The septuagenarian EEG: normative EEG studies in a selected normal ambulatory geriatric population [Abstract]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 51:35*
- *Katz RI, Horowitz GR (1982) Electroencephalogram in the septuagenarian: studies in a normal geriatric population. J Am Geriatr Soc 3:273*
- *Katz RI, Horowitz GR (1983) Sleep-onset frontal rhythmic slowing in a normal geriatric population [Abstract]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 56:27*
- *Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, van den Heuvel C, Rogers N. Urinary 6- sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature. J Pineal Res. 1999;27(4):210–20.*
- *King AC, Oman RF, Brassington JS et al (1997) Moderate intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults: a randomized controlled trial. JAMA 277:32*
- *Kolker DE, Fukuyama H, Huang DS, et al. Aging alters circadian and light-induced expressionof clock genes in golden hamsters. J Biol Rhythms 2003;18:159–69.*
- *Kotterba S, Rasche K, Widdig W, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. J Neurol Sci 1998;159(1):45–50.*
- *Kripke DF, Ancoli-Israel S, Okudaira N (1982) Sleep apnea and nocturnal myoclonus in the elderly. Neurobiol Aging 3:329*
- *Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L et al (1979) Short and long sleep and sleeping pills: is increased mortality associated? Arch Gen Psychiatry 36:103*
- *Latimer HE, Cumming RG, Lewis R et al (2007) Sleep disturbances and falls in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 62:62*
- *Launois SH, Pepin JL, Levy P (2007) Sleep apnea in the elderly: a specific entity? Sleep Med Rev 11:87*
- *Lavie P, Lavie L (2007) Is the severity of sleep apnea associated with ischemic stroke in the elderly? Stroke 38:249*
- *Liberson WT (1945) Functional electroencephalography in mental disorders. Dis Nerv Syst 5:357*
- *Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G et al (1980) Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 3:221*
- *Mander BA, Rao V, Lu B et al (2013) Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in Aging. Nat Neurosci 16:357–364*
- *Mander V, Rao B, Lu JM, Saletin S, Ancoli-Israel WJJ et al (2014) Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. Cereb Cortex 24:3301–3309*
- *Mann K, Roschke J (2004) Influence of age on the interrelation between EEG frequency bands during NREM and REM sleep. Int J Neurosci 114:559*
- *Mant A, Eyland EA (1988) Sleep patterns and problems in elderly general practice attenders: an Australian survey. Community Health Study 12:192*
- *Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(9):909–16.*
- *McDonald RB, Hoban-Higgins TM, Ruhe RC, et al. Alterations in endogenous circadian rhythm of core temperature in senescent Fischer 344 rats. Am J Physiol 1999;276(3 Pt 2): R824–30.*
- *Migueis DP, Lopes MC, Ignacio PSD, Thuler LCS, Araujo-Melo MH, Spruyt K, Lacerda GCB. A systematic review and meta-analysis of the cyclic alternating pattern across the lifespan. Sleep Med. 2021 Sep;85:25-37.*
- *Milligan SA, Chesson AL. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. Drugs Aging. 2002;19(10):741–51.*
- *Monk TH, Buysse DJ, Carrier J, Billy BD, Rose LR. Effects of afternoon "siesta" naps on sleep, alertness, performance, and circadian rhythms in the elderly. Sleep. 2001;24(6):680–7*
- *Morrison JH (2001) Which synapses are affected in aging and what is the nature of their vulnerability? Neurobiol Aging 22:349*
- *Munoz R, Duran-Contolla J, Martinez-Villa E et al (2006) Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke 37:2317*
- *Nakano T, Miyasaka M, Ohtaka T et al (1982) A follow up study of automatic EEG analysis and the mental deterioration in the aged [Abstract]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 54:27*
- *Niedermeyer E (1987) EEG and old age. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds) Electroencephalography. Urban & Schwarzenberg, Baltimore, p 301*
- *Nofzinger EA. What can neuroimaging findings tell us about sleep disorders? Sleep Med 2004;5(Suppl 1):S16– 22.*
- *Obrist WD (1976) Problems of aging. In: Remond A (ed) Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, vol 6A. Elsevier, Amsterdam, p 275*
- *Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep. 2004;27(7):1255– 73.*
- *Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002;6(2):97–111.*
- *Oken BS, Kaye JA (1992) Electrophysiologic function in the healthy, extremely old. Neurology 42:519*
- *Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C (1988) Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients—mortality. Chest 94:1200*
- *Pennestri MH, Whittom S, Adam B et al (2006) PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. Sleep 29:1183–1187*
- *Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med. 2000;160(14):2137–41.*
- *Prinz PN, Vitiello MV, Raskind MA et al (1990) Geriatrics: sleep disorders and aging. N Engl J Med 323:520*
- *Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep apnea and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med 2009;6(8):e1000132.*
- *Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(2):269–77.*
- *Rees PJ, Cochrane GM, Prior JG et al (1981) Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. J R Soc Med 74:192*
- *Reynolds CF III, Hoch CC, Monk TH (1989) Sleep and chronobiologic disturbances in late life. In: Busse EW, Blazer DG (eds) Geriatric psychiatry. American Psychiatric Press, Washington, DC, p 475*
- *Roepke S, Ancoli- Israel S. Sleep disorders in the elderly. Indian J Med Res 2010;131:302– 10.*
- *Rose KM, Beck C, Tsai PF, et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. Sleep 2011;34(6):779–86.*
- *Roth T, Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. Sleep. 1999;22 Suppl 2:S354–8.*

- *Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, second edition criteria: results from the America Insomnia Survey. Biol Psychiatry 2011;69(6): 592–600.*
- *Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J et al (2000) Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly. Neurology 54:1064–1068*
- *Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. J Psychiatr Res 2008;43(1):70– 5.*
- *Sacomori C, Cardoso FL, Louzada FM et al (2014) Excessive daytime sleepiness and nocturia in women. Sleep Med 15:677–680*
- *Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL (2008) Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. Sleep Med Rev 12 (4):319–332*
- *Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B, Hogl B, Gagnon JF, Postuma R et al (2013) Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy–a consensus statement from the international rapid eye movement sleep behavior disorder study group. Sleep Med 14(8):795–806*
- *Skene D, Swaab B. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. Exp Gerontol 2003;38(1– 2):199– 206.*
- *Stepnowsky CJ, Ancoli-Israel S (2008) Sleep and its disorders in seniors. Sleep Med Clin 3:281*
- *Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S et al (2014) Sleep disturbance and risk of falls in older community-dwelling men: the outcomes of sleep disorders in older men (MrOS Sleep) study. J Am Geriatr Soc 62:299–305*
- *Sugaya K, Nishijima S, Owan T et al (2007) Effects of walking exercise on nocturia in the elderly. Biomed Res 28:101*
- *Swaab DF, Fliers E, Partiman TS (1985) The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age, and senile dementia. Brain Res 342:37*
- *Terry RD, Katzman R (2001) Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? Neurobiol Aging 22:347*
- *Torres A, Faoro A, Loewenson R et al (1983) The electroencephalogram of elderly subjects revisited. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 56:391*
- *Tune GS (1969) Sleep and wakefulness in 509 normal human adults. Br J Med Psychol 42:75*
- *van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiol 1991;260(4 Pt 1):E651–61.*
- *van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C, et al.Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. Am J Physiol. 1991;260(4 Pt 1):E651–61.*
- *Weaver TE, Chasens ER(2007) Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. Sleep Med Rev 11:99*
- *Weitzman ED (1983) Sleep and aging. In: Katzman R, Terry RD (eds) The neurology of aging. Philadelphia, Davis, p 167*
- *Weitzman ED, Moline ML, Czeisler CA et al (1982) Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. Neurobiol Aging 3:299*
- *Wisor J, Edgar D, Yesavage J, et al. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a role for cholinergic transmission. Neuroscience 2005;131(2):375– 85.*
- *Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M (2007) Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. CMAJ 176:1299*
- *Wu Y, Zhou J, Heerikhuize JV, Jockers R, Swaab DF. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2007;28(8):1239– 47.*
- *Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep apnea, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. JAMA 2011;306(6): 613–9.*
- *Yokoyama E, Kaneita Y, Saito Y et al (2010) Association between depression and insomnia subtypes: a longitudinal study on the elderly in Japan. Sleep 33(12):1693–1702*
- *Young T, Palta M, Dempsey J et al (1993) Occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328:1230*
- *Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002;162(8):893–900.*
- *Zeitzer JM, Bliwise DL, Hernandez B et al (2013) Nocturia compounds nocturnal wakefulness in older individuals with insomnia. J Clin Sleep Med 9:259–262*
- *Zepelin H, McDonald CS, Zammit GK. Effects of age on auditory awakening thresholds. J Gerontol. 1984;39(3):294–300.*

BÖLÜM 41
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0041

Gebelik ve Uyku

Uzm. Dr. Şule Duman, Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ

Uyku bozuklukları gebelikte sık görülmektedir. Hormonal değişimler, solunum ve kardiyovasküler sistemdeki etkilenmeler, fetüsün hareketleri ve büyüyen rahmin basısı ile oluşan sık idrara çıkma isteği gebelik sırasında uykunun fizyolojisini etkilemektedir. Anne adayları genellikle bacak krampları, fetüs hareketleri, apneler nedeniyle sık uyandıklarını belirtmektedir ve gebelik ilerledikçe bu yakınmalar giderek artmaktadır (%36-76). Gebelik döneminde sık tarif edilen uyku hastalıkları insomni, hipersomnolansın santral bozuklukları, huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH) ve obstrüktif uyku apne sendromudur (OUAS). Uyku bozukluklarının gebelik üzerine kötü sonuçları da bildirilmiştir.

GEBELİKTE UYKUNUN ETKİLENMESİNİN NEDENLERİ

Gebelikte uykunun etkilenmesinin en önemli nedeni gebelikte oluşan hormonal değişikliklerdir. Gebelik boyunca progesteron, östrojen ve büyüme hormonlarında belirgin bir artış olur, ilerleyen süreçte isemelatonin, prolaktin, oksitosin ve kortizol düzeylerinde artış gerçekleşir. Gebeliğin erken dönemlerinde korteks ve hipokampusta serotonin ve norepinefrin konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik bulunmamakla birlikte, gebeliğin sonlarına doğru konsantrasyonları azalır, doğum sonrası dönemde tekrar artar (Smolen ve ark., 1987). Gebelikteki hormonal değişim Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gebelikte uykuyu bozan diğer bir neden anatomik değişikliklerdir. Östrojen etkisi ile üst hava yollarında vasküler konjesyon ile ödem gelişir (Gupta ve Rawat, 2020). Alt solunum yollarında diyaframın yukarı doğru yer değiştirmesi nedeniyle intratorasik hacim azalır ve göğüs kafesine bağlı bağların gevşemesi nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite azalır (Lungeanu-Juravle ve ark., 2016).

Yapılan hayvan çalışmalarında progesteron seviyesinin artmasının hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku süresini azalttığı ve gündüz aşırı uykululuğa neden olduğu gösterilmiştir. Östrojen ise norepinefrin üzerinden REM uyku süresini azaltmaktadır (Lancel ve ark., 1996).

Uyku ilk trimesterde bulantı, kusma ve yorgunluk hissi nedeniyle kalitesizleşir ve evre NREM-1 (N1) uyku süresi artarken, evre NREM-3 (N3) uyku süresi azalır. Üçüncü trimestere doğru total uyku süresi giderek azalır (Lee ve ark., 2000). Üçüncü trimesterde gebelerin sadece %2'sinin uykusunun bölünmediği bildirilmiştir (Hashmi ve ark., 2016). Gece sık uyanmadaki en sık neden gastroözofageal reflü, sırt ağrısı, sık idrara çıkma ve fetüsün hareketleri olarak rapor edilmiştir (Hashmi ve ark., 2016).

Tablo 1. Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler.

Hormon	Kaynak	Gebelikteki değişimi	Etkileri
Progesteron	Plasenta	Gebe olmayanlara göre 10-500 kat artar İlk trimester boyunca giderek artar	GABA artışı ile NREM süresini uzatır Solunum hızını artırır Üst gastrointestinal sistem sfinkterini gevşetir ve mide yanmasına neden olur Kas tonusunu azaltır ve uyku apne riskini artırır
Östrojen	Plasenta	Doğum öncesi en üst düzeye ulaşır	Nazal konjesyon artışına yol açar Prolaktini artırır
ACTH ve kortizol	Plasenta, adrenal ve hipofiz bezi	2. trimesterden doğum sonrasına kadar artar	Adrenaller tarafından salgılanan kortizolün sirkadiyen ritminin yüzeyselleşmesi NREM uyku süresinin azalması
Melatonin	Plasenta, hipofiz bezi	3.trimesterde artar	Uykuyu başlatıp sürdürür
Prolaktin	Ön hipofiz bezi	Gebeliğin sonuna doğru artar	NREM süresinin artışı üzerinde muhtemel olumlu etki
Oksitosin	Hipofiz bezi	Geceleri artar	Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde uyku bozukluğu
Leptin	Plasenta, maternal yağ hücreleri	2. trimesterden sonra artar	Uyku ile çift yönlü ilişki

GABA; Gama Amino Butirik Asit, ACTH; Adrenokortikotropik hormon, NREM; Non-REM.

GEBELİK VE İNSOMNİ

İnsomni üç ay süresince, haftada en az üç kez uykuya dalamama, sürdürememe ve/veya sabah erken uyanma ve beraberinde gündüz belirtilerinin olduğu bir uyku hastalığıdır (Sedov ve ark., 2021).Polisomnografi araştırmalarına göre gebe kadınlarda gebe olmayanlara kıyasla uykuya dalma süresinin daha uzun olduğu, REM uyku süresinin daha kısa olduğu, yüzeysel uyku evrelerinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Wilson ve ark., 2011).

Prevalans ve Risk Faktörleri

Özellikle üçüncü trimesterde, gebe kadınlar arasında gebe olmayanlara göre insomni prevalansı %50-61 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır (Abbott ve ark., 2014). Bir çalısmada 35-38 haftalık gebe kadınların her gece ortalama 3,11 kez uyandığı, ayrıca kadınların çoğunluğunun gebelik sırasında uyku güçlüğü yaşadığı, ancak yalnızca üçte birinin uyku bozukluğu olduğunu kabul ettiği, neredeyse kadınların miada doğru %97'sinin geceleri en az bir kez uyku problemi yaşadığı ve uyandığı bildirilmiştir (Beebe ve Lee, 2007). Ayrıca doğumdan önceki beş günde ve doğum eyleminde yakınmaların giderek kötüleştiği izlenmiştir. Ancak, bu çalışmada hastaneye yatış ve doğumun başlamasına bağlı anksiyete düzeyleri değerlendirilmemiştir ve bu faktörler uykusuzlukta önemli rol oynamaktadır (Signal ve ark., 2007).

Gebelikle birlikte vücut sıcaklığının değişmesi, gece krampları, ağrı sıklığının artması, sık idrara çıkma isteği, nazal konjesyonun artması gibi durumlar uyku kalitesinin etkileyerek uykusuzluk gelişmesine fizyolojik olarak katkıda bulunan nedenler olarak sayılabilir (Mindell ve Jacobson, 2000).

Tanı Yöntemleri

Gebelik sırasında insomni teşhisi, hastadan alınan klinik öyküye dayanır. Bu hastalarda uykusuzluğu taramak için birçok anket vardır. Bunlar arasında Atina Uykusuzluk Ölçeği, Uykusuzluk Şiddet İndeksi ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi sayılabilir. Bununla birlikte kişinin kendi hissettiği uykusuzluk algısı ile nesnel uykusuzluk değerleri aynı olmayabilir. Çoğu zaman ise hastanın uykusuzluk yakınmasına neden olabilen OUAS, uykuda periyodik ekstremite hareketleri (UPEH) ve HBS/WEH gibi diğer eşlikçi hastalıklar da olabilir. Diğer uyku hastalıklarından ayırıcı tanısının yapılabilmesi için klinik olarak iyi sorgulamak ve gerekirse polisomnografi ile tetkik etmek gerekebilir.

Ayırıcı Tanı

Gebelikte insomni ayırıcı tanısında HBS/WEH, anksiyete ve mizaç bozuklukları, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları ve solunum ile ilişkili uyku bozuklukları yer almaktadır. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları uyku zamanlamasında, öznel ve çevresel zamanlama arasında uyumsuzlukla birlikte uyku zamanlamasında kaymayla sonuçlanan bir bozukluktur. Ancak bu koşullarda toplam uyku süreleri normal kalır ve kişinin kendi uyku düzenini takip etmesine izin verilirse uykusuzluk hissi ve ikincil yan etkiler gibi sorunlar olmaz (Sateia, 2014). Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının iki yaygın türü, gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu ve erken uyku-uyanıklık faz bozukluğudur. Gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğunda hastalar gece geç saatlere kadar uyuyamadıkları ve sabah geç saatlere kadar uyumaya devam ettikleri için başlangıçta uykusuzluk veya gündüz aşırı uyku hali ile hekime başvururlar. Erken uyku-uyanıklık faz bozukluğunda ise bunun tersi görülür.

İnsomni ve depresyon karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Gebelik süresince uyku problemlerinin olması doğum sonrası (post-partum) depresyon ile ilişkili bulunmuş, uyku problemlerinin tedavi edilmesinin doğum sonrası depresyon sürecinin kısalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Khazaie ve ark., 2013). Metaanaliz sonuçlarına göre de anksiyete ve depresyon oranının yüksek olduğu 3. trimester ve 20 yaş altı gebeliklerde uykusuzluk oranları yüksek olarak rapor edilmiştir (Sedov ve ark., 2021).

Uykusuzluğun Fetüs Üzerine Etkileri

Kronik uykusuzluk hem anne hem de fetüs için olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (Gupta ve Rawat, 2020).Olumsuz sonuçlar arasında depresyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, uzamış doğum eylemi, sezaryen doğum, erken doğum ve rahim içi büyüme geriliği sayılabilir (Palagini ve ark., 2014). Anne adayları özellikle son trimesterde uykusuzluktan yakınsalar da özellikle ilk trimesterdeki uyku problemleri doğumla ilgili olabilecek problemlerde önemli rol oynamaktadır (Sweet ve ark., 2020). İlk trimesterde progesteron seviyesinin artması sonucunda kas tonusu azalır, obstrüktif uyku apne sendromu görülme sıklığı ve uyku bölünmeleri daha fazladır (Hashmi ve ark., 2016).

Annenin uyku süresi ve fetüsün doğum ağırlığına etkisi açısından birçok çalışma yapılmış olup, sonuçlar farklı farklıdır. Bir çalışmada gebelikte sekiz saatten az uyku süresinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Abeysena ve ark., 2010). Başka bir çalışmada ise uyku süresi ve kalitesinin doğum kilosu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Zafarghandi ve ark., 2012). Bir başka çalışmanın sonucunda ise sekiz saatten az süreli uykunun doğum tartısının 3500 gr üzerinde olmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Owusu ve ark., 2013).

Fetüste leptinin çoğu plasenta ve yağ dokusundan üretilmekte olup bazen plasenta aracılığıyla anneden geçmektedir. Leptin hormonu çoğunlukla uykuda salgılandığından, annenin uykusunun kalitesizleşmesi ve süresinin azalması sempatik sistemi aktive eder; bu da leptin hormonu salınmasını azaltır (Meng ve ark., 2021). Bu durum çocuğun doğum kilosunu, erken çocukluktaki gelişimini ve metabolizmasını önemli ölçüde etkilemektedir (Karakosta ve ark., 2016).

Gebelikte İnsomni Yönetimi

Klinisyenin iyi bir öykü alması, risk faktörlerini belirlemesi, erken tanı sürecinde uykuya başlama, sürdürme ve erken uyanma gibi süreçlerdeki zorlukları sorgulaması çok önemlidir. Gebelikte insomni yönetiminde farmakolojik olmayan ve farmakolojik öneriler aşağıdaki şekilde yapılabilir.

Farmakolojik olmayan öneriler

Uyku hijyeni eğitimi verilmelidir. Yatağı sadece uyku için kullanma, uyku öncesi gevşeme egzersizleri, uzun süre yatakta yatmama seklinde uyku kısıtlaması, uyuyamamaya bağlı ortaya çıkan anksiyeteye yönelik terapiler, düzenli uyku-uyanıklık periyodu oluşturmak gibi davranışçı terapiler önerilebilir.

Farmakolojik Tedaviler

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı için serum ferritin ve folat seviyesinin yükseltilmesi, aşırı kilo artışı ile horlaması tetiklenen gebeler için sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisi, gastroözofageal reflüsü olan bireyler için antiasit tedavi planlanabilir.

Medikal olmayan tedaviler gebelikte uykusuzluk üzerinde etkili bir tedavi oluşturmadıysa antihistaminikler kullanılabilir. Doksilamin gebelik açısından güvenlidir (Slaughter ve ark., 2014). Kısıtlı bilgi olsa da çok çaresiz kalınan durumlarda zolpidemin gebelikte kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Wang ve ark., 2010). Benzodiazepinler gebelikte yüksek risklidir, önerilmez (Koren ve ark., 2014).

GEBELİK VE HİPERSOMNOLANSIN SANTRAL BOZUKLUKLARI

Gebelikte hipersomnolansa yaklaşım gebe olmayanlarla benzerdir . Medikal ve psikiyatrik ayrıntılı öykü, kullanılan ilaçların sorgulanması, sosyal faktörler ve iyi bir fizik muayene hipersomnolansın olası nedenini aydınlatmak için önemlidir (Thorpy ve ark., 2013). Genellikle narkolepsisi olan hastalar, narkolepsisi olmayan gebe kadınlara kıyasla, benzer gebelik sonuçlarına sahiptir. Çok sınırlı sayıda literatür, gebelikte hipersomnolansın tedavi edilmesini önermektedir (Calvo-Ferrandiz ve Peraita-Adrados, 2018). Bununla birlikte narkolepsi tip 1 tanılı gebelerde anemi ve glikoz

metabolizma bozuklukları diğer gebelere oranla daha sıktır. Gebelikte ilk trimesterde ilaç kullanımı teratojenite nedeniyle kısıtlanmalıdır (Thorpy ve ark., 2013). Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında gece uyku kalitesinin arttırılması, kontrollü şekerlemeler veya gereklilik halinde kafein kullanımı önerilebilir (Calvo-Ferrandiz ve Peraita-Adrados, 2018). Farmakolojik olarak verilebilen ilaçlar (modafinil, venlafaksin, duloksetin, amfetamin gibi) gebelikte C kategorisinde yer alıp, bu konuda yeterli çalışma henüz yoktur (Thorpy ve ark., 2013).

GEBELİK VE HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU/WİLLİS-EKBOM HASTALIĞI

Huzursuz bacaklar sendromu/Willis-Ekbom hastalığı olarak bilinen HBS/WEH özellikle gece ve akşam saatlerinde kötüleşen, istirahat halinde bacakları hareket ettirmeye yönelik karşı konulamaz bir dürtü ile karakterize, hareketle azalan dinlenmekle kötüleşen sensorimotor bir bozukluktur. HBS/WEH tanısı koymadan önce, bacak miyaljisi ve pedal ödemi gibi semptomlar ve benzer koşullar ekarte edilmelidir (Allen ve ark., 2014). HBS/WEH uykunun başlatılmasında ve sürdürülmesinde sorun oluşturur. Hastadan dikkatli öykü alınmadığı ve bu tanı düşünülmediği takdirde tanı gecikir, hastalarda gündüz aşırı uykululuk hali ve yorgunluk semptomları başlar. HBS/WEH'e genellikle uykuda periyodik ekstremite hareketleri (UPEH) eşlik eder. Bazen UPEH kısa uyanıklık reaksiyonları ilişkilidir ve bu hastalar kalitesiz uykudan ve gündüz yorgunluğundan şikâyet edebilirler.

Prevalans

Gebelikle ilişkili HBS/WEH prevalansı tüm HBS/WEH hastalarını %5-10'unu oluşturmaktadır (Gupta ve ark., 2012). Gebe kadınlar önceden HBS/WEH tanısı var ise semptomlarındakötüleşme ya da yeni başlangıçlı HBS/WEH gelişimi açısından risk altındadır (Gupta ve ark., 2012). Gebelikten önce HBS/WEH tanısı olan kadınlarda gebelikte yeni tanı alan HBS/WEH hastalarına kıyasla semptomların şiddeti daha yoğun olup, doğum sonrası yakınmalarının devam etmesi daha olasıdır (Gupta ve ark., 2014). HBS/WEH gebeliğin ilerleyen dönemine doğru daha da belirginleşir. En yüksek prevalans üçüncü trimesterdedir (Gupta ve ark., 2012). Bir metaanalizde gebeliğin başında HBS/WEH tanısı %4 iken, ikinci ve üçüncü trimestere doğru bu oran %29 ve %71'e çıkmaktadır (Panvatvanich ve Lolekha, 2019). Türkiye'de 983 gebede yapılan bir çalışmada gebelikte HBS/WEH prevalansı %10,48 olarak bulunmuş, gebelikten altı ay sonra bu oran %2,9'a düşmüştür (Ismailogullari ve ark., 2010).

Patogenez

Demir ve Folik Asit Metabolizması

Gebelik ilerlerken fetüsün artan ihtiyacı ve annedeki toplam kan hacminin artmasına bağlı olarak gebe kadında ferritin ve folik asit seviyeleri normal seviyenin altına düşmeye başlar (Walters ve ark., 2014). Demir dopamin sentezi için çok önemli bir kofaktör olduğu için eksikliği HBS/WEH gelişimi için zemin hazırlar (Allen, 2004). Folat ise tetrahidrobiopterin yenilenmesindeki etki mekanizması aracılığıyla dopamin yolağını etkilemektedir. Hem folik asitin hem de demir metabolizmasının tam olarak hangi mekanizmalarla HBS/WEH'e yol açtığı bilinmese de doğum ile birlikte serum folat ve ferritin düzeylerinin normal sınırlara dönmesiyle semptomların kaybolduğu gösterilmiştir (Fenton ve ark., 1977). Bu nedenle gebelikte demir ve folik asit takviyesi verilmesi ve normal aralıklarda tutulması önemlidir (Garbazza ve Manconi, 2018).

Hormonal Değişiklikler

Üçüncü trimesterde östradiol, progesteron ve prolaktin hormonlarının tepe yapması HBS/WEH gelişiminde etkili olabilecek endokrin değişikliklerdir. Yapılan bir çalışmada HBS/WEH'i olmayan gebe kadınlara göre HBS/WEH'i olan gebe kadınlarda östradiol seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (Dzaja ve ark., 2009). Gebe olmayan kadınlar arasında yapılan başka bir çalışmada ise östrojen replasman tedavisi alanlarda almayanlara göre HBS/WEH oranı daha yüksek saptanmıştır (Budhiraja ve ark., 2012).

Genetik Faktörler

HBS/WEH tanılı gebe kadınlarda en sık görülenform idiopatik form olup, ailesel HBS/WEH en sık görülen ikinci formdur (Balendran ve ark., 2011).

Klinik

HBS/WEH'li hastalar genellikle uykuyu başlatma ve sürdürmede güçlük ve gündüz aşırı yorgunluk şikâyetleriyle başvururlar. Hastaların çoğu HBS/WEH'e ait semptomları ayrıntılı sorgulamadıkça söylemez, bu da tanının gecikmesine neden olmaktadır (Gupta ve ark., 2012). Ayrıca hastalar özellikle ağrıdan yakındıkları için ağrıya neden olabilen birçok hastalıkla karıştırılabilir (Gupta ve ark., 2014). Semptomlar da kültürel ve cinsiyete göre değişken özellik gösterebilir. Semptomların istirahatle düzeldiği miyalji ve artraljinin aksine HBS/WEH semptomlarını dinlenmek ve hareketsiz kalmak kötüleştirir (Sateia, 2014).

Tanı

HBS/WEH tanısı klinik sorgulama ile konulur. Hening Telefon Tanı Görüşmesi, Cambridge-Hopkins anketi ve HBS/WEH şiddet skalası HBS/WEH tanısı ve şiddet değerlendirmesi için kullanılabilir. HBS/WEH tanı anketlerinin dezavantajı HBS/WEH yakınmalarını taklit edebilen durumları net olarak dışlamamasıdır (Walters ve ark., 2014).

Ayırıcı Tanı

HBS/WEH taklitçilerinden ayırt edilmelidir. Bunların başında pozisyonel rahatsızlık ve alışılmış ayak vurma vardır. Pozisyonel rahatsızlık hissinde ayakları hareket ettirme dürtüsü yoktur, daha çok bacağın bulunduğu konumdan farklı bir konuma alınması ile yakınma son bulur (Sateia, 2014). Alışılmış ayak vurmada ise daha çok anksiyöz karakterde kişilerin endişeli olduklarında ayaklarını ritmik yere vurma alışkanlıkları mevcuttur. Bu kişilerde HBS/WEH'li hastalarda olduğu gibi diürnal ritim yani akşamları kötüleşme yoktur. Diğer bir ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli hastalık olan bacak kramplarında bacaklarda ağrılı kasılmalar olur. HBS/WEH'den farklı olarak, bu hastalarda hareket etme dürtüsü ve akşamları kötüleşme bildirilmemiştir. Artralji ve miyaljide ise eklem ve kaslar ile sınırlı yakınmalar mevcuttur (Sateia, 2014).

Kötü Sonuçları

HBS/WEH'in Gebelik Üzerine Etkileri

Normal sağlıklı gebelere göre HBS/WEH'i olan gebelerde insomni oranı daha yüksektir (Manconi ve ark., 2004).Bazı çalışmalardaHBS/WEH eklampsi-preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken doğum ile ilişkili bulunmuştur (Ramirez ve ark., 2013). HBS/WEH şiddeti, hipertansiyon ve gestasyonel diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Innes ve ark., 2015). HBS/WEH ayrıca mizaç bozukluklarını kötüleştirerek veya başlatarak gebelik stresi ve anksiyetesine katkıda bulunmaktadır (Kondori ve ark., 2020).

HBS/WEH'in fetüs üzerine etkileri tartışmalıdır. Bir çalışmada fetüs üzerinde herhangi bir olumsuz etki rapor edilmese de, her gün olan HBS/WEH varlığı erkendoğum riskinin artması ve daha düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (Oyieng'o ve ark., 2016). Ayrıca HBS/WEH ve UPEH sempatik aktivasyona yol açarak birçok kardiyovasküler etkide de bulunmaktadır.

Gebelikte HBS/WEH Yönetimi

HBS/WEH tanısını koymadan önce şu üç durum sorgulanmalıdır: 1) HBS/WEH'i tetikleyebilecek antidepresan-nöroleptik veya antiemetik ilaçların kullanımı, 2) Obstrüktif uyku apne sendromu ve insomni gibi diğer uyku bozukluklarının varlığı, 3) Multipl skleroz, spinal lezyonlar, nöropati- radikülopati, diyabetes mellitus, dirençli demir eksikliği anemisi gibi durumların varlığı (Garbazza ve Manconi, 2018).

HBS/WEH'e ait yakınmaların ciddiyetine karar verebilmek amaçlı Huzursuz Bacaklar Sendromu Şiddet Skalası kullanılabilir.- Bu skala 10 sorudan oluşmakta olup, 0 ile 40 arası değerde skorlanır; 10-20 puan arası sonuç hafif, 20-30 puan arası orta, 30 puan ve üstü ise şiddetli HBS/WEH olarak yorumlanır (Walters ve ark., 2003).

Tedavi seçenekleri farmakolojik olmayan ve farmakolojik olarak iki gruba ayrılır.

Farmakolojik Olmayan Tedavi Seçenekleri

Uyku hijyen kurallarına uymak, orta düzeyde fiziksel egzersiz yapmak, yatmadan önce bacak masajı yapılması, yoga ve yüzme gibi sporlar önerilebilir. Alkol ve tütün kullanımı direkt HBS/WEH ile ilişkili bulunmasa da uyku kalitesini etkilemesi nedeniyle önerilmez (Garbazza ve Manconi, 2018).

Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Serum demir seviyesinin 50-75 mg/L seviyesinde tutulması önerilir (Garcia-Borreguero ve ark., 2012). İntravenöz demir kullanımı dirençli HBS/WEH olgularında ve oral tedaviye rağmen serum ferritin seviyesi 30 mg/L altında olan olgularda tavsiye edilir (Dodel ve ark., 2010). Folik asit desteği zaten nöral tüp defektinin önlenmesi amaçlı verilmektedir ve normal sınırın altındaysa devamı önerilir. Diğer farmakolojik tedaviler fetüs için ciddi teratojenik etki oluşturduğu için orta ve şiddetli düzeyde olan olgularda önerilebilir (Garbazza ve Manconi, 2018). Dopamin agonistleri HBS/WEH tedavisinde birinci basamak ilaçlardır. HBS/WEH dışında juvenil parkinsonizm ve Segawa sendromlu hastalarda levodopa gebelikte kullanılmış ve fetüse ait bir yan etki bildirilmemiştir (Watanabe ve ark., 2009). Gabapentin, klonozepam ve opioidlerin gebelikte kullanımı hakkında olgu bildirimi dışında çalışma yoktur.

GEBELİK VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uykuda üst hava yollarının daralması, beraberinde oksijen satürasyonlarında düşüklük, kalitesiz uyku, gündüz yorgunluk ve uyku halinin eşlik ettiği, pek çok kardiyovasküler ve metabolik kötü sonuçları olan önemli uyku hastalıklarından biridir (Dave ve ark., 2019).

Gebelikte ortaya çıkan OUAS semptomları için tam mekanizma belli olmasa da bazı teoriler öne sürülmektedir. Gebe ve gebe olmayan kadınların üst hava yolu kıyaslandığında üçüncü trimesterde üst hava yolunun gebe kadınlarda önemli ölçüde daraldığı görülmüştür. Ayrıca bu duruma nazal konjesyonun artışı, kilo alımı ve abdomendeki büyüme de katkıda bulunmaktadır (Izci ve ark., 2006).

Gebelikle artan progesteron solunum üzerine santral kemoreseptör gibi davranarak solunum çabası artırır ve üst solunum yolunda negatif inspiratuar basınç oluşmasına neden olur. Bu durum uyku esnasında üst hava yolunda kollaps gelişmesine katkıda bulunur (Jensen ve ark., 2008).

Prevalans ve Risk Faktörleri

Berlin anketinin bir tarama aracı olarak kullanıldığı bir çalışmada, ikinci trimesterdeki gebe kadınların %10'unun OUAS için yüksek risk altında olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada üçüncü trimesterde preeklampsili kadınların %100'ünde polisomnografi ile OUAS saptanırken, gebeliğini normal fizyolojide sürdüren kadınların %90'ında OUAS saptanmıştır (Keshavarzi ve ark., 2018). Bu çalışmalar obstrüktif uyku apne sendromunun gebeliğin ilerleyen döneminde yaygın olduğunu göstermektedir.

Klinik

OUAS'da hastalarda görülen en temel yakınmalar horlama, gece uykuda nefesin durması, boğulma hissi ile uyanma, noktürnal poliüri, zayıf uyku kalitesi, gündüz artmış uyku hali, yorgunluktur (Sateia, 2014). Gebelik sırasında OUAS'ın en yaygın semptomu iseyorgunluk ve gündüz uykululuğunu içerirken, diğer klasik semptomlar daha az görülür (Ayyar ve ark., 2018).Özellikle gebe kadınlarda geceleri uykuyu etkileyen nefes darlığı şikâyetleri, klinisyeni horlama ve tanıklı apne öyküsü sormaya sevk etmelidir (Bourjeily ve ark., 2012).

Tanı

Tanı için polisomnografi kullanılır. Yorgunluk, tüm gün süren uyku hali, uykuda tanıklı nefes kesilmesi, horlama gibi klinik semptom varlığında, bir saat içinde en az beş kez çoğunluğu tıkayıcı tipte anormal solunum olayları varlığında (apne hipopne indeksi, AHİ ≥5/saat) OUAS tanısı konulur. Klinik özelliklerin yokluğunda tanı içinAHİ'nin ≥15/sa olması gereklidir (Sateia, 2014).

Berlin ve STOP-BANG anketleri birinci trimesterde OUAS saptanması açısından yetersiz bulunsa da, ikinci ve üçüncü trimesterlerde öngörücü değeri vardır (Tantrakul ve ark., 2015).

Gebelikte tarama yöntemi olarak anketlerle OUAS'ın sorgulanması doğabilecek komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi açısından çok değerlidir.

Gebelik ve Bebekler Üzerine Etkileri

Gebelikte OUAS gestasyonel diyabetes mellitus, hipertansiyon, preterm doğum ve düşük doğum tartısı ile ilişkili bulunmuştur (Jelic ve ark., 2010). Ayrıca artmış üst solunum yolu direncinin negatif intratorasik basınç oluşturarak kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açtığı da gösterilmiştir (Louis ve ark., 2010). Başka bir çalışmada da uyku ile ilişkili solunum rahatsızlığı olan gebelerde olmayanlara göre preterm doğum, rahim içi gelişme geriliği, düşük doğum tartısı ve 1. dakikada 7'nin altındaki Apgar skoru riski daha yüksek bulunmuştur (Ding ve ark., 2014).

Ayırıcı Tanı

Sık karışan durumlardan biri uyku ile ilişkili laringospazmdır. Bu durum gastroözofageal reflüye ya da OUAS'a bağlı olabilir. Artan progesteron seviyesi üst gastrointestinal sfinkteri gevşetir ve rahmin büyümesiyle artan intraabdominal basınç ile birleştiğinde, reflü ihtimali artar (Sateia, 2014). Bu hastalar sıklıkla geceleri boğulma şikâyeti ve ardından gelen takipne hissi ile uyanırlar. Polisomnografiye ilaveten indirekt-direkt laringoskopi ile ayrım yapılabilir. Ayrıca noktürnal panik atak ve noktürnal astım ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Gebelikte OUAS Yönetimi

Gebelik sırasında OUAS yönetimine ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Normal zamanlarda hafif düzeyde OUAS için önerilen kilo verilmesi ve pozisyon tedavisi, gebeliğe bağlı OUAS'da uygulanamayabilir (Bourjeily, 2009). Diyet yönetimi ve kilo vermenin gelişmekte olan fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

OUAS'ın olumsuz sonuçlarının çoğuna tekrarlayan hipoksemi aracılık ettiği gerçeği göz önüne alındığında, tedavinin amacı kandaki oksijen satürasyonunu normalleştirmektir (Garcia-Borreguero ve ark., 2012). Gebelikte CPAP tedavisi güvenli olup,

en yaygın yan etkisi ağız kuruluğu, rinittir. Uygulanan pozitif introtorasik basıncın kardiyak debi üzerinde negatif bir yan etkisi olmadığı preeklampsisi olan gebeler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Edwards ve ark., 2000). Ayrıca CPAP tedavisinin preeklampsisi olan gebelerde kardiyak ardyükü düzeltirken tansiyonu düzenlediği de gösterilmiştir. Erken tedaviye başlamanın preterm doğumu ve spontane düşüğü önlediği bildirilmiştir (Abdullah ve ark., 2016). Ancak gebelik boyunca fizyolojik değişiklikler devam ettiği için belirli bir süre sonra CPAP basıncının yeniden ayarlanması gerekebilir (Bourjeily, 2009). Gebenin yatış pozisyonu aorto-kaval kompresyon açısından çok önemlidir. Sırt üstü pozisyonda uyumak genel nüfusta olduğu gibi OUAS bulgularını kötüleştirebilir. Yan pozisyon ve başın yükseltilmesi önerilir (Zaremba ve ark., 2015).

KAYNAKLAR

- *Abbott SM, Attarian H, Zee PC. Sleep disorders in perinatal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28(1): 159-168.*
- *Abdullah HR, Nagappa M, Siddiqui N, Chung F. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea during pregnancy. Curr Opin Anaesthesiol 2016; 29(3): 317-324.*
- *Abeysena C, Jayawardana P, Seneviratne Rde A. Effect of psychosocial stress and physical activity on low birthweight: a cohort study. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36(2): 296-303.*
- *Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). Sleep Med 2004; 5(4): 385-391.*
- *Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014; 15(8): 860-873.*
- *Ayyar L, Shaib F, Guntupalli K. Sleep-Disordered Breathing in Pregnancy. Sleep Med Clin 2018; 13(3): 349-357.*
- *Balendran J, Champion D, Jaaniste T, Welsh A. A common sleep disorder in pregnancy: restless legs syndrome and its predictors. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51(3): 262-264.*
- *Beebe KR, Lee KA. Sleep disturbance in late pregnancy and early labor. J Perinat Neonatal Nurs 2007; 21(2): 103-108.*
- *Bourjeily G. Sleep disorders in pregnancy. Obstet Med 2009; 2(3): 100-106.*
- *Bourjeily G, Barbara N, Larson L, He M. Clinical manifestations of obstructive sleep apnoea in pregnancy: more than snoring and witnessed apnoeas. J Obstet Gynaecol 2012; 32(5): 434-438.*
- *Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. J Clin Sleep Med 2012; 8(2): 119-124.*
- *Calvo-Ferrandiz E, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and pregnancy: a case-control study. J Sleep Res 2018; 27(2): 268-272.*
- *Dave F, Cole S, Rees M. Obstructive sleep apnoea in multiple pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2019; 59(3): 341-345.*
- *Ding XX, Wu YL, Xu SJ, Zhang SF, Jia XM, Zhu RP, et al. A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes. Sleep Breath 2014; 18(4): 703-713.*
- *Dodel R, Happe S, Peglau I, Mayer G, Wasem J, Reese JP, et al. Health economic burden of patients with restless legs syndrome in a German ambulatory setting. Pharmacoeconomics 2010; 28(5): 381-393.*
- *Dzaja A, Wehrle R, Lancel M, Pollmächer T. Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy. Sleep 2009; 32(2): 169-174.*
- *Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen T, Kesby GJ, Sullivan CE. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1): 252-257.*
- *Fenton V, Cavill I, Fisher J. Iron stores in pregnancy. Br J Haematol 1977; 37(1): 145-149.*
- *Garbazza C, Manconi M. Management Strategies for Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease During Pregnancy. Sleep Med Clin 2018; 13(3): 335-348.*
- *Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. Eur J Neurol 2012; 19(11): 1385-1396.*
- *Gupta R, Ahmad S, Dhar M, Goel D, Lahan V. Clinical presentation of restless legs syndrome: Does the gender matter? Sleep and Biological Rhythms 2014; 12(3): 180-186.*
- *Gupta R, Lahan V, Goel D. Restless Legs Syndrome: a common disorder, but rarely diagnosed and barely treated--an Indian experience. Sleep Med 2012; 13(7): 838-841.*
- *Gupta R, Rawat VS. Sleep and sleep disorders in pregnancy. Handb Clin Neurol 2020; 172: 169-186.*
- *Hashmi AM, Bhatia SK, Bhatia SK, Khawaja IS. Insomnia during pregnancy: Diagnosis and Rational Interventions. Pak J Med Sci 2016; 32(4): 1030-1037.*
- *Innes KE, Kandati S, Flack KL, Agarwal P, Selfe TK. The Association of Restless Legs Syndrome to History of Gestational Diabetes in an Appalachian Primary Care Population. J Clin Sleep Med 2015; 11(10): 1121-1130.*
- *Ismailogullari S, Ozturk A, Mazicioglu MM, et al. Restless legs syndrome and pregnancy in Kayseri, Turkey: A hospital based survey. Sleep Biol. Rhythms 2010;8:137–143.*
- *Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. Eur Respir J 2006; 27(2): 321-327.*
- *Jahani Kondori M, Kolla BP, Moore KM, Mansukhani MP. Management of Restless Legs Syndrome in Pregnancy and Lactation. J Prim Care Community Health 2020; 11: 2150132720905950.*
- *Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. Circulation 2010; 121(8): 1014-1021.*
- *Jensen D, Duffin J, Lam YM, Webb KA, Simpson JA, Davies GA, et al. Physiological mechanisms of hyperventilation during human pregnancy. Respir Physiol Neurobiol 2008; 161(1): 76-86.*
- *Karakosta P, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Sarri K, Vassilaki M, Venihaki M, et al. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. Metabolism 2016; 65(6): 874-882.*
- *Keshavarzi F, Mehdizadeh S, Khazaie H, Ghadami MR. Objective assessment of obstructive sleep apnea in normal pregnant and preeclamptic women. Hypertens Pregnancy 2018; 37(3): 154-159.*
- *Khazaie H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. Psychiatry Res 2013; 210(3): 901-905.*
- *Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. Bias against the null hypothesis: scaring pregnant women about drugs in pregnancy. Can Fam Physician 2014; 60(5): 441-442.*
- *Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R. Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABAA receptor modulators. Am J Physiol 1996; 271(4 Pt 1): E763-772.*
- *Lee KA, Zaffke ME, McEnany G. Parity and sleep patterns during and after pregnancy. Obstet Gynecol 2000; 95(1): 14-18.*
- *Louis JM, Auckley D, Sokol RJ, Mercer BM. Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2010; 202(3): 261.e261-265.*
- *Lungeanu-Juravle L, Patrascu N, Deleanu OC, Cinteza M. The Role of Obstructive Sleep Apnea in Developing Gestational Hypertension and Preeclampsia. Maedica (Bucur) 2016; 11(4): 330-333.*
- *Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, et al. Restless legs syndrome and pregnancy. Neurology 2004;63(6): 1065-1069.*
- *Meng M, Jiang Y, Zhu L, Wang G, Lin Q, Sun W, et al. Effect of maternal sleep in late pregnancy on leptin and lipid levels in umbilical cord blood. Sleep Med 2021; 77: 376-383.*

- *Mindell JA, Jacobson BJ. Sleep disturbances during pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2000; 29(6): 590-597.*
- *Owusu JT, Anderson FJ, Coleman J, Oppong S, Seffah JD, Aikins A, et al. Association of maternal sleep practices with pre-eclampsia, low birth weight, and stillbirth among Ghanaian women. Int J Gynaecol Obstet 2013; 121(3): 261-265.*
- *Oyieng'o DO, Kirwa K, Tong I, Martin S, Antonio Rojas-Suarez J, Bourjeily G. Restless Legs Symptoms and Pregnancy and Neonatal Outcomes. Clin Ther 2016; 38(2): 256-264.*
- *Palagini L, Gemignani A, Banti S, Manconi M, Mauri M, Riemann D. Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: impact on pregnancy outcome. Sleep Med 2014; 15(8): 853-859.*
- *Panvatvanich S, Lolekha P. Restless Legs Syndrome in Pregnant Thai Women: Prevalence, Predictive Factors, and Natural Course. J Clin Neurol 2019; 15(1): 97-101.*
- *Ramirez JO, Cabrera SA, Hidalgo H, Cabrera SG, Linnebank M, Bassetti CL, et al. Is preeclampsia associated with restless legs syndrome? Sleep Med 2013; 14(9): 894-896.*
- *Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014; 146(5): 1387-1394.*
- *Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia symptoms during pregnancy: A meta-analysis. J Sleep Res 2021; 30(1): e13207.*
- *Signal TL, Gander PH, Sangalli MR, Travier N, Firestone RT, Tuohy JF. Sleep duration and quality in healthy nulliparous and multiparous women across pregnancy and post-partum. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47(1): 16-22.*
- *Slaughter SR, Hearns-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. N Engl J Med 2014; 370(12): 1081-1083.*
- *Smolen A, Smolen TN, van de Kamp JL. Alterations in brain catecholamines during pregnancy. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26(3): 613-618.*
- *Sweet L, Arjyal S, Kuller JA, Dotters-Katz S. A Review of Sleep Architecture and Sleep Changes During Pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2020; 75(4): 253-262.*
- *Tantrakul V, Sirijanchune P, Panburana P, Pengjam J, Suwansathit W, Boonsarngsuk V, et al. Screening of obstructive sleep apnea during pregnancy: differences in predictive values of questionnaires across trimesters. J Clin Sleep Med 2015; 11(2): 157-163.*
- *Thorpy M, Zhao CG, Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy. Sleep Med 2013; 14(4): 367-376.*
- *Walters AS, Frauscher B, Allen R, Benes H, Chaudhuri KR, Garcia-Borreguero D, et al. Review of diagnostic instruments for the restless legs syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED): critique and recommendations. J Clin Sleep Med 2014; 10(12): 1343-1349.*
- *Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003; 4(2): 121-132.*
- *Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2010; 88(3): 369-374.*
- *Watanabe T, Matsubara S, Baba Y, Tanaka H, Suzuki T, Suzuki M. Successful management of pregnancy in a patient with Segawa disease: case report and literature review. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35(3): 562-564.*
- *Wilson DL, Barnes M, Ellett L, Permezel M, Jackson M, Crowe SF. Decreased sleep efficiency, increased wake after sleep onset and increased cortical arousals in late pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51(1): 38-46.*
- *Zafarghandi N, Hadavand S, Davati A, Mohseni SM, Kimiaiimoghadam F, Torkestani F. The effects of sleep quality and duration in late pregnancy on labor and fetal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25(5): 535-537.*
- *Zaremba S, Mueller N, Heisig AM, Shin CH, Jung S, Leffert LR, et al. Elevated upper body position improves pregnancy-related OSA without impairing sleep quality or sleep architecture early after delivery. Chest 2015; 148(4): 936-944.*

BÖLÜM 42
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0042

Dâhili Hastalıklarda Uyku ve Bozuklukları

Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB); uykuda tekrarlayan üst solunum yolu kollapsı, uyku bölünmeleri, hipoksemi, hiperkapni, belirgin intratorasik basınç değişikliği ile beraber sempatik aktivitenin artışı ile giden, toplumda sık rastlanan ve sıklığı artış gösteren uyku ile ilişkili hastalık grubudur. Uyku sırasında solunum sistemi adına yaşanan tüm bu olumsuzluklar, altta yatan başka bir hastalık olsun veya olmasın, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Örneğin, USB grubunda en sık rastlanan obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından riskler bulunmaktadır. OUAS'a sıklıkla hipertansiyon başta olmak üzere, miyokart enfarktüsü, kardiyak aritmiler, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, inme ve nöropsikiyatrik hastalıklardan sıklıkla depresyon eşlik etmektedir (Dursunoglu, 2009; Dursunoglu, 2018; Dursunoglu ve ark., 2005; Dursunoglu ve ark., 2007). Tekrarlayan obstrüktif apneler ve sık uyku bölünmeleri, OUAS'ın kardiyovasküler (KV) ve metabolik bozukluklara neden olan temel olaylarıdır. İleri yaşlarda diğer sistemlere ait özellikle KV, beyin damar hastalıkları, pulmoner hastalıkların da görülme olasığının arttığı düşünüldüğünde OUAS ile birliktelik ve birbirilerinin sonuçlarını daha da ağırlaştırmaları kaçınılmazdır. OUAS hastalarının erken saptanması, ciddi morbidite ve mortalite gelişimini önleyebileceği için, temel bir halk sağlığı önceliği olmalıdır.

USB ve OUAS'daki KV hastalıklar bir sonraki bölümde anlatılacaktır. Bu bölümde diğer sık rastlanan dâhili sorunlara değinilecektir.

OUAS VE OBEZİTE

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonu atakları ile karakterize, uyku ile ilişkili bir solunum bozukluğudur (Darien, 2014). Tedavi edilmeyen OUAS, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, inme ve tip 2 diyabet gibi çok sayıda sağlık komplikasyonu riskini arttıran potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır (Punjabi, 2008; Peker, 2017). Tedavi edilmeyen OUAS, tüm nedenlere bağlı ve KV mortalite riskinde artış ile ilişkilidir ve bu risk etkili tedavi ile azaltılabilir (Peker, 2017; Young, 2008).

Obezite, artan morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan önemli bir sağlık yüküdür. Dünya Sağlık Örgütü 600 milyondan fazla insanın vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m2 üzerinde olduğunu öne sürmektedir (WHO, 2016). Özellikle santral olmak üzere obezite, OUAS'ı olmayan obezlere göre OUAS'lı hastalarda çok yaygındır (Phillips ve ark., 1999). Fazla kilo OUAS için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir ve VKİ'nin 29 kg/m2 üzerinde olması, OUAS riskini 10 kat arttırmaktadır (Wolk ve ark., 2003; Young, 2004; Young, 2005). OUAS'lı her üç hastadan en az ikisinin obez olduğu tahmin edilmektedir.

Orta yaşlı OUAS'lı erkek hastaların 2/3'ünün obez olduğu bunların da çoğunun santral obezite özelliği gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle santral obezite hem üst solunum yolu (ÜSY) açıklığını daraltarak, hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Genel olarak OUAS'lı obez hastalar, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir. Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dilin arkaya kaçmasına ve ÜSY tıkanmasına yol açarak obstrüktif uyku apne sendromunun şiddetini arttırabilir. Özellikle abdominal olmak üzere, obezite varlığında OUAS'nın dört kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kopelman, 1992). Kalın ve kısa boyunlu kişilerde OUAS daha sık izlenmektedir. Obezite varlığında farengeal duvar çevresinde ve lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimi sonucu boyun çapı da artmaktadır ve erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üzeri (artmış) boyun çapı, OUAS için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Kauffmann ve ark., 1989). TEKHARF çalışmasında, izlenen 1912 erkek ve kadında, horlama ve apne ile birlikte ilişkili diğer OUAS semptomlarının varlığında, boyun çevresinin (36,7±3,5 cm), yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, OUAS ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve bel çevresindeki artışın bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiş ve kadınlarda olmasa da, Türk erkeklerinde OUAS'ı öngörmede boyun çevresi, bel çevresinden daha değerli bulunmuştur (Onat ve ark., 2009). Obezitenin hipoksemiyi tetiklediği, akciğer hacimlerini etkilediği ve ÜSY kollapsını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Obezite ve OUAS arasındaki ilişki çift yönlü görünmektedir; obezitenin kendisi OUAS riskini arttırır, ancak diğer yandan OUAS, bireyi kilo almaya yatkın hale getirebilir (Pillar ve ark., 2008). OUAS hastalarında uyku fragmantasyonu leptin düzeylerinde azalma ve ghrelin düzeylerinde artış ve dolayısıyla açlık ve iştah artışı ile ilişkilidir (Spiegel ve ark., 2004). Kilo kaybı ile OUAS'ı iyileştirmenin, daha fazla kilo alarak OUAS'ı geliştirmek veya daha da kötüleştirmekten daha zor olduğu bildirilmiştir (Newman ve ark., 2005).

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisinin, orta ile şiddetli OUAS'ı olan diyabetik olmayan hastalarda VKİ'de önemli değişiklikler olmaksızın insülin direncini önemli ölçüde iyileştirdiği; başlangıçtaki açlık kan şekeri ile karşılaştırıldığında, CPAP ile glisemik kontrolde anlamlı bir değişiklik olmadığı meta-analizlerde gösterilmiştir (Yang ve ark., 2013). Fazla kilolu hastaların tedavisinin temel taşı, yaşam tarzı değişiklikleri (sağlıklı beslenme alışkanlıkları, gerekirse gıda davranış tedavisi ve yeterli fiziksel aktivite) ile kilo verilmesi olmalı ve bu, tüm OUAS hastaları için birinci basamak tedavisi olarak amaçlanmalıdır. Gerekirse, dikkatli seçilmiş morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi de bir seçenek olabilir. Bu bulgu, önleme programları aracılığıyla halka genel bilgi sağlayarak veya aşırı kilolu bireylerde, durumlarının erken kontrolüne ve obezitelerinin daha aktif tedavisine onları taahhüt ederek normal vücut ağırlığını korumanın önemini açıkça vurgulamaktadır (Uusitupa ve ark., 2011).

Yoğun yaşam tarzı değişikliği yoluyla kilo kaybının etkisini değerlendiren *'Sleep AHEAD'* (Action for Health in Diabetes) çalışmasında, başlangıçta daha şiddetli OUAS saptatan erkeklerde ve kilo kaybı yaşayan katılımcılarda yararın en fazla olduğu gözlendi (Guardiano ve ark., 2003). Bu çalışmada, bir yıl sonra, yoğun yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta, diyabet destek ve eğitim grubuna göre kilo ve apne-hipopne indeksinde (AHİ) önemli ölçüde daha fazla azalma olmuştur (Foster ve ark., 2009). Bu çalışmadan dört yıl sonra, tip 2 diyabetli obez hastalarda ve OUAS'da bir yıllık yoğun yaşam tarzı değişikliğinin ardından elde edilen OUAS şid–

detindeki anlamlı iyileşme, bu süre boyunca %50 kilo alımına rağmen, dört yılda korunduğu gözlenmiştir (Kuna ve ark., 2013).

Obezitenin küresel epidemisi, hiç şüphesiz, uykusuz bireylerde bile sıklıkla bulunabilen OUAS prevalansının artmasıyla ilişkilidir (Peker ve ark., 2011). Ayrıca boyun yumuşak doku kitlesindeki anormallikler de OUAS için bir risk faktörüdür. OUAS, yetişkinlerde hem büyüme hormonu (growth hormone, GH) fazlalığı hem de şiddetli GH eksikliği ile ilişkilidir. Peker ve arkadaşları, GH eksikliği olan erişkinlerde GH tedavisinin OUAS'ı tetiklemediğini veya ağırlaştırmadığını göstermiştir (Peker ve ark., 2006). Aynı grubun daha yakın tarihli bir çalışmasında, GH tedavisinin, muhtemelen GH'nin neden olduğu boyun hacmindeki artışla öznel gündüz uykululuğu üzerinde herhangi bir etki göstermeden abdominal obezitesi olan erkeklerde OUAS'ın şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (Karimi ve ark., 2010).

Avrupa Uyku Apnesi Veritabanı (European Sleep Apnea Database, ESADA) kohortu, genel bir klinik uyku laboratuvarı kohortunda pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) tedavisinin sistematik kilo değişimi ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür. Bununla birlikte, ağırlıklı olarak obez olmayan bir alt grupta kilo alımı görülürken, obez hastalarda PAP tedavisi altında orta derecede kilo kaybı olduğu saptanmıştır (Basoglu ve ark., 2018).

OUAS hastalarında cerrahi yöntemle kilo kaybının etkisinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında ana bulgular şu şekildedir: a) Bariatrik cerrahi (türü ne olursa olsun) önemli kilo kaybına, OUAS şiddetinde önemli azalmalara ve ayrıca gündüz uykululuğunda önemli iyileşmeye neden olabilir; b) Cerrahi kilo kaybı, cerrahi olmayan kilo verme stratejileri ile karşılaştırıldığında hem AHİ'de, hem de VKİ'yi azaltmada daha etkilidir; c) Daha yüksek bazal AHİ ve VKİ ve ayrıca daha uzun takip süresi, kiloda azalma ve AHİ'de azalma ile ilişkilidir; d) Kaybedilen kilo miktarı ile AHİ'de iyileşme arasında bir ilişki yoktur; e) Klinik semptomlarda düzelme olmasına rağmen hastaların önemli bir kısmında cerrahi sonrası rezidüel OUAS mevcuttur (Wong ve ark., 2018).

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde denetimli aerobik egzersiz eğitimi, diyetle kilo verme, mandibuler ilerletme apareyleri (mandibular advancement device, MAD) ve CPAP'ın etkilerini karşılaştıran mevcut çalışmalardan elde edilen kanıtları sentezleyen bir ağ meta-analizinde; yazarlar CPAP'ın tam çözünürlükte en etkili olduğunu göstermişlerdir (Iftikhar ve ark., 2017). Obstrüktif uyku apne sendromu ve uyku sırasında doygunluk endekslerini iyileştirmede MAD, CPAP'a makul bir alternatif sunarken, gündüz uykululuğunu önemli ölçüde iyileştiren egzersiz eğitiminin, önceki ikisine ek olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

OUAS ve/veya uyku bozuklukları ile yaşayan ve obez kişiler için kilo verme her zaman teşvik edilmelidir ve hastalara kendilerine en çok fayda sağlayacak bir kilo verme yaklaşımını seçmelerine yardımcı olacak kaynaklar tespit edilmelidir (Xanthopoulos ve ark., 2018). Literatür, bariatrik cerrahinin obstrüktif uyku apne sendromu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu, vakaların çoğunda düzelmeyi veya iyileşmeyi sağladığını göstermiştir (Valencia-Flores ve ark., 2004; Haines ve ark., 2007; Guardiano ve ark., 2003; Rao ve ark., 2009).

OUAS VE DİYABET

Obezite, insülin direnci oluşturarak özellikle tip 2 diyabette risk faktörüdür. OUAS'ın da adrenerjik fonksiyon bozukluğu, hipokseminin glikoz üzerindeki direkt etkisi ve metabolizmayı etkileyen enflamasyonla ilişkili direkt sitokin salınımına bağlı olarak diyabetes mellitus (DM) için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Aydoğan Eroğlu ve ark., 2013). Viseral yağ dokusu hem anatomik hem de fonksiyonel olarak diğer yağ dokularından farklıdır. Abdomendeki yağ dokusu daha büyük, insüline dirençli ve metabolik olarak aktif yağ hücreleri içermektedir. Ayrıca burada adrenerjik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. OUAS'da adrenerjik uyarı ile abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolizde azalma ile katekolaminlere bağlı lipolizde artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasına yol açar. Adipositler, salgıladıkları hem doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitor-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), fibrinojen gibi trombojenik faktörler ile; hem de tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), komplemanlar, interlökin (IL) 1 ve 6 gibi enflamatuar faktörler (belirteçler) ile KV riskin daha da artmasına neden olabilirler. Bu değişiklikler hem metabolik, hem de KV komplikasyonların gelişmesine yol açar (Dursunoglu, 2009; Dursunoglu ve ark., 2011; Dursunoglu ve ark., 2018; Köktürk ve ark., 2009).

Tip 2 diyabet ve OUAS birlikteliğini saptayan ilk çalışmalardan olan Wisconsin uyku çalışmasında, OUAS şiddeti (AHİ) ile diyabet sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Reutrakul ve ark., 2017). Bu çalışmada, orta ve ağır OUAS'lı bireylerde (AHI >15/sa) diyabet görülme sıklığı %14,7 iken; AHI <5/sa (yani OUAS olmayan olgularda) bu oran %2,8 olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında da, gündüz uykululuk hali de dâhil olmak üzere OUAS semptomları, gözlenen apne ve rahatsız edici horlama; daha yüksek açlık glikoz seviyeleri, iki saatlik glikoz ve daha düşük insülin duyarlılığı ve tip 2 diyabet ile lineer olarak ilişkili bulunmuştur (Strand ve ark., 2015). VKİ ve bel çevresi gibi bilinen risk faktörleri için; 10 yıllık çalışma süresi boyunca tip 2 diyabet gelişmesinde çok değişkenli-ayarlanmış tehlike oranı (hazard ratio, HR) 1,34 olarak saptanmıştır (%95 güvenlik aralığı; 0,98-1,84) (Strand ve ark., 2015).

Hem laboratuvar deneylerinden hem de epidemiyolojik verilerden OUAS, diyabet gelişimi ile ilişkili olmasına rağmen; birincil tedavi olan CPAP, glikoz metabolizmasını ve insülin direncini iyileştiremeyebilir. Bu eşitsizlik birkaç nedenden dolayı olabilir. İlk olarak, CPAP'a iyi uyum, tedavinin yararlı etkisini elde etmek için önemli bir faktördür. Glikoz metabolizması ve insülin direnci üzerine CPAP tedavisinin etkinliği ve cihaza uyum sağlama çok önemlidir ve bunu elde etmek zor olabilir. İkincisi, obezite, yaşam tarzı ve diyet davranışları da glikoz metabolizmasına ve insülin direncine katkıda bulunduğundan, kan seviyelerindeki ölçümler arası değişken glikoz ve insülin nispeten büyük olabilir ve etkisi CPAP tedavisinin küçük bir bölümünde saptanma olasılığı daha düşük olabilir.

Obezitenin önlenmesi, kilo kontrolü, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite, OUAS ve kan basıncı kontrolünün yanı sıra, kan şekeri ayarlanmasında, diyabet kontrolünde de önemli bir rol oynamaktadır.

HİPOTİROİDİ VE OUAS

Hipotiroidide obezite, üst hava yollarında mukoprotein birikimi ve farengeal dilatör kasların nöropati ile düzenlenmesinin bozulması sonrasında üst hava yollarındaki açıklığın azalması, OUAS gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmektedir. OUAS ve hipotiroidi, gündüz uykululuk, yorgunluk, çevreye uyum güçlüğü, apatik görünüm gibi bulgular ile klinik olarak birbiri ile karışabilmektedir. Ayrıca hipotiroidide de OUAS'da olduğu gibi, metabolik bozukluklar, diyabetes mellitus ve hipertansiyon ile birlikte sık görülmektedir. Özışık ve arkadaşlarının 46 olguluk çalışmasında OUAS ve hipotiroidi birlikte görülme oranı %5,4 olarak bulunmuştur (Özışık ve ark., 2008).

OUAS VE AKROMEGALİ

Akromegali, genellikle hipofiz bezindeki bir adenomdan GH'nin fazla miktarda salgılanmasından kaynaklanan nadir bir hastalıktır. GH tüm dokuları genişlettiği gibi, kraniyofasiyal, farengeal ve larengeal dokuları da genişleterek uyku sırasında

obstrüktif apnelere yol açar. Hastalarda tipik fiziksel görünüm ortaya çıkana dek, tanı genellikle gecikir; bu hastalarda USB, yetersiz uyku, yorgun uyanma gibi semptomlarla kendini göstermekte ve ayrıca hipertansiyon, kardiyomiyopati ve diyabetes mellitus riskinde de artış görülmektedir. USB sebebi ile akromegali olguları yorgun uyanma, gündüz aşırı uykululuk hali, yorgunluk ve konsantrasyonda bozulma yakınmaları ile başvurabilirler (Turan ve ark., 2018). Çeşitli çalışmalarda akromegali ve OUAS birlikteliği %44-87,5 arasında bulunmuş (Akkoyunlu ve ark., 2013) ve CPAP tedavisine verilen cevaplarda da farklılıklar görülmüştür (Doff ve ark., 2008).

OUAS VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın ve tedavi edilebilir bir hastalıktır ve solunum yollarında gelişmiş bir kronik enflamatuar yanıtla ilişkilidir. KOAH için Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) raporu, alevlenmelerin ve eşlik eden hastalıkların, hastalığa katkıda bulunduğunun altını çizer. OUAS'ın KOAH ile bir arada bulunması, bu eşlik eden hastalıklardan biridir (Vestbo ve ark., 2013). Sağlıklı bireylerde solunum kontrolü, solunum kasları ve solunum mekanikleri üzerine, uyku o kadar çok etki etmezken; KOAH olgularında, hipoksemi ve hiperkapniye neden olabilmektedir. KOAH olgularında oksijen desatürasyonu, gece yaşanacak oksijen desatürasyonu ve uyku bölünmelerinin belirleyicisidir. Bu hipokseminin fizyopatolojisinde hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon (Vp/Qp) uyumsuzluğu yatmaktadır. KOAH ve OUAS birlikteliği, 'overlap' sendromu olarak adlandırılır ve genel popülasyonda %1 oranındadır (Flenley, 1985). OUAS ve KOAH arasında hipoksi, sistemik enflamasyon gibi ortak fizyopatolojik risk faktörleri mevcuttur ve OUAS'da KOAH sıklığı artmaktadır. KOAH sıklığı, OUAS olan hastalarda %7,6 iken; OUAS olmayanlarda %3,7 olarak saptanmıştır (p<0,0001) (Greenberg-Dotan ve ark., 2014).

KOAH'da pulmoner ventilasyon-perfüzyon (Vp/Qp) uyumsuzluğu, ilerleyici hava akımı sınırlamasından ve amfizematöz yıkım ve pulmoner kapiller yatak kaybından kaynaklanır. Uyku sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitede küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelir; temel olarak tonik kas aktivitesinde bir azalma ve hava yolu direncinde bir artış nedeniyle, güçlük çektiği saptanmıştır. Polisomnografi ile saptanan bulgular, uyku latansında uzama, toplam uyku süresinde ve hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusunda azalma, yüzeysel uyku evrelerinde (REM olmayan [non-NREM, NREM] evre 1-2) artma ve sık tekrarlayan uyanıklık reaksiyonlarıdır (Weitzenblum ve ark., 1997; Levi-Valensi ve ark., 1992). Sık tekrarlayan uyanıklık reaksiyonları ve uyanmalar görülmektedir ve sonucunda uyku kalitesi bozulmaktadır. Solunumsal ve uyanıklık reaksiyonları yanıtı, hipoksiden çok hiperkapniye karşı gelişmekte, karbondioksit parsiyel basıncındaki ($PaCO_2$) hafif değişiklikler bile dakika ventilasyonunda azalmaya yol açmaktadır. KOAH'lı hastalarda görülen noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) tipik paterni; önce NREM döneminde oksijen satürasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp yarım saat veya daha fazla sürebilir. Uyku sırasında oksijen satürasyonundaki düşme en yoğun egzersiz sırasında saptananın yaklaşık iki katı kadardır. Oksijen satürasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05:00-07:00 arasındaki en uzun REM döneminde görülür. Aslında noktürnal oksijen desatürasyonu REM uykusuna özgün değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku döneminde de (NREM-1 ve 2) görülebilir. Ancak bu oksijen desatürasyonlarının REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır. NOD epizotları genelde oksijen satürasyonunda ≥%3'lük düşme olarak kabul edilir. Uykudaki oksijen desatürasyonun en iyi indeksi ise, oksijen desatürasyon epizotlarının sayısı değil, ortalama noktürnal oksijen satürasyonunun (SaO2) veya SaO2'nin belli sınırların (%80 veya %90 vb) altında geçirildiği kayıt süresidir (Köktürk, 2000). KOAH'lı hastalarda özellikle uykunun REM döneminde artan noktürnal oksijen desatürasyonları, sık uyanıklık reaksiyonları oluşmasına ve uykunun bölünmesine neden olur. KOAH olgularında polisomnografi verileri uykunun uyanıklık reaksiyonları ve uyanmalar ile sıklıkla bölündüğünü, derin uyku ve REM döneminin azaldığını göstermektedir (Khatri ve ark., 2016).

OUAS VE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

OUAS'nın majör özelliği olan gece boyu tekrarlayan hipoksemi-reoksijenasyon epizotları, iskemi-reperfüzyon hasarına benzer şekilde oksidatif streste artışa, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve enflamasyona neden olmaktadır. Bu enflamatuvar olaylar dizisi; dolaşımda enflamatuar mediyatör artışı ile akciğerlerde subklinik düzeyde bir hasara neden olabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) olgularında USB gelişmesi dışında, uyku mimarisinde de değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Toplam uyku süresi, uyku etkinliği, REM ve derin uyku süreleri genel olarak azalmış, gece içinde uyanık geçen süre artmıştır. Solunum dürtüsündeki artış ve gece öksürük atakları uyanıklık reaksiyonları indeksinin artmasına yol açmaktadır. Sonuçta noktürnal hipoksemi ve uyku mimari değişiklikleri bu olgularda uyku kalitesini ve yaşam kalitesini bozmaktadır (Aydogdu ve ark., 2006).

OUAS ve İAH arasındaki bağlantıyı gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. İAH alt tiplerinde OUAS sıklığına bakıldığında; yalnızca idiopatik pulmoner fibrozisli (İPF) olguların yer aldığı çalışmalarda %88, %61 gibi yüksek oranlar tespit edilmiştir (Mermigkis ve ark., 2007; Lancaster ve ark., 2009). Toplam 50 olgunun (17 İPF, 15 sarkoidoz ve 18 skleroderma) değerlendirildiği bir çalışmada; OUAS %82,3 ile en yüksek İPF'li olgularda görülmüştür. Bu oran, sarkoidozlu olgularda %66,6 iken, sklerodermalı olgularda %55,5 olarak tespit edilmiştir (Pıhtılı ve ark., 2013).

İAH ve OUAS birlikteliğinde, OUAS'ın tipik özelliği olan gece tekrarlayıcı oksijen destürasyonları nedeniyle, pulmoner hipertansiyon ve 'kor pulmonale' gelişimi ile hastalığın ilerlemesi hızlanabilir (İnönü ve ark., 2014). Nitekim bir araştırmada; İPF-OUAS birlikteliği olan 44 olgunun 30'unda (%68) uyanıklık oksijen satürasyonu %94 iken ve evde oksijen tedavi endikasyonu mevcut değilken; yapılan polisomnografi incelemesinde oksijen satürasyonunun gece %79'a kadar düştüğü tespit edilmiştir (Lancaster ve ark., 2009).

SONUÇ

OUAS düşünülen ve ilgili semptomları olan olgular aynı zamanda; iç hastalıkları, kardiyoloji, endokrinoloji ve nöroloji birimlerince değerlendirilmelidir. Polisomnografi tetkikinin yanı sıra gereğinde kan glikoz düzeyi, tiroit fonksiyonları, spirometrik solunum fonksiyon testleri ve elektrokardiyografik incelemelerin de yapılması düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- *Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, et al. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? Respir Med. 2013;107(11):1803-1809.*
- *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *Aydogdu M, Ciftci B, Guven S, Ulukavak CT, Erdogan Y. Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease. Tuberk Toraks. 2006;54:213-221.*
- *Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T, Okur H, Karataş M. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında insülin direnci. Solunum. 2013;15:45-49.*

- *Basoglu OK, Zou D, Tasbakan MS, et al. Change in weight and central obesity by positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients: longitudinal data from the ESADA cohort. J Sleep Res. 2018:e12705.*
- *Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. Sleep. 2013;36(9):1289–1296.r J Endocrinol. 2008;159(5):533-540.*
- *Dursunoglu D. Uyku Apne ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Komplikasyonlar, Fizyopatoloji, Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar. Özlem Matbaacılık, İstanbul, 2009.*
- *Dursunoğlu D. Kalp Yetersizliği ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Heart Failure and Sleep Disordered Breathing. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):58-65.*
- *Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu günümüzde sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörüdür. MN Krd Der. 2005;2:139-143.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N. Uyku Apnesinin Klinik Uygulamasında Kardiyovasküler Biyobelirteçler. Tuberk Toraks. 2011;59(4):402-408.*
- *Dursunoğlu D. Dursunoğlu N. İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu, Kardiyovasküler Biyo-Belirteçler ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Inflammation, Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Bio-Markers and Sleep Disordered Breathing. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):47-53.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, et al. Severe Sleep Apnea Syndrome Diagnosed With Acute Myocardial Infarction. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2007;15(1):e3-6.*
- *Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clin Chest Med. 1985;6:651-661.*
- *Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. Arch Intern Med. 2009;169:1619-1626.*
- *Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014;18(1):69-75.*
- *Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, et al. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. Chest. 2003;124:1615-1619.*
- *Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, et al. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. Surgery. 2007;141:354-358.*
- *Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. Sleep Med. 2017;30:7-14.*
- *Inönü KH, Kanbay A, Köktürk O. An important concomitancy: interstitial lung diseases and sleep related breathing disorders. Tuberk Toraks. 2014;62(3):231-235.*
- *Karimi M, Koranyi J, Franco C, et al. Increased neck soft tissue mass and worsening of obstructive sleep apnea after growth hormone treatment in men with abdominal obesity. J Clin Sleep Med. 2010;6(3):256-263.*
- *Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, Oryszczyn MP, Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. Eur Respir J. 1989;2:599-603.*
- *Khatri SB, Ioachimescu OC. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. Cleve Clin J Med. 2016;83:127-140.*
- *Kopelman PG. Altered respiratory function in obesity: sleep disordered breathing and the Pickwickian syndrome. In: Obesity. Björntorp, P Brodoff, BN (eds). Lippincott Philadelphia, PA, 1992;568-575.*
- *Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku. Toraks Kitapları, 2000;167-187.*
- *Köktürk O, Kanbay A. Metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apne sendromu. In: Metabolik sendrom yıllığı. Oğuz A. (Eds). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2009;133-149.*
- *Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al. Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. Sleep. 2013;36(5):641-649A.*
- *Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2009;136:772-778.*
- *Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. Eur Respir J. 1992;5:301-307.*
- *Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Lung. 2007;185:173-178.*
- *Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disorders breathing with changes in weight. Arch Intern Med. 2005;165:2408-2413.*
- *Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. Clin Nutr. 2009;28(1):46-51.*
- *Özışık NÇ, Yurteri G, Tüzün B, Öztürk Ö, Oruç Ö. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında hipotiroidi taraması yapılmalı mı? S. D.Ü. Tıp Fak Derg. 2008;15:18-22.*
- *Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):136-143.*
- *Peker Y. Platelet activity and cardiovascular risk in obesity and obstructive sleep apnea: compelling need for interdisciplinary research? J Clin Sleep Med. 2011;7(2):179-178.*
- *Peker Y, Franklin K, Hedner J. Coronary artery disease and sleep apnea. In: Kryger MH, Roth TT, Dement WT (eds). Principals and Practice of Sleep Medicine, 6th Ed; Philadelphia, Elsevier, 2017;1264-1270.*
- *Peker Y, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johannsson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65:98-105.*
- *Peker Y, Thunström E, Glantz H, Wegscheider K, Eulenburg C. Outcomes in coronary artery disease patients with sleepy obstructive sleep apnoea on CPAP. Eur Respir J. 2017;50(6):1700749.*
- *Phillips BG, Hisel TM, Kato M, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. J Hypertens. 1999;17:1297-1300.*
- *Pıhtılı A, Bingol Z, Kıyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. Sleep Breath. 2013;17:1281-1288.*
- *Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? Diabetes Care. 2008;31:303-309.*
- *Rao A, Tey BH, Ramalingam G, et al. Obstructive sleep apnea patterns in bariatric surgical practice and response of OSAS to weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding. Ann Acad Med Singapore. 2009;38:587-593.*
- *Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. Chest. 2017;152:1070-1086.*
- *Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Ann Intern Med. 2004;141:846-850.*
- *Strand LB, Carnethon M, Biggs ML, et al. Sleep disturbances and glucose metabolism in older adults: the cardiovascular health study. Diabetes Care. 2015;38:2050-2058.*
- *Turan O, Akinci B, Ikiz AO, et al. Airway and sleep disorders in patients with acromegaly. Clin Respir J. 2018;12(3):1003-1010.*
- *Uusitupa M, Tuomilehto J, Puska P. Are we really active in the prevention of obesity and type 2 diabetes at the community level? Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21:380-389.*
- *Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M, et al. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electro-cardiogram, and pulmonary artrial pressure. Obes Surg. 2004;14:755-762.*
- *Vestbo J, Hurd SS, Agustı AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-365.*
- *Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep-related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes consequences and treatment. Respiration. 1997;64(3):187-193.*

- *Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers V. Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension. 2003;42:1067-1074.*
- *Wong AM, Barnes HN, Joosten SA, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018;42:85-99.*
- *World Health Organisation (WHO). Obesity and overweight, 2016.*
- *Xanthopoulos MS, Berkowitz RI, Tapia IE. Effects of obesity therapies on sleep disorders. Metabolism. 2018;84:109-117.*
- *Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Breath. 2013;17(1):33-38.*
- *Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-1078.*
- *Young T, Peppard P, Shahrad T. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol 2005;99:1592-1599.*
- *Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004;291:2013-2016.*

BÖLÜM 43
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0043

Kardiyak Hastalıklarda Uyku ve Bozuklukları

Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar, halen dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin en başında gelmektedir. TEKHARF çalışmasının verilerine göre ülkemizde ölüm nedenlerinin ilk sırasında %42 oranla koroner kalp hastalıkları (KKH) yeralmaktadır (Onat, 2017). KKH gibi enflamasyonlu bir hastalık olan obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) en ciddi komplikasyonları da KV olanlardır (Dursunoğlu, 2009). OUAS'a eşlik edebilen ve onun morbidite ve mortalitesini arttırabilen bu komplikasyonlar, akut miyokart enfarktüsü (myocardial infarction, Mİ), sol/sağ ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu, kalp yetersizliği (KY), aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu içermektedir (Tablo 1). Koroner risk faktörleri (Tablo 2) eşliğinde, endotel fonksiyonu bozukluğu ve ateroskleroz, KKH etiyopatogenezinde en temel rolü oynamaktadır. Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı koroner ateroskleroz için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Koroner risk faktörlerinden erkek cinsiyetin, sigara kullanımının ve obezitenin aynı zamanda OUAS için de birer risk faktörü olduğu ve HT ile OUAS'ın birlikte sık görülmesinin yanısıra, HT için OUAS-'ın bağımsız bir neden olduğu da bilinmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının, olasılıkla uykuda tekrarlayan hipoksi ve hiperkapniler, uyanıklık reaksiyonları, artmış sempatik aktivite ve bozulmuş barorefleks kontrolü mekanizmalarıyla oluşan HT için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Dursunoğlu, 2005). Günümüzde OUAS, ilk kez Amerika'da Bileşik Ulusal Komitenin yedinci raporunda (Joint National Committee, JNC-7) HT'nin bağımsız bir nedeni olarak kabul edilmiştir (Chobanian ve ark., 2003).

Aterosklerozda rol oynayan enflamatuar belirteçler, OUAS'da da gösterilmiştir. Endotel fonksiyon bozukluğu ve enflamasyon, aterosklerotik hastalığın başlangıç ve ilerlemesinde önemli rol oynamakla birlikte, aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücresel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında, tekrarlayan apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve uyanıklık reaksiyonları, sempatik sinir sisteminin (SSS) aşırı uyarılmasına ve sonuçta periferik vazokonstriksiyon ile sol ventrikül ardyükü artışına yol açabilmektedir (Dursunoğlu, 2009). Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel fonksiyon bozukluğunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bağımsız belirleyicileri olan HT, DM, obezite ve KKH, sıklıkla OUAS'a eşlik ederler. Özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ciddi OUAS hastaları, diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğunun bir arada bulunabilmesinden dolayı, KY için yüksek risk oluştururlar (Dursunoğlu, 2009).

Uykuda solunumsal bozuklukların erken tanı ve etkin tedavisi ile uzun dönemde KV fonksiyonların düzeldiği, komplikasyon gelişmesinin önlenebildiği ya da azaltıldığı gösterilmiştir (Peker ve ark., 2002; Peker ve ark., 2014; Doherty ve ark., 2005; Yancy ve ark., 2013). Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının koroner riskler ve KV komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Benzer şekilde koroner kalp hastaları ile hipertansif hastaların mutlaka obstrüktif uyku apne sendromu açısından sorgulanması ve değerlendirilmesi de hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması bakımından önemlidir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda KV komplikasyonları önlemede/azaltmada, sigara, alkol, HT, obezite, dislipidemi, DM ve insülin direnci gibi hastaların global (özellikle vasküler) risk faktörlerinin de değerlendirilmesi ve kontrol altına alınması; medikal tedavi ve etkin sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) uygulaması, yaşam tarzı değişikliği ile birlikte, düzenli fiziksel aktivite (hemen her gün en az 30 dk tempolu yürüyüş ve yüzme gibi aerobik egzersiz) yapılması, sigara ve alkolün bırakılması; kilo, tansiyon ve şeker kontrolü sağlanması ve Akdeniz tipi diyet (zeytinyağı, sebze, meyve, balık, işlenmemiş tahıllar, baklagiller, kuruyemişten zengin besinler) büyük önem taşımaktadır. Şekerli içecekler, şekerli ve unlu hazır besinler ve işlenmiş karbonhidratlardan uzak durulmalı; aşırı tuz tüketiminden kaçınılmalı (4-6 g/gün tuz); kırmızı et yerine, daha çok beyaz et ve balık tercih edilmelidir. Aşırı ya da devamlı stres, tansiyonu yükseltmenin yanı sıra, kalp spazmını da tetikleyebilmektedir. Obezite; HT, DM, metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apne sendromu ile yakından ilişkilidir. Kilo aldıkça tansiyon yükselmekte, verdikçe ise düşmektedir. Varsa tansiyon, şeker ve kalp ilaçları düzenli olarak aksatılmadan kullanılmalı ve periyodik hekim kontrolleri de ihmal edilmemelidir.

Tablo 1. Obstrüktif uyku apne sendromuna eşlik edebilen kardiyovasküler olaylar.

Koroner kalp hastalığı (Akut koroner sendromlar, Anjina pektoris)
Sistemik / Pulmoner hipertansiyon
Sol/sağ ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğu
Kalp yetersizliği
Kardiyak aritmiler
İnme

OUAS'DA HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal uykuda hemodinamik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir: uyku sırasında kan basıncı (KB) ve kalp hızı (KH) azalır, kardiyak debi değişmez veya azalır. Uykunun hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) periyodu sırasında KB yükselir, düzensizleşir, fakat yine de uyanıklılık seviyelerinin altındaki düzeylerini korur. Uyanıklık reaksiyonları varlığında ise sempatik sinir aktivitesindeki (SSA) artışla ilişkili olarak KH ve KB'da yükselme olmaktadır (Dursunoglu, 2011; Dursunoglu, 2018). Uykudaki bu hemodinamik değişiklikler, otonom sinir sistemindeki dalgalanmalar ile gerçekleşmektedir.

Obstrüktif apneler sırasında sistemik ve pulmoner arteriyel KB'lerinde geniş dalgalanmalar ve kalp hızı değişkenliğinde (KHD) azalma (düşük frekans/yüksek frekans [low frequency/high frequency, LF/HF] oranında artma) saptanır. Obstrüktif apnelerin KV sistem üzerine etkileri üç fazda incelenmektedir (Şekil 1) (Dursunoğlu, 2009):

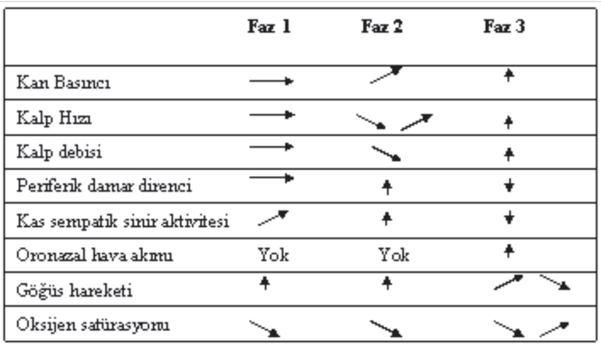
Tablo 2. Koroner kalp hastalığı için başlıca risk faktörleri.
Yaş (erkek >45 yaş, kadın >55 yaş)
Erkek cinsiyet
Ailede koroner kalp hastalığı öyküsü (erkek <55 yaş, kadın <5 yaş)
Sigara içmek
Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg)
Diabetes mellitus (açlık kan şekeri >126 mg/dl)
Dislipidemi
Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) yüksekliği (>100 mg/dl)
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) düşüklüğü (<40 mg/dl)
Trigliserit yüksekliği (>150 mg/dl)
Total/HDL kolesterol oranı
Obezite / Abdominal obezite
Vücut kitle indeksi >30 kg/m^2
Bel çevresi (kadında >88 cm, erkekte >102 cm)
Metabolik sendrom
Fiziksel inaktivite
Lipoprotein (a) yüksekliği, Fibrinojen yüksekliği, Homosistenin yüksekliği
Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein C-III, C-reaktif protein (CRP >5 mg/L)

Faz 1: Apnenin erken dönemidir, normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi vardır, KH ve KB normal veya hafif azalmıştır.

Faz 2: Apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, plevral basınç dalgalanmaları artar; KH, sistolik ve diyastolik KB'leri yükselir, kalp debisi ise azalır.

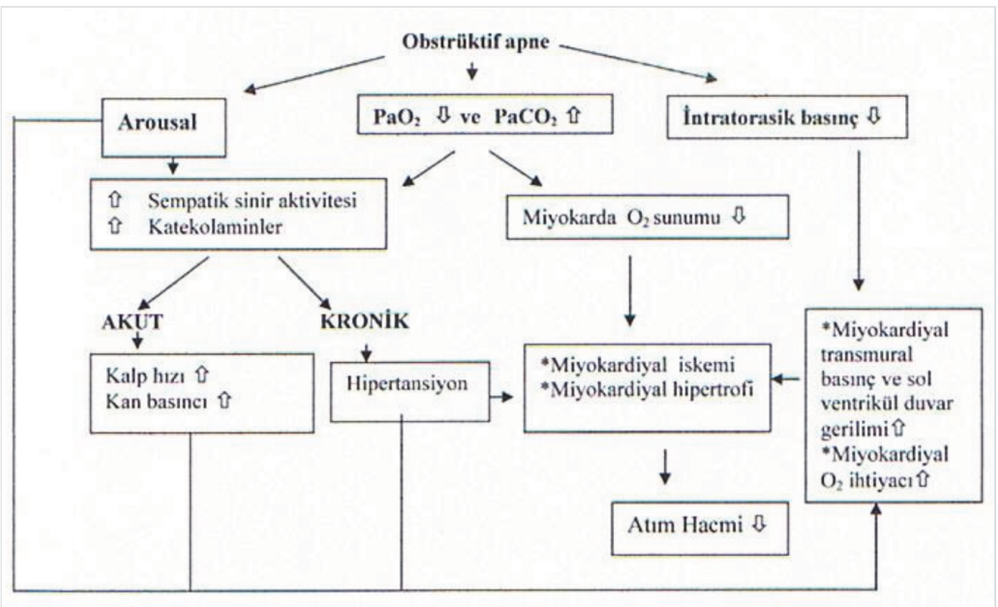
Faz 3: Bu fazda uyanıklık reaksiyonları gelişimi (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) ile apne sonlanır ve solunum tekrar başlar, oksijen satürasyonu yükselir, KH ve KB daha da artarak zirveye ulaşır.

Apne, REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir. Obstrüktif apneler sırasında oluşan ortalama KB'deki değişimler, 30-50 mmHg'lara kadar erişebilmektedir.



Şekil 1. Obstrüktif apne fazlarında hemodinamik değişiklikler.

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan üç temel mekanizma vardır (Şekil 2) (Dursunoğlu, 2009): İntratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, katekolamin salınımında artma.



Şekil 2. Obstrüktif apne sonucu ortaya çıkan temel mekanizmaların gösterilmesi.

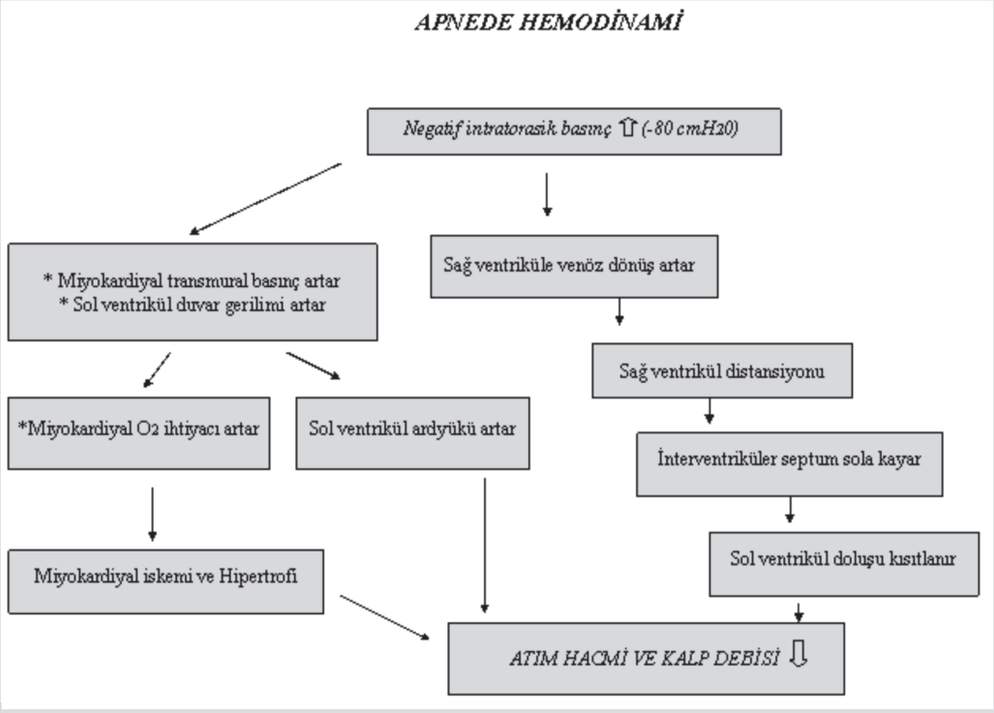
İntratorasik Negatif Basınç Artışı

OUAS'lı hastalarda apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncı artırarak daha da negatifleştirir (-80 cmH2O) (Şekil 3). Apneler sırasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H2O'nun altına düşebileceği bildirilmiştir. OUAS'lı hastalarda artmış negatif intratorasik basınca bağlı olarak gelişebilen hemodinamik ve klinik olaylar, Şekil 3'de özetlenmiştir.

Artmış negatif intratorasik basınca (ya da azalmış intratorasik basınca) bağlı olarak:

a- Katekolamin salınımı artar.

b- Sağ kalbe venöz dönüş artar, artmış sağ ventrikül kan hacmi interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül uyumunu ve doluşunu azaltır; pulmoner venöz dönüş azalır, sol ventrikül önyükü azalır ve sonuçta sol ventrikül atım hacmi azalır; sol ventrikül ardyükü artar ve tüm bunlar kalp debisinde düşmeye neden olur.



Şekil 3. Obstrüktif apne sonucu gelişen intratorasik negatif basınçtaki artışın hemodinamik sonuçları (Dursunoglu, 2009).

c- Torasik aortadan kanın geçişi güçleşir, sol ventrikül ardyükü artar. Ayrıca apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve uyanıklık reaksiyonları sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur ve periferik vazokonstriksiyon ile KB artar, sol ventrikül ardyükü artar ve tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkıda bulunur.

d- Sol ventrikül transmural basıncı artar, dolayısıyla sol ventrikül duvar gerilimi artar ve buna bağlı olarak miyokardın oksijen tüketimi - gereksinimi - artar ve miyokart iskemisi ve hipertrofisine neden olur. Sistol sırasında sol ventrikül transmural basıncındaki değişiklikler ve CPAP uygulamasının bu basınca olumlu etkisi Şekil 4'de gösterilmektedir.

Apne sırasında oluşan artmış negatif intratorasik basınç, hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

Hipoksemi

Hipoksemi karotis kemoreseptörlerini uyararak (kemorefleks aktivasyonu), yaygın periferik vazokonstriksiyona ve katekolamin salınımında artışa neden olur. Apneler sırasında gelişen derin hipoksemi (oksijen satürasyonu <%65) varlığında ise sistemik vazokonstriksiyon daha da belirgin olmaktadır. Hipoksi, KB'yi birçok mekanizma ile etkilemektedir. Daha ciddi hipoksinin lokal vasküler etkisi, arteriyel KB'yi vazodilatasyon ile azaltma eğilimindedir. Bu cevaptaki erken mekanizmaların, endotelden salınan nitrik oksit (NO) ve adenozin vazoaktif maddeler olduğu düşünülmektedir. Öte yandan akut hipoksemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile refleks vazokonstriksiyona yol açmakta ve KH ile KB'de artışa neden olmaktadır. Apnenin sonlanmasındaki KB yükselmesi, apne sırasında yaşanan hipoksinin derinliği ile ilişkilidir. Akut hipoksi durumunda noradrenalinin hem salınımı, hem de yıkılması hızlanmaktadır. Periferik sempatik aktiviteyi yansıtan kas sempatik sinir sistemi trafiği, obstrüktif apnenin erken evrelerinde engellenmekte, ikinci dönemde ilerleyici olarak artmakta ve son dönemde ise daha güçlü bir şekilde olmaktadır. Sağlıklı kişilerde akut hipoksiye yanıt olarak; apne ve hipoksiye karşı sempatik sistem trafiğinde 12 kat artmış bir cevap vardır. Ciddi hipoksemi durumunda miyokart iskemisi görülebilir.

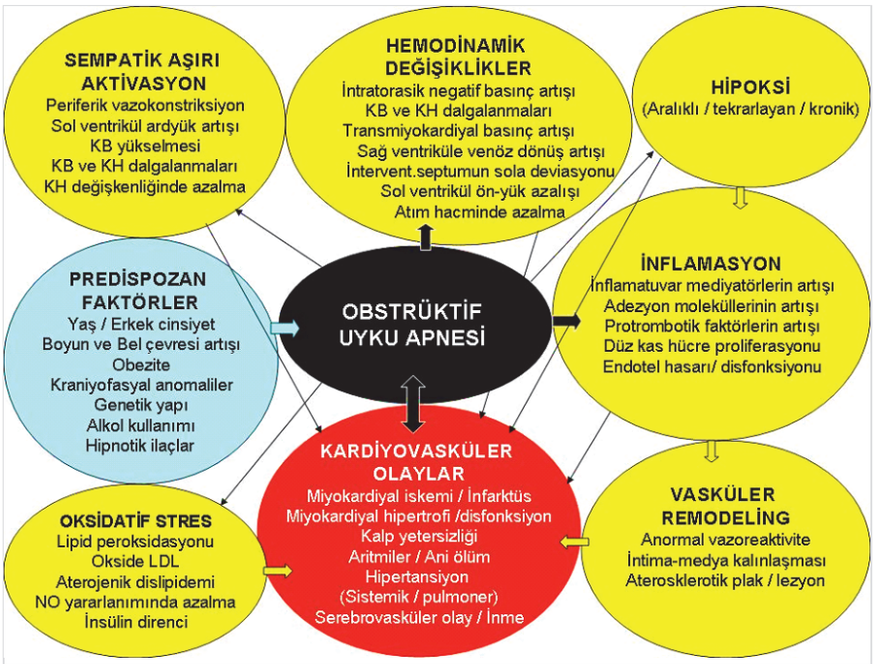
Katekolamin Salınımında Artma

Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran uyanıklık reaksiyonları yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon katekolamin salınımındaki artışın temel nedenleridir. Ayrıca, hiperkapni de beyindeki (santral) kemoreseptörleri doğrudan uyararak aşırı SSA uyarılmasına neden olmaktadır. OUAS'lı hastalarda, kan ve idrarda katekolamin

düzeylerinin yüksek olduğu ve CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Obstrüktif apnenin son döneminde yaşanan uyanıklık reaksiyonları, SSA'yı arttırarak total periferik direnci daha da arttırır. Normal uykudan uyanmada da apne ile indüklenmiş uyanıklık reaksiyonlarında olduğu gibi KB yükselir. REM olmayan (non-REM, NREM) ve REM uyku fazları da KB değişikliklerini ve obstrüktif apnelere hemodinamik yanıtı etkilemektedir. REM uykusunda NREM uykusuyla kıyaslandığında daha yüksek bir bazal KB değeri ve obstrüktif apnelere yanıt olarak oluşan daha ciddi bir hemodinamik cevap görülür. Bu da REM uykusu sırasındaki daha yüksek SSA ile açıklanır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda yatkınlık oluşturan faktörler, gelişen hemodinamik, nörohormonal, enflamatuar ve vasküler değişiklikler ile KV olaylar arasındaki ilişki, Şekil 5'de özetlenmektedir (Dursunoglu, 2018).

Şekil 4. Sistol sırasında sol ventrikül transmural basıncı. Obstrüktif apne sonucu -40 mmHg düzeyinde oluşan negatif plevral basınç, sol ventrikül transmural basıncını 120 mmHg'dan 160 mmHg'ya yükseltmektedir. Bu durum, aort sistolik kan basıncının 120 mmHg'dan 160 mmHg'ya artışına eşdeğerdir (hipertansiyonda olduğu gibi). Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulamasıyla sol ventrikül transmural basıncındaki azalma da görülmektedir (Dursunoglu, 2009).



Şekil 5. Obstrüktif uyku apne sendromunda yatkınlık oluşturan faktörler, gelişen hemodinamik, nörohormonal, enflamatuar ve vasküler değişiklikler ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin gösterilmesi (Dursunoglu, 2018).

RİSK FAKTÖRLERİ VE OUAS

Orta yaştaki erişkinlerin %2-4'ünü etkilediği bildirilen OUAS-'ın prevalansı (Young, 1993), ülkemizde Köktürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada %0,9-1,9 olarak bulunmuştur (Köktürk, 1997). Genel nüfusta OUAS'lı erkek/kadın oranı ise 2,5/1'dir.

Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını artırmaktadır (Kauffmann, 1989). Alkol kullanımı ise, farenksin gevşetici kas aktivitesini bozmakta ve apnelere uyanıklık reaksiyonu cevabını azaltarak OUAS'ın şiddetini artırmaktadır (Issa, 1982).

Sigara, TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde 30 yaşını aşkın her iki erkekten ve altı kadından biri tarafından kullanılmaktadır. Erkekte koroner olay riski ile genel ölüm oranını 1,5 kat kadar yükselten sigara tiryakiliği, Türk kadınında KV olayları %10-20 oranında, metabolik sendrom ve DM gibi önemli metabolik bozuklukların gelişme riskini yarıya yakın biçimde azaltmaktadır (Onat, 2017). Sigara içiciliğini bırakan kadınlarda metabolik hastalık riskinin hayli yükseldiği şaşmaz bir TEKHARF çalışması gözlemidir. Hipertansiyon gelişme riskinden de sigara içiciliği her iki cinsiyeti kısmen korumakta, bırakan erkeklerde bu risk yükselmektedir. Sigara içmenin etkileri temelde, abdominal obeziteyi azaltıcı ve otoimmün etkinleşmeyi baskılayıcı yollarla oluşmaktadır.

TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde, erkeklerin %30'unun, kadınların %3'ünün tükettiği alkollü içki kullanımının, gelecekte yüklediği risk kullanılan miktara bağlıdır; şiddetli içicilik diyabet ile KKH riskini ve erkeklerde ölüm oranını yükseltirken, ılımlı kullanım KKH riskini sınırda anlamlı biçimde düşürmekle birlikte, genel mortalitede etki nötr sayılabilir. Ilımlı içicilik yalnız kadınlarda, kanda trigliserit ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini azaltıcı etkisiyle, metabolik sendrom riskini düşürme eğilimindedir (Onat, 2017).

TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde, kanda total kolesterol düzeyleri - Batılı nüfus ile karşılaştırılınca - genelde düşük olmakla birlikte, bu düzey yine de 12 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Anılan düzeyde her 40 mg/dl'lik yükselme, KKH riskini %35 oranında arttırmaktadır. Erişkinlerimizde yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) kolesterol ortalama değerlerimiz, Batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20'ye yakın oranda daha düşük olmakla birlikte, yaşlandıkca ve bireyin risk yükü arttıkca, yükselmektedir. Düşüklükte kalıtsal faktörlerin yanısıra, abdominal yağlanma, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, yaygınca sigara içimi, bedeni hareketsizlik ile erkekte hiperinsülineminin rolü sayılabilir. Düzeylerde 12 mg/dl'lik azalma, Türk kadınlarında değil, ama erkeklerinde fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini bağımsız olarak %25 gibi bir oranda yükseltmektedir (Onat, 2017).

TEKHARF çalışması verilerine göre, kanda trigliserit ortalama değerleri toplumumuzda 1990'ı izleyen 17 yılda (yaşı standart tutmak kaydıyla) erkekte ortalama 25 mg/dl, kadında 20 mg/dl yükselmek suretiyle, abdominal obezite göstergesiyle birlikte, en fazla değişim sergileyen parametredir. Trigliseritlerin üst beşte bir diliminin alt dilime kıyaslanmasında bağımsız olarak erkeklerde (ve her iki cinsiyet bir arada) gelecekteki kalp-damar hastalığı riskini 1,4 katlık tehlike oranıyla (hazard ratio, HR) öngördüğü gösterilmiştir. Hipertrigliseridemi birlikteliğinde apolipoprotien B (apoB) yüksekliği, menopoza girmiş kadınlarımızda yüksek koroner riskin en güvenilir göstergesidir. HDL fonksiyon bozukluğuna açlık trigliserit düzeyinin >150 mg/dl olması genelde eşlik etmektedir. Kanda total/HDL kolesterol oranı halkımızda koroner kalp hastalığının iyi bir lipit öngördürücüsüdür. Oranda bir birimlik artış koroner ölüm ve olay riskini bağımsız biçimde %30 oranında yükseltmektedir (Onat, 2017).

Obezitenin üst hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak OUAS'lı obez hastalar, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir. Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dilin arkaya kaçmasına ve üst solunum yolunun tıkanmasına yol

açarak obstrüktif uyku apne sendromunun şiddetini artırabilir. Obezite, özellikle abdominal obezite varlığında OUAS'ın dört kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kopelman, 1992). Obezite varlığında farengeal duvar çevresinde ve lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimi sonucu boyun çapı da artmaktadır ve erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üzeri (artmış) boyun çapı, OUAS için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Kauffmann ve ark., 1989). TEKHARF çalışmalarının birinde, izlenen 1912 erkek ve kadında, horlama ve apne ile birlikte ilişkili diğer OUAS semptomlarının varlığında, boyun çevresinin (36,7±3,5 cm), yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, OUAS ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve bel çevresindeki artışın bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiş ve kadınlarda olmasa da, Türk erkeklerinde OUAS'ı öngörmede boyun çevresi, bel çevresinden daha değerli bulunmuştur (Onat ve ark., 2009).

Obezite ve abdominal obezite her iki cinsiyette sıklaşmaktadır. TEKHARF çalışması verilerine göre, yetişkinlerimizde KKH ve diyabet riskleri değerlendirmelerine dayanarak erkekte ≥87 cm'lik, kadında ≥83 cm'lik bel çevresinin uyarı düzeyini, erkekte ≥95 cm'lik, kadında ≥88 cm'lik bel çevresinin abdominal obezite eylem düzeyini simgelediği anlaşılmıştır. Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi ≥88 cm), iki erkekten biri (≥95 cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir (Onat, 2017).

TEKHARF çalışması verilerine göre, bel çevresi, özellikle kadınlarda hipertansiyon ve diyabet riskini çok artırmaktadır. Gelecekteki KKH'nin öngörüsüne bel çevresi kadınlarda hipertrigliseridemi ve apoB yüksekliğinden oluşan dislipidemi aracılığıyla katkı yaparken, erkekte bu dislipidemiden ve apolipoprotein A-I'den (apoA-I) bağımsız katkısı da anlamlıdır. Erkekte 12 cm'lik bel genişlemesi KKH riskini %44 yükseltmektedir. Aynı miktarda göbeklenme, OUAS olasılığını da yarı yarıya artırmaktadır. Yüksek kan basıncının ve - ondan daha güçlü bir şekilde - kanda yüksek glikoz ile kolesterol değerlerinin KKH riskini yükseltmelerinin obeziteye aracılık etmekten ibaret olduğu, toplumumuzda ve dünyada gösterilmiştir (Onat, 2017).

TEKHARF çalışması, Türk halkının kalp sağlığı için en önemli tek bilgi üretimi metabolik sendrom (MetS) ile ilgili olduğunu göstermiştir. MetS tanımı için Türk erkeğinde göbeklilik tanımının ≥95 cm olarak alınması kritiktir. Her sekiz Türk yetişkininden üçünde bulunan MetS'de, HDL kolesterol düşüklüğü ile hipertansiyon ve kadınlarda abdominal şişmanlık varlığı kuraldır. KKH'na yakalanan her üç yurttaşımızdan ikisinin altında yatan MetS, yaştan bağımsız olarak koroner riski 2,2 kat yükseltmektedir. MetS'lilerde yüksek risk düzeyi, 50 yaşı aşkın olma veya HOMA indeksinin >2,1'i, CRP düzeyinin >2,0 mg/L'yi aşması kriterlerini kullanmak suretiyle öngörülebilir. Ancak, MetS öncesi dönemde de kardiyometabolik riski Türk erkeklerinde yükselten durum bulunduğu, bunun geniş ölçüde apoA-I ve HDL fonksiyon bozukluğundan ibaret olduğu, kadınlarımızda riskin glikoz intoleransı ve MetS ile başladığı gösterilmiştir. Günümüzdeki tanımıyla MetS gelişmeden önce de, makrofaj baskılayıcı faktör (macrophage inhibitory factor, MIF) genotipi yangı artışına ve MetS gelişmesine büyük katkı yapmaktadır. Artmış yangı sonucu MİF proteininin hasara uğrayıp bağışıklık sisteminden kısmen uzaklaşmasına bağlı olarak bu proteindeki azalma otoimmün etkinleşmeye katkı sağlayarak metabolik hastalıkların gelişmesini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (Onat, 2017).

Yetişkinlerimizde kronik yangı sürecine, diyastolik hipertansiyon ve glikoz tolerans bozukluğuna karşı koyduğu ortaya konan, kadınlarımızda HDL kolesterolü yükseltmede, erkeklerde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu düşünülen fiziksel etkinliğin, erkekleri metabolik sendrom gelişmesinden, kadınları (şişmanlık, insülin ve diğer etkenlerden bağımsız olarak) diyabet gelişmesinden koruduğu, gelecekteki koroner ölümler için anlamlı bir risk faktörünü oluşturduğu toplumumuzda TEKHARF çalışması verileriyle gösterilmiştir. Fizik aktivitede azalmanın genel ölüm riskini erkekte anlamlı biçimde, kadında anlamlılığa ulaşmayan bir şekilde yükselttiği, OUAS olasılığını da artırdığı saptanmıştır. Türk kadınında 1990'da az olduğu değerlendirilen fizik aktivitenin, sonraki 10 yılda azalması kaygı verici bir gelişme olarak değerlendirilmektedir (Onat, 2017).

TEKHARF çalışması 2017 verilerine göre, ateroskleroza yol açan DM sıklığı, ülkemizde 5-6 milyon yurttaşımızı etkilemekte ve yılda 240 bin kişiye tekabül eden %6 oranındaki bir hızla artmaktadır. Yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olduğu da tahmin edilmektedir. Bundan, nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasının dışında, şişmanlığın, oturgan hayat tarzının yaygınlaşması ve eşlik eden kan proteini işlev bozuklukları ile otoimmün etkileşim sorumludur. Türk halkında diyabetin bel çevresi ve diğer birkaç faktörden bağımsız olarak kardiyak olayları kadında üç kata yakın, erkekte iki kat yükselttiği gösterilmiştir. Açlık ve yemek sonrası glikoz değerleri erkekte KKH riski için anlamlı değilken, bozulmuş glikoz toleransı kadınlarımızda bu riski bağımsız ve anlamlı bir şekilde öngörmektedir (Onat, 2017).

HİPERTANSİYON VE OUAS

TEKHARF çalışması 2017 verilerine göre, ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olan hipertansiyon (>140 ve/veya >90 mmHg), halen 6 milyon erkek ile 8 milyon kadınımızı etkilemektedir. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lık yükselme, KV olay riskini bağımsız bir şekilde erkekte %35, kadında %30 oranında artırmaktadır. Artmış yangının sonucu aterojen dislipidemiyle birlikte giden >130/85 mmHg'lık tansiyon yüksekliği, toplumumuzda basit hipertansiyondan %50 daha fazla risk yüklemektedir (Onat, 2017).

OUAS ile HT arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. OUAS'lı hastalarda HT açısından üç farklı patern izlenmektedir; geceleri fizyolojik KB azalmasını yaşayan normotansif olgular, noktürnal hipertansiyonlu olgular ve kan basınçları 24 saat yüksek seyreden hipertansif olgular. Tekrarlayan noktürnal KB artışlarını, sürekli gündüz hipertansiyonuna dönüştüren mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. OUAS'lı olgularda, ilerleyici hipoksemiye karşı abartılmış bir KB yanıtı olduğu ileri sürülmüştür ve tekrarlayan obstrüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak hipertansiyonu başlatabileceği söylenmiştir (Silverberg ve ark., 1988). OUAS'lı hastalarda, hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak HT gelişme riski artmaktadır. Hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında ilk kez 2003 yılında JNC-7 raporunda gösterilmiş olan OUAS, halen güncel kılavuzlarda da yerini korumaktadır (Williams ve ark., 2018). CPAP tedavisi ile kan basıncında 10 mmHg'ya kadar düşüşler gösterilmiştir (Dimsdale ve ark., 2000). Bir çalışmamızda, hipertansif OUAS hastalarında CPAP tedavisinin, KB ve KH'yi akut olarak düşürmediği, ancak KB ve KH dalgalanmalarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Dursunoglu ve ark., 2005).

Uykunun NREM ve REM fazlarında, parasempatik sistem aktivasyonuna bağlı KH, KB, kalp debisi ve periferik damar direnci azalmaktadır. Ancak uykunun REM fazında aralıklarla oluşan vagal inhibisyon ve ani sempatik aktivasyonlara bağlı olarak KB'de artış ve KH'de değişkenlik gözlenmektedir. NREM evre 3'de KB %10-20, KH %5-10 oranında düşmektedir (çukurlaşma [dipping]). KB'de beklenen noktürnal düşüşün olmaması çukurlaşmayan (non-dipper) olarak adlandırılırken; KB'de fazla düşme ise aşırı çukurlaşan (extreme-dipper) olarak nitelendirilir ve her ikisi de KV olaylara yol açabilir (Martinez-Garcia ve ark., 2013). Uyku esnasında KB'si düşmeyen kişiler, sol ventrikül hipertrofisi ve diğer KV olaylar açısından artmış riske sahiptirler.

Noktürnal hipotansiyon ise santral iskemi ile ilişkilidir. NREM dönemine kıyasla, REM döneminde KB %5 daha yüksek olmasına

karşın, genellikle uyanıklık dönemindeki KB düzeylerinin altındadır. Miyokart enfarktüsü, kararsız anjina, ventriküler taşiaritmiler, pulmoner embolizm, iskemik ve hemorajik serebrovasküler olaylar, torasik aorta yırtılması ve ani kardiyak ölüm sıklıkla otonom sistem düzensizliğinin olduğu (ani sempatik deşarjların gözlendiği, trombosit kümeleşmesinin (agregasyon), plak yırtılmasının ve koroner spazmın tetiklendiği) uykunun REM fazında, sabahın erken saatlerinde görülmektedir.

Sol ventrikül hipertrofisinin, KV morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu iyi bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre normotansif OUAS'lı hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin daha sık görüldüğü ve OUAS'ın KY için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ciddi OUAS'lı hastalarda sol ventrikül global (sistolik+diyastolik) fonksiyon bozukluğunu yansıtan artmış miyokardiyal performans indeksi (MPİ) ile birlikte sol ventrikül kitle ve kitle indeksinin artmış olduğu (Dursunoglu ve ark., 2005) ve etkin CPAP tedavisi ile, altı aylık sürede bile, miyokart yapı ve fonksiyonlarında düzelmelerin olduğu kendi çalışmalarımızda gösterilmiş ve MPİ ile OUAS şiddeti arasında pozitif bir korelasyonun olduğu ve bu nedenle özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan OUAS hastalarının KY açısından yüksek risk taşıdığı önemle vurgulanmıştır (Dursunoglu ve ark., 2007). Benzer şekilde, ciddi OUAS'lı hastalarda bozulmuş olan sağ ventrikül global fonksiyon bozukluğunun da (Dursunoglu ve ark., 2005) etkin CPAP tedavisi ile düzeldiği, başka bir çalışmamızda gösterilmiştir (Dursunoglu ve ark., 2007).

PULMONER HİPERTANSİYON, İNME VE OUAS

Apne sırasında alveoler hipoksiye bağlı olarak gelişen pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner arter basıncında (PAB) ani artışa ve kronik dönemde pulmoner hipertansiyona (PH) neden olabilmektedir. OUAS'lı hastalarda PH, hastalığın şiddetinden (apne-hipopne indeksi, AHİ) ziyade, gündüz hipoksemisi ile ilişkili bulunmuştur (Weitzenblum ve ark., 1988). OUAS hastalarında, REM uykusunda oksijen satürasyonu (SaO2) en düşük seviyelerde iken, ortalama PAB en yüksek seviyelerde izlenmektedir. Uyanıklıkta ise SaO2 daha yüksek iken, ortalama PAB belirgin olarak daha düşük olmaktadır. 1998 yılında, Dünya Sağlık Örgütünün PH üzerine yapılan ikinci konferansında, uyku bozuklukları, PH'nin ikincil nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Rich, 1998). OUAS'lı hastalarda PH prevalansı %15-70 arasında değişmektedir (Bady ve ark., 2000), ancak çoğu çalışmalarda bu oran %20 dolaylarındadır (Kessler ve ark., 1996; Sanner ve ark., 1997). Pulmoner fonksiyonların da bozulduğu OUAS'lı hastalarda ise PH prevelansı daha da yüksektir (Sajkov ve ark., 1994). OUAS'lı hastalarda azalmış birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (forced expiratory volume-1, FEV1) PH'ye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Krieger ve ark., 1989). OUAS'lı hastalarda PH, çoğunlukla, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) benzer şekilde hafiftir ve nadiren ciddi olup *'kor pulmonale'* ile sonuçlanır. OUAS'lı hastalardaki PH'nin tedavisinde CPAP'ın etkinliği, değişik çalışmalarda kanıtlanmıştır (Sajkov ve ark., 2002; Alchanatis ve ark., 2001).

OUAS öyküsü olanlarda, HT, KKH, obezite ve alkol alımından bağımsız olarak inmenin daha sık görüldüğü saptanmıştır. İnme ve geçici iskemik atak (GİA), eşit sıklıkta OUAS'a eşlik ederler (Bassetti ve ark., 1999). Geniş bir seride, inmelerin %31'inin uykudan uyanıklığa geçiş sırasında oluştuğu saptanmıştır (Marler ve ark., 1989). Uyku Kalp Sağlık çalışmasında (Sleep Heart Health Study) OUAS'lı hastalarda inme sıklığının artmış olduğu (1,58 kat) ve inme geçirenlerde de OUAS prevalansının yüksek (%60) olduğu saptanmıştır (Shahar ve ark., 2001). Ayrıca apne esnasında intrakraniyal basınç artışı ve serebral kan akımında azalmanın (%15-20) olduğu da gösterilmiştir (Fischer ve ark., 1992).

KORONER KALP HASTALIĞI VE OUAS

TEKHARF çalışması son verilerine göre, ülkemizde yaklaşık 3,5 milyon koroner kalp hastasının bulunmaktadır ve bu sayının yaşlanma yolunda ilerleyen halkımızda yılda %4 arttığı, yılda 210 bin yurttaşımızın da KKH'den öldüğü tahmin edilmektedir. Ölümcül olan ve olmayan koroner olaylar için - çoğu metabolik sendromun öğesi olan - önemli bağımsız etkenler olarak, her iki cinsiyette HT, DM, abdominal obezite, kompleman C3 bileşeni ve CRP ile erkekte sigara içimi, trigliseritler, düşük HDL kolesterol, kadında da fibrinojen görülmektedir. Yıllık mortalite ise, 20 yaş ve üzeri nüfusta binde 11,4 (erkeklerde 13,5, kadınlarda 9) olarak hesaplanmıştır (Onat, 2017).

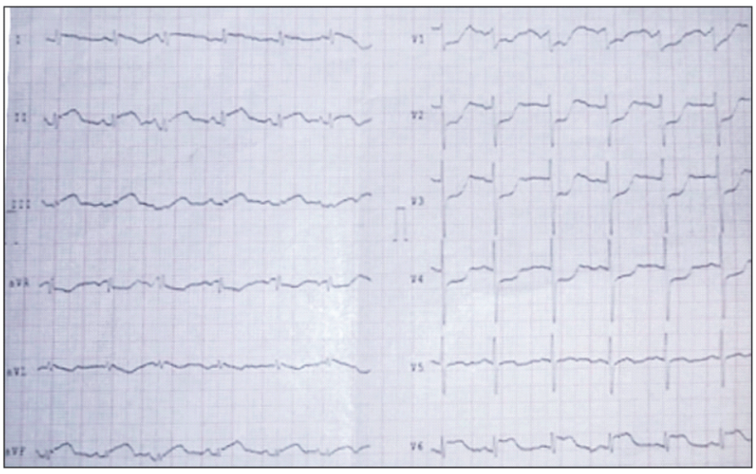
OUAS ile KV hastalık arasındaki ilişkiye dair kanıtlar yıllar öncesine dayanmaktadır. OUAS'lı hastalarda noktürnal iskemilerin bulunabileceği (Şekil 6), KKH olanlarda OUAS'ın daha sık (%30) ve akut Mİ geçiren erkeklerde ise %70 gibi daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (Peker ve ark., 1999; Konecny ve ark., 2010). Randomize kontrollü bir çalışmada, 662 revaskülarize edilmiş KKH olan hastaların %63,7'sinde AHİ ≥15/sa olduğu, ancak çoğu hastaların gündüz aşırı uykululuk hali tanımlamadığı gösterilmiştir (Glantz ve ark., 2013). OUAS'lı hastalarda KKH gelişme riskinin, yedi yıllık takipte, yaş, sigara, vücut kitle indeksi ve kan basınçlarından bağımsız olarak yaklaşık beş kat daha fazla olduğu (Peker ve ark., 2002), OUAS'lı hastaların sıklıkla akut Mİ ile başvurdukları (Dursunoglu ve ark., 2007) (Şekil 7 ve 8) ve KKH olanların uzun dönem takiplerinde, diğer değişkenlerden bağımsız olarak, OUAS varlığında mortalitenin daha yüksek olduğu (Doherty ve ark., 2005) gösterilmiştir.

OUAS'lı bir hastanın polisomnografi (PSG) kaydındaki elektrokardiyografisinde (EKG) koroner iskemiyi düşündüren T dalgası negatifliği Şekil 6'da gösterilmektedir. Ayrıca akut Mİ ile başvuran OUAS'lı bir hastanın Şekil 7'de gösterilen EKG'sinde sinüs ritmi, inferolateral derivasyonlarda (DII, DIII, aVF, DI, V6) 2 mm kadar ST elevasyonu ve anteroseptal derivasyonlarda (V1 ile V4) 4-5 mm kadar ST depresyonu izlenmektedir. Aynı hastanın koroner anjiyografisinde, koroner lezyonları ve yapılan 'perkütan' koroner girişim (stent implantasyonu) sonuçları Şekil 9'da gösterilmiştir (Dursunoglu ve ark., 2007).

KKH ve OUAS'da Endotel Fonksiyon Bozukluğunun Potansiyel Mekanizmaları

Endotel, damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır. Endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, HT, DM, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve kimyasal etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Bu denge bozulduğunda, endotel uyarılmakta ve proaterojenik ve proenflamatuar bir rol üstlenmektedir (Davignon ve ark., 2004).

Şekil 6. Obstrüktif uyku apne sendromu olan bir hastanın polisomnografi kaydındaki EKG trasesinde koroner iskemiyi düşündüren T dalgası negatifliği gösterilmektedir.

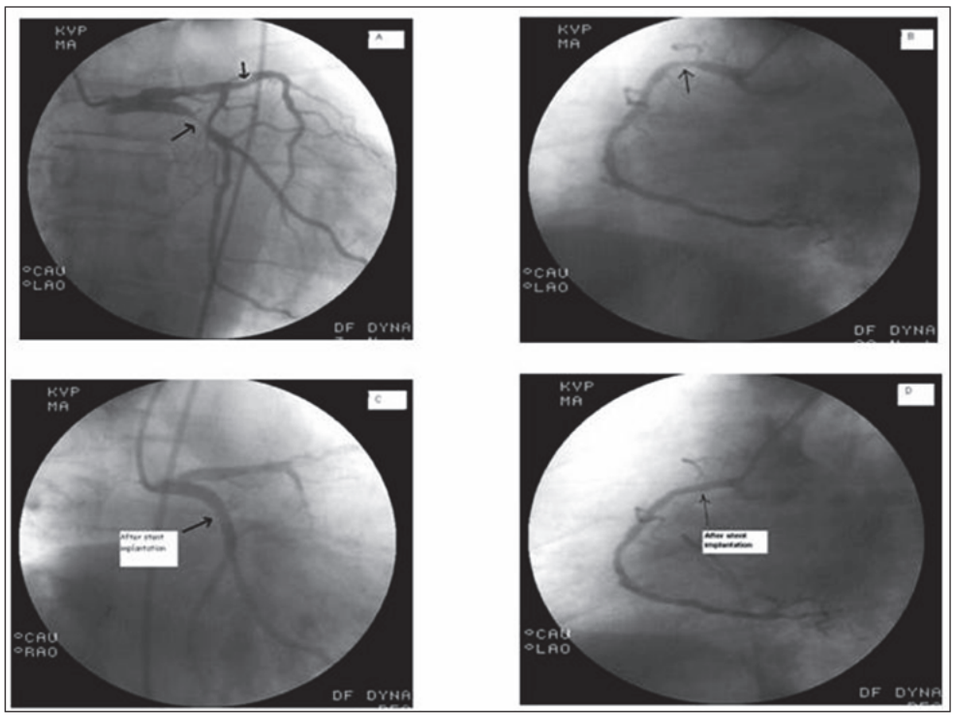


Şekil 7 ve 8. Akut miyokart enfarktüsü ile başvuran obstrüktif uyku apne sendromlu bir hastanın EKG'sinde sinüs ritmi, inferolateral derivasyonlarda (DII, DIII, aVF, DI, V6) 2 mm kadar ST elevasyonu ve anteroseptal derivasyonlarda (V1 ile V4) 4-5 mm kadar ST depresyonu izlenmektedir (Dursunoğlu ve ark., 2007).

Endotel zedelenmesi, aterosklerozu tetikleyen temel mekanizmadır. Endotel hasarında salgılanan serotonin, histamin, adrenalin ve adenozin difosfat (adenosine diphosphate, ADP), damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. ADP reseptörleri, trombosit kümeleşmesinde rol almaktadırlar.

Ateroskleroz, vasküler olayların temelinde suçlanan, dinamik ve ilerleyici enflamatuar bir patolojidir (Davignon ve ark., 2004; Libby ve ark., 2002; Ross ve ark., 1999). Enflamasyon süreci, "genetik kontrol" altındadır. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, yapışma (adezyon) molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır (Tablo 3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun "enflamatuar" bir hastalık olduğunu ve bir enflamasyon göstergesi olan CRP'nin (özellikle yüksek duyarlıklı CRP [high senssitive, hs-CRP]) serumda yükselmesinin koroner ateroskleroz için bir belirteç olduğunu göstermektedir (Libby ve ark., 2002; Ridker ve ark., 2000; Hansson ve ark., 2001; Onat ve ark., 2008). Amerikan Kalp Hastalıkları Kontrol ve Önleme Birliği/Merkezi (American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention), hs-CRP düzeylerini düşük risk (<1 mg/L), orta risk (=1-3 mg/L) ve yüksek risk (>3 mg/L) olarak ayırmakta ve güvenilir so–

nuç için iki hafta arayla iki ayrı ölçüm yapılmasını önermektedir (Pearson ve ark., 2003). Gelişen enflamasyon sonucu düz kas hücre göçü ve çoğalması meydana gelmektedir. Trombositler, glikoprotein Ib reseptörüyle zedelenen endotel bölgesine (subendotelyal bölgeye) ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörüyle de faktör VIII (von Willebrand faktörü) ve fibrinojene bağlanarak alfa granüllerini boşaltırlar ve platelet kökenli büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) salgılanması ile aterosklerozu başlatan olayın tetiği çekilmiş olur. PDGF, düz kas hücre ve fibroblast reseptörlerine bağlanır, düz kas hücrelerinde fosforilasyon ve deoksiribo nükleik asit (DNA) yapımı sonucu düz kas hücre çoğalmasına yol açar; kollajen, elastin, mukopolisakkarid salgılanmasını uyarır.



Şekil 9. Akut miyokart enfarktüsü nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan obstrüktif uyku apne sendromlu hastanın koroner lezyonlarının ve 'perkütan' koroner girişim (stent implantasyonu) sonuçlarının gösterilmesi. A) Sol koroner anjiyogram proksimal sirkumfleks arterde (left circumflex, LCX) ciddi darlığı, ön inen arterde (left anterior descending artery, LAD) ise kritik olmayan lezyonu göstermektedir. B) Sağ koroner anjiyogram ise sağ koroner arter (right coronary artery, RCA) proksimalindeki ciddi darlığı göstermektedir. C) Stent implantasyonu sonrası LCX lezyonunun başarı ile giderildiği, lümen açıklığının sağlandığı gözlenmektedir. D) Benzer şekilde, başarılı stent implantasyonu sonrası RCA lezyonunun giderildiği, lümen açıklığının sağlandığı izlenmektedir (Dursunoğlu ve ark., 2007).

Tablo 3. Aterosklerozda rol oynayan mediyatörler.

En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi (fatty streak) olup, makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümende tıkanıklığa yol açmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan fibröz plak oluşmaktadır. Plakta yarılma (fissüre) veya yırtılma (rüptüre) olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyonlar ise komplike lezyon olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturmaktadır. Trombüs oluşumu, plak üzerindeki "endotel erozyonu"na ya da fibröz kapsülün "yırtılması"na bağlıdır. Oluşan trombüs, duvariçi (intramural) veya lümen içindedir (intralüminal).

Başlangıçta koroner damar duvarında gelişen ve büyüyen aterom plağı zamanla koroner lümeni daraltmaya başlar ve kritik darlık (≥%50) oluşturan lezyonlar önceleri eforda (miyokarda oksijen sunusunun azalması) ya da duygusal streste (miyokart oksijen tüketiminin artması) semptomlara (kararlı anjina pektoris) yol açarken ilerleyen dönemde dinlenmede de semptomlar (kararsız anjina ya da Mİ) oluşturur (Miyokarda oksijen sunusu ve miyokart oksijen tüketimi arasındaki denge bozulur). Ancak akut koroner sendrom (AKS) gelişmesi için lezyonun her zaman kritik darlık oluşturması gerekmez. Plak yapısı önemli olup ince fibröz kapsüllü, büyük lipit çekirdekli ve yoğun enflamasyon (makrofaj ve T lenfositleri) içeren hassas (vulnarable) plaklar yarılmaya veya yırtılmaya çok uygundur. Hassas plak varlığında kritik darlık yaratmayan lezyonlar bile plak yırtılması sonucu endotel altındaki yapının kan içeriği (trombositler) ile temasa geçmesi sonucu trombotik süreç (yapışma, kümeleşme, çoğalma, trombosit tıkacı oluşumu ve trombositler ile endotelden sitokinler, yapışma molekülleri ve büyüme faktörlerinin salgılanması; aterotromboz) başlamış olur ve AKS klinik tablosu (kararsız anjina, Mİ, ani ölüm) oluşur. ST elevasyonlu Mİ'de oluşan fibrinden zengin kırmızı trombüs, trombolitik (fibrinolitik) ilaçlarla eritilebilmektedir. Kararsız anjina ve ST elevasyonsuz Mİ'de ise daha çok trombositten zengin beyaz trombüs ön plandadır (trombosit yükü fazla) ve aspirin ile heparin tedavisine ilaveten, özellikle yüksek riskli hastalar, ADP reseptör blokörleri (klopidogrel vb) ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban vb) ile yoğun antitrombosit tedavisi gerektirirler.

Kronik koroner sendromlarda (kararlı anjina pektoris vb) ise, damar duvarında oluşan ve belli ölçüde lümeni daraltan aterom plağı; kalın fibröz kapsüllü, küçük lipit çekirdekli ve daha az enflamasyon hücreleri (makrofajlar, lenfositler) içeren yapısından dolayı; stabil, yarılma ya da yırtılmaya karşı dirençli ve sağlamdır (kararlı plak). Bu nedenle semptomlar (tipik anjina pektoris), koroner darlığın ciddiyeti ve lokalizasyonuna göre; kalbin (miyokardın) iş yükünün (dolayısıyla oksijen gereksinimin) arttığı durumlarda (eforda, emosyonel streste, KB ve/veya KH'yi arttıran durumlarda (ciddi enfeksiyonlar, hipertiroidi, derin anemi, soğuk hava, ağır kaldırma vb) ortaya çıkar ve dinlenmekle ya da dilaltı nitratla 1 ile 10 dk (genellikle 3-5 dk) arasında geçer; istirahatte görülmez.

Hem aterosklerotik vasküler olaylarda, hem de OUAS'da önemli ölçüde endotel fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Apne ve hipoksi, endotel hasarı ile sonuçlanabilir.

Endotel hücresinin hipoksik strese vereceği yanıt bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır (Faller ve ark., 1999):

1. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olacaktır.

2. Kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas çoğalması ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır.

Önceleri endotel kaynaklı gevşetici faktör (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) olarak bilinen NO, L-arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile oluşmaktadır ve biyosentezi oksijen bağımlı bir reaksiyondur. Bu nedenle, hipoksi direkt olarak dokularda NO sentezini etkilemektedir (Leeman ve ark., 1999).

NO, endotel üzerinde birçok koruyucu fonksiyona sahiptir: Siklik guanozin monofosfat (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) üzerinden vasküler gevşeme (vazodilatasyon) sağlar, trombositlerin yapışmasını ve kümeleşmesini önleyerek intravasküler trombozisi azaltır ve düz kas hücre çoğalmasını sınırlandırır/azaltır, intimal hiperplaziyi önler, düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) oksidasyonunu azaltır, sitokinler (tümör nekroz faktörü [TNF] alfa vb) ile endotelin-1 salgılanmasını azaltır, lökosit yapışma moleküllerinin ortaya çıkışını engeller, varsa aterosklerotik plağın yırtılmasını önler ve sonuç olarak aterosklerozdan koruma sağlar.

OUAS'da ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proenflamatuar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış vardır (Tablo 4). Aterojenik süreçte endotel hücrelerine lökosit yapışması ve kümeleşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. OUAS'da tekrarlayan hipoksi atakları, yapışma moleküllerinin salınımını ve TNF-alfa, interlökin-6 (IL-6), CRP gibi enflamatuar belirteçleri arttırmakta, lipit peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna yol açarak NO sentezini azaltmakta ve yıkımını arttırmakta, böylelikle NO biyoyararlanımı azalmaktadır (Davignon ve ark., 2004; Libby ve ark., 2002; Ross ve ark., 1999; Hansson ve ark., 2001). Tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksitadif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır (Lavie ve ark., 2003). CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeylerininde azalmanın ve NO seviyelerinde iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (Dyugovskaya ve ark., 2002; Schulz ve ark., 2000; Ip ve ark., 2000; Lavie ve ark., 2003; Yokoe ve ark., 2003; Xie ve ark., 2013). Ayrıca OUAS'da anormal koagülasyon olaylarının da rol oynadığı düşünülmektedir. OUAS'da serum fibrinojen seviyeleri ve plazma vizkositesi artmıştır ve bu hastalarda CPAP tedavisi ile normale dönen artmış trombosit aktivasyonu ve kümeleşmesi de vardır (Chin ve ark., 1996). Öte yandan, fibrinolitik aktivite bozulmuş, plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) düzeyleri ise artmıştır (Rangemark ve ark., 1995). Bir glikoprotein olan ve anjiyogenezde rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) seviyeleri OUAS'da oksijen desatürasyonunun şiddeti ile orantılı bir şekilde artmakta ve CPAP tedavisi ile de anlamlı derecede azalmaktadır (Schulz ve ark., 2002). Ateroskleroz gelişiminde suçlanan vasküler yapışma molekülleri (hücre içi yapışma molekülü-1 [intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1], vasküler hücre yapışma molekülü-1 [vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1], E-selektin) de OUAS hastalarında yüksek seviyelerde bulunmuş ve CPAP tedavisi ile başarılı bir şekilde azalmıştır (Lavie ve ark., 2002; Chin ve ark., 2000).

Adipoz doku kaynaklı biyolojik aktif bir peptid olan adiponektinin, endotelyal hücreler ile makrofajlarda antiaterojenik ve antienflamatuar etkilerinin olduğu; adiponektinin serum düzeyinin KKH, DM ve metabolik sendrom varlığında azalmış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Kumada ve ark., 2003; Salmenniemi ve ark., 2004; Göksoy ve ark., 2009). Bir çalışmamızda OUAS hastalarında serum adiponektin düzeylerinin, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu ve adiponektin düzeylerinin, AHİ ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterirken, en düşük ve ortalama oksijen satürasyonları ile anlamlı olarak pozitif korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır (Öztürk ve ark., 2012).

OUAS'da gelişen KV olayların etiyopatogenezinde endotelyal hasar ve fonksiyon bozukluğu, enflamatuar mediyatörlerin artışı, protrombotik faktörlerin artışı, artmış sempatik aktivite, hipoksemi, bozulmuş vagal aktivite ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır (Tablo 4).

Uyku Apnede Kardiyovasküler Olayların Potansiyel Mekanizmaları.

1. Endotelyal Hasar ve Disfonksiyon
- Artmış endotelin-1 aktivitesi
- Azalmış nitrik oksit (NO) üretimi
- Kolinerjik uyarıya azalmış vazodilatasyon yanıtı
- Artmış interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)
- Artmış vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)
- Artmış E-selektin
- Vasküler endotele artmış lökosit adhezyonu
- Artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
- Artmış platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
- Doku büyüme faktörü (TGF)
- Insulin-benzeri büyüme faktörü (ILGF)

2. Inflamatuvar Mediyatörlerin Artışı
- C-reaktif protein (CRP)
- Interlökin 1 ve 6 (IL-1 and 6)
- Tümör nekrotizan faktör- alfa (TNF-α)
- Monosit adhezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)
- Platelet-endotelyal hücre adhezyon molekülü (PECAM)
- Serbest oksijen radikalleri ile oksidatif stres
- Platelet faktör-4 (PF-4)
- Endotelin
- Tromboksan A2 (TX-A2)

3. Protrombotik Faktörlerin Artışı
- Fibrinojen
- Platelet aktivasyon ve agregasyonu
- Plasminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1)

4. Artmış Sempatik Aktivite
(Havayolu tıkanıklığına bağlı abartılmış negatif intratorasik basınç)
- Başlangıçta inhibisyon, sonra progressif olarak sempatik SS aktivitesinde artış)
- Artmış dinlenme kalp hızı (KH)
- Azalmış R-R interval variabilitesi (KHD)
- Artmış kan basıncı (KB) variabilitesi
- Miyokardiyal transmural basınç artışı
- Sol ventrikül ard-yük artışı
- Sağ ventriküle venöz dönüş artışı
- Sol ventrikül ön-yük azalışı
- Apne esnasında– azalmış atım hacmi ve KB düşüşü
- Apne sonrası– atım hacminde artış, KB ve KH artışı

5. Hipoksemi
- Sempatik uyarılma
- İskemi- Endotelyal hücre reperfüzyon hasarı
- Miyokarda oksijen dağılımının azalması

6. Bozulmuş Vagal Aktivite

7. Insülin Direnci

Tablo 4. Obstrüktif uyku apne sendromunda gelişen kardiyovasküler olayların potansiyel mekanizmaları.

KALP YETERSİZLİĞİ VE OUAS

Kalp yetersizliği (KY), sıklıkla KKH, HT, kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler ve DM gibi çeşitli nedenlerle akut veya kronik olarak gelişen ve değişik derecelerdeki (sistolik ve /veya diyastolik) miyokart pompa yetersizliği sonucu dokuların perfüzyon yetersizliğine ve klinik semptomlara neden olan bir sendromdur. Akut sol kalp yetersizliği (kardiyojenik pulmoner ödem), akut solunum yetersizliğinin en sık nedenlerinden biridir. Kalp yetersizliği olan hastalarda apne ve hipopnelerin yanı sıra, başta Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) olmak üzere uykuda solunum bozuklukları gelişebilmektedir. Diğer yandan KY gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de uyku ile ilişkili solunum bozukluklarıdır (Dursunoğlu, 2009; Dursunoğlu, 2010; Dursunoğlu, 2011; Peker ve ark., 2014). Genetik ve çevresel faktörlerin eşliğinde KKH ve HT gibi KV olaylar, obezite ve DM (ki tümü sıklıkla OUAS'a eşlik eder ve sol ventrikül hipertrofisinin de bağımsız belirleyicisidirler), başlangıçta genellikle sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğuna ve ilerleyen dönemde de klinik KY'ne neden olabilmektedir.

Obstrüktif apneler sırasında yaşanan negatif intratorasik basınç artışıyla sağ ventriküle venöz dönüş artar, sağ ventrikül genişler, interventriküler septum sola doğru yer değiştirir ve sol ventrikül dolumu engellenir, bunun sonucu olarak atım hacmi ve kalp debisi azalır (Dursunoğlu, 2009) (Şekil 3). Ayrıca, apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve uyanıklık reaksiyonları sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur ve periferik vazokonstriksiyon gelişir, sol ventrikül ardyükü fazlalaşır ve tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkıda bulunur (Şekil 2). Obstrüktif apne sonucu -40 mmHg düzeyinde oluşan negatif plevral basınç, sol ventrikül transmural basıncını 120 mmHg'dan 160 mmHg'ya yükseltmektedir (Şekil 4). Bu durum, aort sistolik kan basıncının 120 mmHg'dan 160 mmHg'ya artışına eşdeğerdir (hipertansiyonda olduğu gibi). Ancak CPAP uygulaması ile sol ventrikül transmural basıncında azalma da sağlanabilmektedir. Sistol sırasında sol ventrikül transmural basıncı Şekil 4'de gösterilmektedir (Dursunoğlu, 2009). Kardiyovasküler sistem üzerindeki tüm bu olumsuz etkiler, KKH, HT veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda daha da ciddi seyreder ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır.

Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda, sistolik KY hastalarının %5-30'unda obstrüktif ve %30-60'ında ise santral apneler saptanmıştır (Sin ve ark., 1999). Santral uyku apne sendromu (SUAS) ve CSS varlığında, KY ağırlaşmakta, noktürnal KB artmakta, miyokart iskemisi oluşmakta, hastaların tıbbi tedavisi güçleşmekte, aritmiler ile ani ölüm gelişebilmektedir. Klinik KY'de pulmoner ödeme bağlı olarak taşipne ve hiperventilasyon ve sonuçta hipokapni gelişmekte ve CSS ile santral apne oluşmaktadır.

Santral uyku apne sendromu, uyku sırasında santral solunum merkezinin (medulla ve ponstaki dorsal ve ventrolateral nöronlar) solunum kaslarına komut vermeyi durdurmasıyla karakterizedir. Dolayısıyla OUAS'ın tersine, SUAS'da solunum çabası ve intratorasik basınç değişimi yoktur ve solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri de olmamaktadır. SUAS, hiperkapnik ve hiperkapnik olmayan (normo veya hipokapnik) olmak üzere iki türdür ve ikincisi daha sıktır. Hiperkapnik SUAS'da santral alveoler hipoventilasyon sözkonusudur ve hem uyku hem de uyanıklıkta hiperkapni izlenir. Santral alveoler hipoventilasyona her zaman apneler eşlik etmemektedir. Uykuda santral apnelerin olması ise her zaman gündüz hipoventilasyon olmasını gerektirmez. Hiperkapnik olmayan SUAS'da ise birincil solunum kontrolünün azalması veya solunum kas güçsüzlüğü eşlik etmez, solunum kontrolünün istikrarsızlığı (instabilite) sözkonusudur. Solunumsal kemoreseptörlerin artması ya da mekanik uyarımla solunum merkezinin refleks inhibisyonu da hiperkapnik olmayan SUAS oluşumunda rol oynayabilir (Wuyam ve ark., 2000). Hiperkapnik olmayan SUAS'da uyku ve uyanıklıkta karbondioksit parsiyel basıncının ($PaCO_2$) normal veya düşüktür (normo veya hipokapni). Bu periyodik solunuma, solunum merkezindeki dalgalanmalar yol açmaktadır. Solunum kontrolündeki istikrarsızlık ile birlikte geçici olarak $PaCO_2$ düşer ve solunumu uyaran eşik değerin altında kalır. Hiperkapnik olmayan SUAS'lı hastaların çoğunda uyku ve uyanıklıkta $PaCO_2$ değerleri, kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu düşük $PaCO_2$ değeri apne eşiğine çok yakındır ve NREM'de $PaCO_2$'deki 1-3 mmHg'lık bir düşüş santral apne oluşturabilmektedir. Sağlıklı bireylerde ise 3-6 mmHg'lık düşüşle bile santral apne oluşmamaktadır. Cheyne-Stokes solunumu, hiperkapnik olmayan SUAS tiplerinden biridir. Cheyne-Stokes solunumu, periyodik olarak santral apne-hipopne-hiperpneler (tipik olarak tidal hacmin artan-azalan [kreşendo-dekreşendo] patern gösterdiği hiperventilasyon) ile karakterize patolojik bir solunum biçimidir ve periyodik solunum olarak da adlandırılır. CSS, genellikle NREM'de izlenir; gündüz uyanıkken de görülebilir. Gündüz uyanıkken CSS izlenmesi daha çok altta yatan KY, inme, böbrek yetersizliği gibi bir hastalık varlığının göstergesidir. KY'li hastaların yaklaşık olarak %30-60'ında CSS görülür ve hastalığın mortalitesini artırır (Sin ve ark., 1999). Kalp yetersizliği olan hastalarda CSS'na yol açan mekanizma, uyku sırasında gelişen hiperventilasyonla birlikte hipokapnidir. Ayrıca KY'de üst hava yollarında oluşan venöz konjesyona bağlı olarak havayolu lümen daralması sonucu obstrüktif apne de oluşabilmektedir. Ayrıca üst solunum yolu rezistansının horlama sırasında artması, uyanıklık reaksiyonu oluşturarak ve hipoventilasyona yol açarak santral apneye neden olabilmektedir (Wuyam ve ark., 2000). Ciddi SUAS'lı hastalar, bozulmuş kardiyak otonom kontrole ve ventriküler erken atım ile ventriküler taşikardinin daha sık eşlik ettiği elektriksel istikrarsızlığa sahiptirler (Javaheri ve ark., 1998). Aynı zamanda bu hastalarda plazma ve idrar norepinefrin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir (Naughton ve ark., 1995). Apneye bağlı hipoksi ve uyanıklık reaksiyonları, sempatik aktivite artışına ve dolayısıyla dolaşımda artmış katekolamin düzeylerine yol açmakta ve bu durum kardiyotoksik etki oluşturmaktadır. Sonuçta KY daha da ağırlaşmakta, noktürnal KB artmakta, miyokart iskemisi ve aritmiler oluşabilmekte ve mortalite yükselmektedir.

Cheyne-Stokes solunumu olan KY hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) daha düşük, kardiyak aritmi prevalansı daha yüksek, prognoz daha kötü ve mortalite daha fazladır (Lanfranchi ve ark., 1999). Mortalitenin daha yüksek olmasının nedeni santral apnelere bağlı olarak artmış sempatik aktivite, düşük kalp debisi ve azalmış barorefleks sensivitesidir. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon (AF), KY ya da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, CSS için başlıca risk faktörleridir (Sin ve ark., 1999; the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999).

Kalp yetersizliği olan hastalarda sempatik sinir sistemi etkinliği artarken, parasempatik sistem etkinliğinde azalma olmaktadır (Floras, 1993). Plazma katekolamin yüksekliği, KY hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Floras ve ark., 1993). Artmış sempatik (adrenerjik) aktivasyon, az tuz alımı, diüretik tedavisi, azalmış kan hacmi, düşük KB (hipotansiyon) gibi uyaranlar sonucunda, böbreklerden renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) uyarılmaktadır. Artmış sempatik aktivasyon, kısa dönemde kompansatuar bir rol oynasa da, kronik dönemde birçok olumsuz etkiler göstermektedir: RAAS ve diğer nörohormonlar uyarılmakta, ardyük artmakta, miyositler üzerine doğrudan toksik etkiler ortaya çıkmakta ve özellikle miyokart iskemisi varlığında ventriküler aritmiler ile ani kardiyak ölüm gelişebilmektedir. Azalmış sol ventrikül EF, sistolik fonksiyon bozukluğunu yansıtmakta olup klinik olarak belirgin KY olmasa da, altta yatan neden ne olursa olsun, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir. Apneler sırasında

atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artmaktadır. Bu artışın; venöz dönüşü arttıran toraks içi basınç dalgalanmaları (geçici merkezi hipervolemi), apnelerin oluşturduğu hipoksi ve buna bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, sağ ventrikül içi basınç artışı ve sağ atrium gerilmesi ile ANP salınımının uyarılması gibi birçok açıklaması olabilir. Apneler sırasındaki diürez (noktüri), bu ANP yükselmeleri ile açıklanmaktadır.

Kalp yetersizliğinde görülen SUAS sendromunun tipik klinik bulguları, tekrarlayan uyanıklık reaksiyonlarının yol açtığı uyku bölünmelerine bağlı gündüz aşırı uykululuk hali ve yorgunluktur. KY hastalarında sıklıkla görülebilen uykuda solunumsal bozuklukların (apne, hipopne, CSS) tanısı için, halen PSG kullanılmaktadır. Obstrüktif apnelerde PSG'de toraks ve karın hareketleri devam ederken (üst havayolu tıkanıklığını yenmek için artmış solunum eforu vardır), santral apnelerde ise bu hareketler gözlenmez (santral komut yetersizliği).

Kalp yetersizliği tedavi stratejisinde, KY'ye neden olan temel etiyolojinin saptanıp tedavi edilmesi ve KY'ni presipite edebilecek faktörlerin kontrol altına alınması; özellikle akut dönemde organ fonksiyon bozukluğu ve/veya yetersizliğinin gelişmesinin önlenmesi açısından yeterli doku oksijenizasyonunun (perfüzyonunun) sağlanması önem taşımaktadır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bağımsız belirleyicileri olan HT, obezite, DM ve KKH sıklıkla OUAS'a eşlik ederler. Özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ciddi OUAS hastaları, KY için yüksek risk oluştururlar. Kalp yetersizliği ve ölüme ilerleyişi önlemek için, ventrikül fonksiyon bozukluğunun erken tanı ve uygun tedavisi önemlidir. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diüretik, beta blokör ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin-converting enzyme, ACE) inhibitörlerinin aynı zamanda SUAS ağırlığını azalttığı da gösterilmiştir (Bradley ve ark., 2003; Javaheri ve ark., 2000). Başarılı OUAS tedavisi ile de, KY fonksiyonel kapasitesi (New York Kalp Derneği [New York Heart Association, NYHA] sınıflaması) ve sol ventrikül EF düzelmektedir (Kaneko ve ark., 2003). Standart KY tedavisinde diüretikler, vazodilatörler, inotropik ajanlar ve destek oksijen tedavisi ile çoğu hastada hızlı düzelme sağlanmasına karşın; bir grup hastada yanıt alınamamakta, hipoksemik (tip 1) solunum yetersizliği gelişebilmekte ve bazı hastalarda eşlik eden hiperkapni ve solunumsal asidoz nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi olabilmektedir.

İnvazif olmayan mekanik ventilasyon (non-invasive mechanical ventilation, NİMV) uygulamasının başlıca üç modu vardır: CPAP, iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bilevel positive airway pressure, BPAP) ve adaptif servo ventilasyon (ASV). Kalp yetersizliği olan hastalarda akut dönemde uygulanan NİMV tedavisinin, sol ventrikül ardyükünü azaltarak sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği, entübasyon gereksinimini ve kısa dönem mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (Dickstein ve ark., 2008). Kronik KY hastalarında uygulanan NİMV (özellikle ASV) tedavisi ise, santral ve obstrüktif apne, CSS gibi uykuda solunumsal bozuklukları düzeltebilmekte ve özellikle morbidite üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır (Bradley ve ark., 2005). Adaptif servo ventilasyon tedavisinin CSS olan KY hastalarında, nazal oksijenin (O2, 2 L/dk), CPAP ve BPAP titrasyonuna göre, solunum paternini ve uyku kalitesini daha iyi düzelttiği ve CSS'yi ve santral apneleri daha iyi giderdiği gösterilmiştir (Teschler ve ark., 2001). Tarafımızdan yapılan bir çalışmada ise, fonksiyonel kapasitesi NYHA II-III olan KY hastalarında eşlik eden CSS/ SUAS'ın giderilmesinde ASV akut dönemde etkin bulunmuştur (Gür ve ark., 2009). Bu çalışmamızda ayrıca ASV'nin bir gecelik kullanım sonrasında bile plazma katekolaminlerinde ve serum N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeylerinde anlamlı azalmalar sağladığı da gösterilmiştir.

Uyku ilişkili solunumsal bozuklukların tedavisi ile KV olaylar önlenebileceği/azaltılabileceği gibi, KV hastalığı veya KY olan hastalarda da uykuda solunumsal bozuklukların düzeltilmesi ile morbidite ve mortalitede azalmalar sağlanabilmektedir (Peker ve ark., 2002; Doherty ve ark., 2005; Davies ve ark., 1993). Etkin CPAP uygulaması, solunum sırasında plevral basınç dalgalanmalarını önleyerek ve kalp hızı değişkenliğini azaltarak KY tedavisine olumlu katkıda bulunmakta; miyokardiyal transmural basınç, sol ventriküler ardyük ve sempatik aktivite azalmakta, sol ventrikül EF ise %25 ile %34 dolayında artmaktadır (Mansfield ve ark., 2004). Çalışmalarımızda, orta-ciddi OUAS hastalarında sol ventrikül global (sistolik+diyastolik) fonksiyon bozukluğunu yansıtan artmış MPİ ile birlikte sol ve sağ ventrikül kitle ve kitle indeksinin artmış olduğu ve etkin CPAP tedavisi ile, altı aylık sürede bile, miyokart yapı ve fonksiyonlarında düzelmelerin olabileceği ilk kez gösterilmiştir (Dursunoglu ve ark., 2005; Dursunoglu ve ark., 2005; Dursunoglu ve ark., 2006; Dursunoglu ve ark., 2007). Bu çalışmalarımızda MPİ ile OUAS şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmış ve bu nedenle özellikle diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunan OUAS hastalarının KY için yüksek risk taşıdığı vurgulanmıştır. Çalışma bulgularımız, başka araştırmacılar tarafından da elde edilerek desteklenmiştir (Romero-Corral ve ark., 2007).

Obstrüktif uyku apne sendromunda kardiyak yapı ve fonksiyonlarının bozulabileceği, sistolik, diyastolik ya da global fonksiyon bozukluğunun ya da klinik KY'nin gelişebileceği hatırda tutulmalı; KY olan hastalarda da uyku ile ilişkili solunum bozuklukların gelişebileceği ve tüm bu birlikteliklerin hastalığın tedavisini güçleştirerek morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyeceği dikkate alınmalıdır. Diğer yandan, klinik KY olmaksızın özellikle apnesi ve hipoksemisi olan akut Mİ hastalarının, uyku bozuklukları açısından değerlendirilmesi de önem taşımaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında, risk faktörlerinin azaltılmasının ya da kontrolünün sağlanmasının ve medikal tedavisinin yanısıra; NİMV tedavisinin de etkin bir şekilde uygulanmasının, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır.

Uyku yoksunluğunun KV sonuçları hala belirsizliğini sürdürmekle birlikte; günde beş saat veya daha az uyumanın KV riskinde %39 bir artışla birlikte olduğu gösterilmiştir (Ayas ve ark., 2003). Ayrıca sık sık uyku yoksunluğu atakları yaşamanın, gündüz KB artışlarına neden olabileceğine dair bazı kanıtlar da bulunmaktadır (Tochikubo ve ark., 1996).

ARİTMİLER, ANİ ÖLÜM VE OUAS

OUAS'lı hastalarda başta noktürnal olmak üzere aritmilere oldukça sık rastlanmaktadır (Guilleminault ve ark., 1983; Hoffstein ve ark., 1994; Shepard ve ark., 1985). Uyku çalışması yapılan 458 hastanın EKG analizlerinden aritmi prevalansı, OUAS'lı hastalarda %58 ve apnesi olmayanlarda ise %42 olarak saptanmış olup, bu aritmilerin çoğu da AHİ>40/saat olan hastalarda gözlenmiştir (Hoffstein ve ark., 1994). Bir çalışmamızda OUAS'lı hastalarda düzeltilmiş QT dispersiyonunun arttığı, OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu ve CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (Dursunoglu ve ark., 2005; Dursunoglu ve ark., 2007). Apne sırasında, kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının vagal siniri ve hipokseminin de karotis cisimciğini uyarması ile bradiaritmiler oluşabilmektedir. Her apne siklusunda KH'de çeşitli değişimler olmaktadır. Apne sırasında SSA ve periferik direnç giderek artmakta ve apne, uyanıklık reaksiyonları veya hiperventilasyon ile sonlanırken, vagal uyarım azalmakta ve ani bir taşikardi oluşabilmektedir. Eşlik eden KKH ve/veya KY ile sol ventrikül fonksiyon bozukluğu aritmi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Supraventriküler aritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Derin hipoksemi varlığında (oksijen satürasyonu <%60) ventriküler aritmilerde belirgin artış gözlenmektedir (Shepard ve ark., 1985). Obstrüktif apneler sırasında bradikardi

(<40 vuru/dk) 1. ve 2. derece atriyoventriküler ve sinoatriyal blok gelişebilmektedir (Guilleminault ve ark., 1983). OUAS'lı hastalarda %10'a varan oranlarda geçici kalp blokları bildirilmiştir (Harbison ve ark., 2000). Özellikle genç erkek olgularda REM uykusunda bradikardi gelişmektedir. Guilleminault ve arkadaşları, 400 olguluk geniş serilerinde; %7 sinüzal bradikardi, %11 sinüzal arrest, %8-20 atriyoventriküler (AV) blok saptamışlardır (Guilleminault ve ark., 1983). Ağır OUAS (AHİ>50/sa), morbid obezite, REM uykusu, ciddi hipoksi ile bradikardi oluşumu arasında ciddi korelasyonlar saptanmıştır. Genel anlamda aritmi riski hastalık şiddeti (AHİ) ile ilişkili bulunmuş ve CPAP tedavisi ile birçok aritminin çoğu hastada (%88) düzeldiği gösterilmiştir (Becker ve ark., 1995). OUAS olgularında taşiaritmilere de oldukça sık rastlanmaktadır. Ventriküler erken vuru (VEV) prevalansı, AHİ ve noktürnal oksijen desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

OUAS hastalarında özellikle ventriküler kaynaklı olmak üzere aritmilerin sık olduğu, KY olanlarda VEV, bigemine VEV ve ventriküler taşikardilerin (VT) daha sık gözlendiği, sinüs duraklaması ve AV blokların hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve CPAP tedavisi ile azaldığı (Vizzardi ve ark., 2017); ayrıca AF'nin OUAS ile kuvvetli ilişkide olduğu ve cerrahi girişimlerden sonra sık ve tekrarlayıcı olabildiği belirtilmektedir (Hohl ve ark., 2014). Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında, AF riski, özellikle koroner bypass olmuş OUAS'lı hastalarda olmak üzere, yaklaşık üç kat daha fazladır (Mooe ve ark., 1996). AF tekrarlama riski, noktürnal oksijen desatürasyon derecesiyle ilişkili bulunmuştur (Gami ve ark., 2004). KY olan OUAS'lı hastalarda AF ve VEV yüksek sıklıkta saptanmıştır (Javaheri ve ark., 2000). OUAS hastalarında AF sıklığının %40-50 dolayında olduğu belirtilmiş; obstrüktif apneler sırasında intratorasik basınç değişikliklerinin yaşandığı, sempatovagal dalgalanmaların olduğu, elektrofizyolojik ve hemodinamik değişiklikler ile sempatik ve nörohumoral aktivasyonun oluştuğu ve uzun dönemde tüm bu olayların atriyal fonksiyonları bozarak aritmojenik substrat yarattığı vurgulanmıştır (Valenza ve ark., 2014). Atriyal fibrilasyon ve inme için risk faktörleri sıklığının incelendiği 1210 obstrüktif uyku apne sendromu hastasını içeren bir çalışmada, hastaların çoğunu (%65,8) ciddi OUAS (AHİ>30/sa), %25,2'si hafif-orta OUAS (AHİ: 5-30/sa) oluşturmuş, %8,8 hastada ise OUAS saptanmamıştır (AHI<5/sa) (Wan ve ark., 2014). Ciddi OUAS hastaları, OUAS saptanmayanlara göre, anlamlı olarak daha yaşlı, vücut kitle indeksi (VKİ) daha fazla, HT daha sık ve daha yüksek 'CHADS' skoru (konjestif KY [congestive heart failure], HT, yaş [age], diyabet ve geçirilmiş inme [stroke]) saptanmış ve ciddi OUAS olan hastaların, OUAS olmayanlara göre, AF ve inme açısından daha yüksek riske sahip oldukları belirtilmiştir (Wan ve ark., 2014). Atriyal fibrilasyonlu ardışık 720 hasta ve miyokardiyal hastalığı olmayan 403 hastanın (korunmuş sol ventrikül EF'li) tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatış açısından 3,3±1,5 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada; OUAS ve obezitesi olan hastalarda sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK/hacim oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu; VKİ ve OUAS'ın, SVK ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shah ve ark., 2014). Bu çalışmada CPAP ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyenlere göre, SVK indeksi anlamlı olarak daha düşük saptanırken, SVK/hacim oranında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayarlama yapılmamış analizde OUAS ve VKİ, klinik sonuçlar ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken; çok değişkenli modelde yalnızca OUAS klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (HR=2,14; p=0,02) (Shah ve ark., 2014). Günümüzde, 2020 Avrupa Kardiyoloji Derneği (the European Society of Cardiology, ESC) AF kılavuzunda OUAS, yeni gelişen AF için bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (Hindricks ve ark., 2021).

Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin 2,6 kat daha fazla olduğu (gece yarısı-sabah 06:00 arası) gösterilmiştir (Gami ve ark., 2013). Ani kardiyak ölüm ile OUAS arasındaki ilişkinin araştırıldığı longitüdinal bir çalışmada, 10,701 erişkin ortalama 5,3 yıl süreyle izlenmiş; 142 hastada resüsitasyon yapıldığı veya fatal ani kardiyak ölüm olduğu (yıllık oran %0,27) ve OUAS'ın ani kardiyak ölüm riskini bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (Gami ve ark., 2013). Bu çalışmada çok değişkenli analizde, ani kardiyak ölüm için risk faktörleri olarak yaş, HT, KV hastalık, kardiyomiyopati veya KY, VEV veya sürekli ventriküler taşikardi ve noktürnal en düşük oksijen satürasyonu saptanmıştır. Ani kardiyak ölümün en iyi öngördürücüleri olarak yaş (>60 yıl için HR: 5,53), AHİ>20/sa (HR: 1,60), ortalama noktürnal oksijen satürasyonu <%93 olması (HR: 2,93) ve en düşük noktürnal oksijen satürasyonu <%78 olması (HR: 2,60; hepsi için p<0,0001) saptanmıştır. Araştırmacılar, noktürnal hipokseminin ani kardiyak ölümü, bağımsız ve güçlü bir şekilde öngördüğünü belirtmişlerdir (Gami ve ark., 2013).

OUAS tedavisinde ve komplikasyonlarının önlenmesinde, disiplinler arası yaklaşım çok önemlidir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında iyi bir öykü alınması (varsa KKH, HT, DM, kolesterol ilaçları, vb) ve fizik muayene yapılması, KV risk faktörleri (sigara, alkol, obezite vb) ile eşlik edebilecek KV hastalıklar (KKH, HT, DM, KY vb) açısından değerlendirilmesi, KV komplikasyonlarının önlenmesi açısından çok değerlidir. Hasta yakınması olmasa bile, nabız muayenesi ve kardiyak oskültasyonla bir aritmiden kuşku duyulabilir, KH ve ritmi değerlendirilebilir, hastanın tansiyonu (KB) ölçülebilir ve fizik muayenesi ile varsa KY tanısının konulması mümkündür. Aritminin kesin tanısı ve türü için istirahat EKG kaydı (bazen 24 saatlik Holter-EKG kayıtları); kalp yapı ve fonksiyonları için hiç şüphesiz ekokardiyografi (EKO) önem taşır. Özellikle yapısal bir kalp hastalığı zemininde oluşan aritmilerin, ani ölüm riski taşımaları nedeniyle, erken tanısı ve uygun tedavisi gerekmektedir. Miyokardiyal iskemi veya KKH tanısı açısından, eforlu EKG (Efor testi), miyokart perfüzyon sintigrafisi, koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi gibi seçenekler olsa da, hastanın sıklıkla klinik durumuna ve EKG'sine göre, tanıda halen altın standart olan koroner anjiyografi (KAG) önceliğini korumaktadır. Akut koroner sendrom hastalarında tartışmasız ilk tercihimiz olan KAG, aynı zamanda 'perkütan' koroner girişime (balon ve stent tedavisine) de imkan sağlamakta ve böylelikle yaşam kurtarıcı olmaktadır.

OUAS hastalarında KV global risklerin değerlendirilmesi ve (yaşam tarzı değişikliği, diyet, fiziksel aktivite ve gereğinde ilaçlarla) kontrol altına alınması ve uygulanacak etkin bir CPAP tedavisi, kardiyak aritmileri azaltacak, kan basıncını düşürecek (HT kontrolünü sağlayacak), KV olayları azaltarak mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- *Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. Respiration. 2001;68:566-572.*
- *Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. Arch Intern Med. 2003;163(2):205-209.*
- *Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. Thorax. 2000;55:934-939.*
- *Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep. 1999;22:217-223.*
- *Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous pasitive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:215-218.*
- *Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. Chest. 1995;108:625-630.*
- *Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Circulation. 2003;107:1822-1826.*

- *Bradley T, Logan A, Kimoff J, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. N Engl J Med. 2005;353:2025-2033.*
- *Buckle P, Millar T, Kryger M. The effects of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. Chest. 1992;102:31-35.*
- *Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:1972-1976.*
- *Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Med. 2000;109:562-567.*
- *Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with congestive heart failure. N Eng J Med. 1984;311(13):819-823.*
- *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-2572.*
- *Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. Chest. 2012;141(3):674-681.*
- *Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367.*
- *Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. Am Rev Respir Dis. 1993;147:630-634.*
- *Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109:III27-32.*
- *Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008 Oct;29(19):2388-442.*
- *Dimsdale JE, Loredo JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. Hypertension. 2000;35:144-147.*
- *Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest. 2005;127:2076-2084.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function. Eur Respir J. 2005;26:283-8.*
- *Dursunoglu D. Dursunoglu N, Evrengül H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnea syndrome patients without hypertension. Eur Respir J. 2005;25:677-681.*
- *Dursunoglu D, N. Dursunoglu. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. Tuberk Toraks. 2006;54(4):382-396.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension. Sleep Med. 2007;8(5):478-483.*
- *Dursunoglu D. Uyku Apne ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Komplikasyonlar, Fizyopatoloji, Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar. Özlem Matbaacılık, İstanbul. 2009.*
- *Dursunoğlu D. Uyku Apne ve Kalp Yetersizliği. In: A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği. Kozan Ö, Zoghi M (eds). Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2010;395-405.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N. Heart failure and sleep apnea. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38(2):135-43.*
- *Dursunoğlu D. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Kardiyak Disfonksiyon. In: UYKU Fizyolojisi ve Hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını, 2011;279-288.*
- *Dursunoğlu D. Uykuda Kardiyovasküler Fizyoloji. In: UYKU Fizyolojisi ve Hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds). Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını, 2011;41-44.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N. Uyku Apnesinin Klinik Uygulamasında Kardiyovasküler Biyobelirteçler. Tuberk Toraks. 2011;59(4):402-408.*
- *Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular consequences of sleep apnea: III-Impact of continuous positive airway pressure treatment. Letter to the Editor, Anadolu Kardiyol Derg. 2011;11(2):186.*
- *Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Non-invasive mechanical ventilation therapy in patients with heart failure. Anadolu Kardiyol Derg. 2012;12(3):261-268.*
- *Dursunoğlu D. Dursunoğlu N. İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu, Kardiyovasküler Biyo-Belirteçler ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Inflammation, Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Bio-Markers and Sleep Disordered Breathing. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):47-53.*
- *Dursunoğlu D. Dursunoğlu N. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Uykuda Solunum Bozuklukları: Sıklığı, Risk Faktörleri ve Klinik Önemi. Cardiovascular Diseases and Sleep Disordered Breathing: Prevalence, Risk Factors and Clinical Significance. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):1-6.*
- *Dursunoğlu D. Uykuda Kardiyovasküler Fizyoloji. Cardiovascular Physiology in Sleep. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):7-10.*
- *Dursunoğlu D. Aritmiler, Ani Ölüm ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Arrhythmias, Sudden Death and Sleep Disordered Breathing. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):54-57.*
- *Dursunoğlu D. Kalp Yetersizliği ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Heart Failure and Sleep Disordered Breathing. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):58-65.*
- *Dursunoğlu D. Dursunoğlu N. Kalp Hastalıkları ve Uykuda Solunum Bozuklukları: Ne Yapalım, Nelere Dikkat Edelim? Cardiovascular Diseases and Sleep Disordered Breathing: What to Do and What to Watch? Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):73-76.*
- *Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu günümüzde sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörüdür. MN Krd Der. 2005;2:139-143.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Çuhadaroğlu Ç, Kılıçaslan Z. Acute effects of automated CPAP on blood pressure in the patients with sleep apnea and hypertension. Respiration. 2005;72:150-155.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kılıç M. Impact of Obstructive Sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. Respiration. 2005;72:278-284.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, Kiter G, Evyapan F. Gender differences in global cardiovascular risk factors of obstructive sleep apnea patients. Tuberk Toraks. 2006;54(4):305-314.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Gur S, Ozalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. Respir Res. 2006;7(1):22.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D. Do we neglect women with sleep apnea? Maturitas. 2007:56:332-334.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Effects of CPAP on Left Ventricular Structure and Myocardial Performance Index in Male Patients with Obstructive Sleep Apnoea. Sleep Med. 2007;8(1):51-59.*
- *Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, et al. Severe Sleep Apnea Syndrome Diagnosed With Acute Myocardial Infarction. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2007;15:e3-e6.*
- *Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L, Increased adhesion moleculesexpression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am J Respir Crit Car Med. 2002;165:934-939.*
- *Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26:74-84.*

- *Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. Chest. 1992;102:1402-1406.*
- *Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 suppl A):72-84.*
- *Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. Circulation. 2004;110:364-367.*
- *Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2005;352:1206-1214.*
- *Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62:610-616.*
- *Glantz H, Thunstrom E, Herlitz J, et al. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:350-356.*
- *Göksoy H, Dursunoğlu D, Öztürk M, et al. Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009;37:241-245.*
- *Guilleminault C, Connoly S, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol. 1983;52:490-494.*
- *Gür S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kiliç M. Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure. Anadolu Kardiyol Derg. 2009;9(3):206-214.*
- *Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1876-1890.*
- *Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. Chest. 2000;118:591-595.*
- *Hindricks G, Potpara T, Dagres et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.*
- *Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. Chest. 1994;106:466-471.*
- *Hohl M, Linz B, Bohm M, Linz D. Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. Curr Cardiol Rev. 2014;10(4):362-368.*
- *Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2166-2171.*
- *Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45:353-359.*
- *Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. Circulation. 1998;97:2154-2159.*
- *Javaheri S. Treatment of central sleep apnea in heart failure. Sleep. 2000;23(suppl 4):S224-S227.*
- *Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. Circulation. 2000;101:392-397.*
- *Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348:1233-1241.*
- *Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, Oryszczyn MP, Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. Eur Respir J. 1989;2:599-603.*
- *Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: Prevalence, causes and therapeutic consequences. Eur Respir J. 1996;9:787-794.*
- *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.*
- *Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al. Underdiagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;56(9):742-743.*
- *Kopelman PG. Altered respiratory function in obesity: sleep disordered breathing and the Pickwickian syndrome. In: Obesity. Björntorp P, Brodoff BN (eds). Lippincott Philadelphia, PA, 1992;568-575.*
- *Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y. Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks. 1997;45:7-11.*
- *Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. Chest. 1989;96:729-737.*
- *Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:85-89.*
- *Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation. 1999;99:1435-1440.*
- *Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1624-1628.*
- *Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stres disorder. Sleep Med Rev. 2003;7:35-51.*
- *Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and l-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. J Mol Neurosci. 2003;21:57-64.*
- *Leeman M, Zegers de Beyl V, Biarent D, et al. Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 1999;59:1383-1390.*
- *Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-874.*
- *Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:361-366.*
- *Marler JR, Price TR, Clark GL, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke. 1989;20:473-476.*
- *Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:2407-2415.*
- *Mooe T, Gullsby s, Rabben T, Erksson P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. Coron Artery Dis. 1996;7:475-478.*
- *Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J. 2008;29:1316-1326.*
- *Naughton MT, Liu, PP, Bernard DC, Goldstein, RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(1):92-97.*
- *Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. Clin Nutr. 2009;28(1):46-51.*
- *Onat A, Can G, Hergenç G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. Metabolism. 2008;57:207-214.*
- *Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, et al. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre olum oranı ile koroner hastalık insidansı. Turk Kardiyol Dern Arş. 2015;43:326-332.*
- *Onat A. TEKHARF 2017: Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Logos yayıncılık, İstanbul. 2017.*
- *Oztürk E, Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Ozkurt S, Rota S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(6):505-512.*
- *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of imflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health*

practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107:499-511.

- *Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. European Respiratory Journal. 1999;14 (1):179-184.*
- *Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged menwith obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:159-165.*
- *Peker Y, Redline S. Update in sleep medicine 2013. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(11):1345-1350.*
- *Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Lévy P. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. Sleep Med Rev. 2006;10(1):33-47.*
- *Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of cheyne-stokes respiration in heart failure over a six month period. Heart. 2006;92:337-342.*
- *Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens. 1999;17:61-66.*
- *Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. Sleep. 1995;18:188-194.*
- *Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the World Symposium on primary pulmonary hypertension. Geneva, World Health Organization, 1998.*
- *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Eng J Med. 2000;342:836-843.*
- *Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. Chest. 2007;132(6):1863-1870.*
- *Ross R. Atherosclerosis: an inflamatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-126.*
- *Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:416-422.*
- *Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:152-158.*
- *Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation. 2004;110:3842-3848.*
- *Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Arch Intern Med. 1997;157:2483-2487.*
- *Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Eur Heart J. 1997;18:1231-1248.*
- *Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. Thorax. 2000;55:1046-1051.*
- *Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial fibrillation and preserved ventricular function. Am Heart J. 2014;167(4):62062-6.*
- *Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:19-25.*
- *Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2002;105:2462-2464.*
- *Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. Chest. 1985;88:335-340.*
- *Silverberg DS, Oksenberg A, Laina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? Cur Opin Nephrol Hypertension. 1998;7(4):353-357.*
- *Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1101-1106.*
- *Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, H¨agg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensivemen: a population based study. Thorax. 2002;57(7):602-607.*
- *Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:67-70.*
- *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999;22:667-689.*
- *Teschler H, Döhrıng J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation A Novel Treatment for Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:614-619.*
- *Tochikubo O, Ikeda, A, Miyajima E and Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. Hypertension. 1996;27:1318-1323.*
- *Valenza MC, Baranchuk A, Valenza-Demet G, Muñoz-Casaubon T, Martin-Navajas JA, Healey J. Prevalence of risk factors for atrial fibrillation and stroke among 1210 patients with sleep disordered breathing. Int J Cardiol. 2014;174(1):73-76.*
- *Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017;18(7):490-500.*
- *Wan YF, Zheng YL, Niu HY, et al. Uric acid levels in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. Arch Med Res. 2014;45(2):132-137.*
- *Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1988;138:345-349.*
- *Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Med. 2013;14(11):1139-50.*
- *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.*
- *Wuyam B, Pepin JL, Tremol F, Levy P. Pathophysiology of central sleep apnea syndrome. Sleep. 2000;23(suppl 4):S213-219.*
- *Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2017;23(8):628-651.*
- *Yang SH, Xing YS, Wang ZX, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With the Risk of Repeat Adverse Cardiovascular Events in Patients With Newly Diagnosed Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ear Nose Throat J. 2021;100(4):260-270.*
- *Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation. 2003;107:1129-1134.*
- *Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. Heart. 2009;95(10):819-24.*
- *Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328:1230-1235.*

BÖLÜM 44
Özel Durumlarda Uyku

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0044

Psikiyatrik Hastalıklarda Uyku ve Bozuklukları

Uzm. Dr. Mehmet Koçer, Prof. Dr. Sinan Yetkin

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Uyku ve uyanıklık ve diğer taraftan uykunun kendi içindeki düzenli hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusu ve REM olmayan (non-REM, NREM) uyku dönem geçişleri ile yapılanması, birbirleriyle resiprokal etkileşim halindeki birçok nörotransmiter sisteminin işlevine bağlıdır. Bu nedenle uykunun aslında beyin işlevlerindeki değişikliklere karşı duyarlı bir belirleyici olduğu söylenebilir. Bu nedenle psikiyatrik bozukluklar gibi, beyin işlevlerinin etkilendiği bozukluklarda uyku alanından bakış, bozuklukları anlamamızda önemli katkılar sağlayabilir.

Psikiyatrik bozukluklarda sıklıkla uyku ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları görülür. Psikiyatrik bozukluklar ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki iki yönlüdür. Psikiyatrik bozukluklarda uyku bozuklukları önemli tanısal belirti olması ile beraber uyku bozuklukları psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Geniş toplum çalışmalarında uykusuzluk belirtisi olanların %28'inde halen psikiyatrik bir bozukluk olduğu, %26'sında ise öncesinde psikiyatrik bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (Ohayon ve Roth, 2003). Bir yıllık bir takip çalışmasında, uykusuzluk yakınması olanların %40'ının, aşırı uykululuk yakınması olanların %46'sının psikiyatrik bozukluk tanısı aldığı bildirilmiştir (Ford ve Kamerow, 1989). Uyku ve psikiyatrik belirtilerin beraberliği de sıktır. Uykusuzluk bozukluğu olanlarda %21 oranında depresyon belirtileri, %13 anksiyete belirtileri eşlik ettiği görülür (Mellinger ve ark., 1985). Çocukluk döneminde dirençli uyku sorunlarının, erişkin dönemde bir anksiyete bozukluğu gelişmesinde belirleyici olabileceği de gösterilmiştir (Gregory ve ark., 2005).

DUYGU DURUM BOZUKLUKLARINDA UYKU

Majör Depresyon

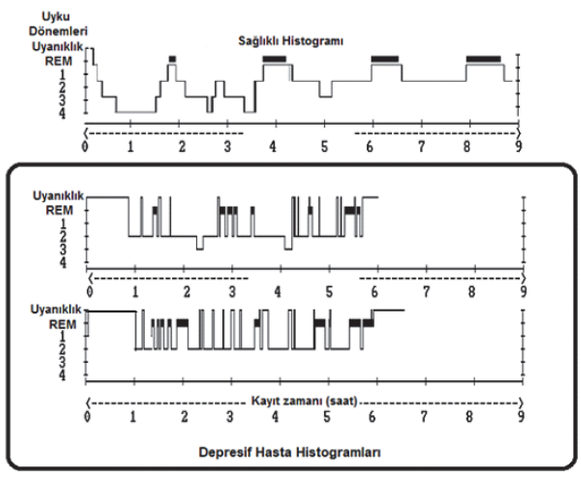
Depresif hastalarda uyku bozukluğu tanısal belirtilerden biridir. Uykudaki bozulma klinik olarak depresyon başlamadan önce duygu durumdaki değişimin önemli bir habercisidir. Hastaların yaklaşık %80'i insomni, %15-35'i hipersomnolans belirtileri gösterir (Hawkins ve ark., 1985; Armitage, 2007). Depresif dönemdeki hastalarda yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada hastaların %92'sinin uyku yakınmasının olduğu, bunların %92'sinin insomni, %48'sinin hipersomnolans, %30'unun hem insomni hem de hipersomnolans yakınmaları olduğu gösterilmiştir (Geoffroy ve ark., 2018). Uykuya başlamakta güçlük, sık uyanma, sabah erken uyanma, dinlendirici olmayan uyku ve rahatsız edici rüyalar sıklıkla bildirilen uyku yakınmalarıdır. Kadın depresif hastalarda erkeklere göre insomni belirtilerinin daha fazla olduğu görülür (Abad ve Guilleminault, 2005). Bu insomni belirtilerinden özellikle sabah erken uyanma endojen depresyona karakteristik bir belirti olarak değerlendirilir. Hipersomnolans belirtileri depresyonda bildirilen tipik yakınmalar olmamakla birlikte, daha çok mevsimsel, bipolar ve atipik depresyon alt tiplerinde görülür.

İnsomni ve hipersomnolans belirtilerinin yanı sıra depresif dönemde diğer uyku bozukluklarının da arttığı görülür. Depresif dönemde hipnogojik halüsinasyonun 2 kat, otomatik davranışların 2,1 kat, uyku paralizisinin 5,1 kat attığı gösterilmiştir (Szklo-Coxe ve ark., 2005). Depresif hastalarda sirkadiyen ritim gücünün düştüğü, büyüme hormonu salınımının gece düşüş gösterirken gündüz arttığı, kortizol salınımının ise arttığı, sirkadiyen salınımın bozulduğu görülür.

Polisomnografi anormallikleri depresif dönemde ayaktan takip edilen hastaların %40-60'sında, hastaneye yatırılan hastaların ise %90'ında görülür. Depresif hastalarda uyku yapısındaki değişiklikler yönelik polisomnografi verileri üç grupta toplanabilir (Benca ve ark., 1992; Baglioni ve ark., 2016):

- Uykunun devamlılığında bozulma ile ilgili değişiklikler: uyku latansında gecikme, uyanıklık sayısında artma, uyku başladıktan sonra uyanıklık süresinde artma, sabah erken uyanma, toplam uyku süresinde azalma, uyku etkinliğinde azalma.
- NREM uyku yapısında değişiklikler: NREM-2 (N2) uykusunda azalma, NREM-1 (N1) uykusunda artma, NREM-3 (N3) (yavaş dalga veya delta) uykusunda azalma.
- REM uykusunda değişiklikler: REM uyku latansında kısalma, REM uyku süresinde artma, ilk REM uyku periyodunda uzama, REM uyku yoğunluğunda artma.

Depresyon hastalarının polisomnografi anormallikleri özellikle ilk NREM uyku siklusunda belirginleşir (Şekil 1). N3 (yavaş dalga) uykusunda azalma, ilk REM uyku süresinde uzama olurken kantitatif analizlerde yavaş dalga uyku aktivitesi ve genliğinde azalma, birinci ile ikinci NREM siklusu arasındaki delta uyku oranının azaldığı görülür. Hemisferler arası beta-teta dalga ve beta-delta uyumu (koherens) da azalır (Armitage ve ark., 1999; Armitage ve ark., 2000; Hoffmann ve ark., 2000; Kupfer ve ark., 1990). Siklik alternan patern (SAP) analiz çalışmalarında NREM uyku devamlılığının bozulduğunu işaret eden A2 ve A3 fazlarında artış, A1 fazında ise azalış gözlenmiştir (Parrino ve ark., 2004).



Şekil 1. Depresif hastalarda görülen uyku histogramları.

REM uyku latansında kısalma depresyon için genellikle özgün bir bulgu olarak değerlendirilir. Hastalık döneminin yanı sıra remisyondaki depresyon hastalarında da görülmeye devam eder.

Çalışmalarda endojen depresyonun biyolojik bir belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür (Kupher, 1976). REM uyku latansında kısalma, endojen olmayan (melankolik) depresyon, ikincil depresyon olgularında da gözlenmiştir. Psikotik bulguların eşlik ettiği depresyon hastalarında REM uyku latansında kısalma gibi REM uyku değişikliklerinin daha belirgin olduğu görülmekle birlikte, desteklemeyen çalışmalar da vardır. Sonuçların eşlik eden psikotik bulgulardan çok depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca REM uyku latansında kısalmanın diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenmesi, bu bulgunun depresyona özgünlüğünü zayıflatmaktadır (Benca ve ark, 1992). Yine de diğer psikiyatrik bozukluklarda görülen REM uyku latansında kısalma, eşlik eden depresyon veya geçmiş depresyon öyküsünün varlığı ile açıklanabilir.

REM uyku değişkenleri arasında, özellikle REM uyku yoğunluğundaki artışın depresyonda daha önemli bir biyolojik belirleyici olabileceği kabul edilmektedir (Riemann ve ark., 1994). Diğer uyku değişkenlerinin yaşla ilişkili değişkenliklerine rağmen REM uyku yoğunluğu yaştan etkilenmez (Lauer ve ark., 1991; Wichniak ve ark., 2002).

Distimik Bozukluk

Majör depresyonda olduğu gibi distimik bozuklukta da uyku bozulur. Hastaların yaklaşık %77'sinde insomni ya da hipersomnolans belirtileri görülür (Abad ve Guilleminault, 2005). Hastaların yaklaşık %50'sinin polisomnografi çalışmaları verileri majör depresyona benzer. REM uyku latansında kısalma, ilk NREM siklusunda kısalma, REM uyku yoğunluğunda artma, N3 (yavaş dalga) uykusunda azalma görülür (Serretti ve ark., 1999). Hipersomnolans belirtileri olan hastalarda N1 uykusunda artma ve N3 uykusunda azalma görülürken, gündüz çoklu uyku latans testi (ÇULT) ortalama uyku latanslarının ise normal sınırlarda olduğu görülmüştür (Dolenc ve ark., 1996).

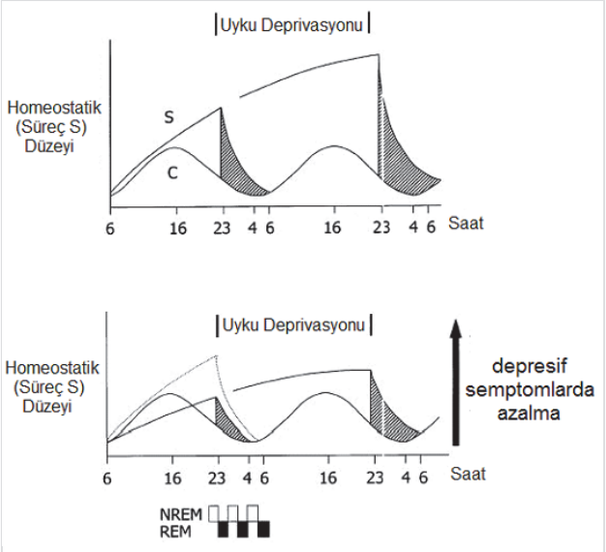
Bipolar Bozukluk

Bipolar I bozukluğun manik döneminde hastaların uyanıklık döneminden psikomotor aktivitede artışa paralel olarak uyku ihtiyaçlarında azalma belirgin bir özelliktir. Manik dönemde yapılan polisomnografi çalışmalarında temel uyku yapısı bozulmamakla birlikte, uyku devamlılığında bozulma ve toplam uyku süresinde azalma olduğu gösterilmiştir (Hudson ve ark., 1988; Hudson ve ark., 1992; Özgen ve ark., 2009). Manide, delta uykusunun azaldığını işaret eden çalışmaların yanında, derin uykuda artış olduğu gösterilen çalışmalar da vardır. REM uykusu değişkenleri açısından veriler irdelendiğinde; çalışmaların bir kısmında REM uyku latansının kısaldığı ve REM uyku yoğunluğunun arttığı, bazılarında ise normal olduğu bildirilmiştir (Hudson ve ark., 1993). Hızlı döngülü hastalarda depresif dönemlerde REM uyku latansının kısa olduğu, hipomanik dönemlerde de kısa olmakla beraber kısmen uzadığı gözlenmiştir.

Hipersomnolansın eşlik ettiği ve ters vejetatif bulguların gözlendiği atipik depresyon olgularında yapılan çalışmalar az sayıdadır. Hipersomnolansın eşlik ettiği bipolar depresif hastaların normal sınırlarda bir uyku yapısı olduğu ve gündüz çoklu uyku latans testinde de normallerden farklı olmadığı, ortalama uyku latansının on dakikanın üzerinde olduğu gösterilmiştir (Hudson ve ark., 1988). Bu hastalardaki hipersomnolansın narkolepsi gibi organik nedenli hipersomnolanstan farklı olduğu, hastalardaki bulguların öznel nitelikte olduğu bildirilmiştir.

Majör (unipolar) ve bipolar depresyon farklı biyolojik mekanizmaların rol oynadığı depresyon alt tipleri olması nedeni ile polisomnografi sonuçlarının da farklı olacağı düşünülmüştür. Ancak çalışmalarda bu iki grup arasında farklı bir uyku yapısı gözlenmemiştir.

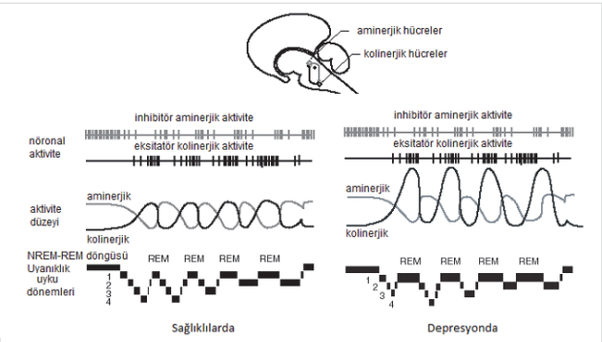
Depresyondaki uyku değişikliklerini açıklamaya yönelik farklı modeller ileri sürülmüştür. En çok ilgi gören model kronobiyolojik modeldir. Borbely ve arkadaşlarının uykuda ileri sürdürdükleri iki süreçli model depresyondaki uyku yoksunluğu çalışmalarına dayanır (Şekil 2) (Borbely, 1982). Depresyon hastalarında uykuya eğilimi gösteren ve geçirilen uykusuzluk süreci ile artan homeostatik süreç yetersizdir. Homeostatik süreç düzeyinde düşme delta uyku aktivitesinde azalma ile ilişkilidir. Depresyon hastalarındaki elektroensefalografi (EEG) frekans analiz çalışmaları delta uyku oluşumunda azalma olduğunu desteklemektedir (Borbely ve ark., 1984). Delta uykusunda azalmanın sonucu REM uykusu erken ortaya çıkar. Uyku yoksunluğunun depresif hastalardaki antidepresan etkisinin, uzamış uyanıklık ile homeostatik süreçte, dolaylı olarak delta aktivitesinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Otomatik analiz yöntemleriyle yapılan çalışmaların bir kısmı depresyonda delta aktivitesinde azalmayı desteklemiştir. Bu nedenle araştırmacılar, depresif hastalarda gecenin ilk yarındaki NREM ve ikinci yarısı NREM uykusundaki delta oranının dikkate alınmasını ve depresif hastalarda delta oranında düşmenin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Uyku-uyanıklık zamanlamasındaki değişikliklerin, duygu durumda değişiklikler oluşturduğuna işaret eden gözlemler de uyku ile psikopatolojilerin açıklanmasında ultradiyen ve sirkadiyen ritim üzerine daha fazla çalışmalara gerek olduğunu düşündürmektedir (Germain ve Kupfer, 2008).



Şekil 2. İki süreçli model. Uykunun düzenlenmesinde homeostatik (S) ve sirkadiyen (C) süreç beraber uyku ve uyanıkta rol alır. Üsteki şekilde; sağlıklı bireylerde uyku yoksunluğu sonucu arttan uykuya eğilim, gece yüksek delta aktivitesi ile düşer. Aşağıdaki şekilde; depresif hastalarda uyku yoksunluğu sonrası, göreceli olarak artan delta aktivitesi depresif semptomlarda iyileşmeye neden olur (Borbely, 1982).

Depresyondaki uyku değişikliklerini açıklayan diğer model, Hobson ve McCarley'in NREM ve REM uyku düzenlenmesindeki karşılıklı etkileşim modelidir (Şekil 3). Hayvan çalışmalarında aminerjik nöronların REM uykusunu engellediği, kolinerjik nöronların ise REM uykusunu uyardığı gösterilmiştir. Beyin sapındaki noradrenerjik ve serotonerjik nöron grupları REM uykusunu engellerken, pontin tegmentumdaki kolinerjik nöronlar REM uykusunu başlatır ve devamını sağlar. Sağlıklı insan ve hayvan çalışmalarında asetilkolin esteraz inhibitörü fizostigmin ve muskarinik agonist arekolin gibi kolinomimetik maddelerin REM uyku latansını kısalttığı, skopolamin gibi kolinerjik antagonistlerin ise REM uyku latansını geciktirdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar depresyon hastalarında kolinerjik-aminerjik nörotransmisyonda kolinerjik aktivite lehine

artış olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Muskarinik agonist arekolin ile yapılan kolinerjik REM uykusu tetikleme testlerinde depresif hastaların normallere göre daha hızlı cevap vermesi ve REM uyku latansının kısalması; ayrıca remisyondaki hastalarda ve ailede depresyon öyküsü olan asemptomatik olgularda da benzer yanıt alınması bu hastalarda muskarinik-kolinerjik bir aşırı hassasiyetin varlığını desteklemiştir. Antidepresif ilaç tedavisinde, kolinerjik sistemle adrenerjik sistem arasındaki karşılıklı etkileşim yoluyla oluşan etki de uyku çalışmalarının sonuçlarıyla örtüşmektedir. Bu model standart antidepresanların etkilerini de açıklayabilmekte ve depresyondaki katakolamin hipotezi ile de uyumludur (Hobson ve McCarley, 1975). Ancak uyku yoksunluğunu açıklamada yetersizdir.



Şekil 3. NREM ve REM uyku düzenlenmesindeki karşılıklı etkileşim modeli (Hobson ve McCarley, 1975).

ŞİZOFRENİDE UYKU

Uyku bozuklukları şizofrenide yaygın görülen bir sorun olup, hastaların %30-80'inde bulunmaktadır. Genellikle hastalığın alevlendiği dönemde klinik tablonun önemli bir parçasını oluşturur. Hastalarda klinik tablonun remisyona girdiği dönemde bile, uyku saatlerindeki düzensizlik nedeniyle uyku-uyanıklık düzeninde bozulma veya insomni şeklinde uyku bozukluğu devam etmektedir (Haffmans ve ark., 1994).

Şizofrenide uyku bozuklukları, negatif ve pozitif belirtilerin yanı sıra kognitif kayıplar ve bozulmuş hayat kalitesi ile ilişkilidir. Prodromal dönem, aktif psikotik dönem ve remisyon dönemlerinde uyku bozuklukları olduğu bilinmektedir. Bu durum hem öznel hem de nesnel değerlendirme araçları ile ortaya koyulmuştur (Chemerinski ve ark., 2002). Uyku bozuklukları daha çok nüks sıklığı ve pozitif belirtilerle ilişkili gözükmektedir. Şiddetli insomninin, yaklaşmakta olan psikotik atağın veya nüksün belirtilerinden biri olduğu gösterilmiştir (Chemerinski ve ark., 2002).

Şizofreninin hezeyan ve halüsinasyonlar gibi pozitif belirtileri ile rüya arasında benzerlik olduğu ve belirtilerin REM uykusunun uyanıklığa geçişi sonucu oluştuğu düşüncesi ile polisomnografide ilk çalışılan hastalık şizofreni olmuştur (Dement, 1955; Rechtschaffen ve ark., 1964). Ancak bu ilişki gösterilememiş olsa da şizofrenide uyku bozukluklarının anlamlı bir klinik belirti olabileceği düşüncesiyle polisomnografi çalışmaları devam etmiştir (Tablo 1).

Tedavi başlanmamış akut dönemdeki şizofreni hastalarında öznel olarak bildirilen uyku bozuklukları, uyku çalışmalarında da ortaya çıkmaktadır. Yaygın bir şekilde, uyku etkinliğinde ve toplam uyku süresinde azalma, uyku latansında uzama üzerinde durulmaktadır (Benca ve ark., 1992; Chouinard ve ark., 2004; Yetkin ve ark., 2011; Chan ve ark., 2017). Özellikle uyku latansında uzamanın belirgin olması şizofreni fizyopatolojisinde karakteristik olabileceği, duygusal ve psikotik tabloya ikincil aşırı uyarılmışlığın sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. Şizofrenide uyku bozuklukları.

Öznel:

- Azalmış uyku kalitesi
- Erken insomni (uzun uyku latansı)
- Genel uykusuzluk
- Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları (gecikmiş uyku-uyanıklık faz bozukluğu)
- Hipnogojik halüsinasyonlar
- Kâbuslar

Nesnel:

- Azalmış uyku etkinliği
- Azalmış toplam uyku süresi
- Uyanıklık sayısında artma
- Uyku başlangıcında uyanıklık süresinde artma
- Yavaş dalga aktivitesinde azalma
- Azalmış uyku iğcikleri
- Kısalmış REM uyku latansı

Erken dönem çalışmalarda şizofrenide REM uyku latansında kısalma olduğu gösterilmekle birlikte (Kupfer ve ark., 1970), çalışmaların bazıları bu sonucu desteklememektedir (Benca ve ark., 1992; Chouinard ve ark., 2004). Hastalarda akut psikotik semptomların arttığı dönemde toplam uyku süresinde azalma ile REM uyku latansının kısaldığı, semptomların azaldığı remisyon döneminde ise normale döndüğü, ilerleyen tedavi süresince REM uyku latansı, REM uyku süresinin artabileceği bildirilmiştir (Laure ve ark., 1997). Tedavi almayan hastalarda REM uykusundaki kısalmanın ilk NREM uyku dönemindeki yavaş dalga uyku yoksunluğunun bir sonucu olabileceği kabul edilmiştir. Ayrıca şizofrenlerde uyku latansının uzun olması, gece uykudaki ultradiyen ilk siklusun uyanıklıkta geçirilmesi nedeni ile REM uyku latansının göreceli olarak öne kaydığı da ileri sürülmüştür (Chan ve ark., 2017).

REM uykusundaki fazik hızlı göz hareketleri aktivitesini (REM uyku yoğunluğu) inceleyen çoğu çalışmada şizofrenlerle kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (Benson ve Zarcone, 1993). Çalışmaların bir kısmında REM uyku yoğunluğu ile pozitif semptomlar arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Ganguli ve ark., 1987). Aktif semptomatik dönemdeki şizofren hastalarda uyku yoksunluğunu izleyen uyku çalışmasında toplam REM uyku süresi ve yüzdesinin düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmaların genelinde şizofrenide özgün bir REM uykusu bozukluğu olup olmadığı tam olarak gösterilememiştir (Chan ve ark., 2017).

Şizofrenideki REM uykusu değişkenlerinden giderek NREM uykusuna ve özellikle N3 (delta uykusu) uykusu üzerine ilgi artmıştır. Ancak delta uykusundaki sonuçlar da tutarlı değildir. Delta uykusundaki azalma hastalığa özgün gözükmemekle beraber çalışmalarda özellikle tedavi almamış (Göder ve ark., 2004), ilk atak hastalarında sıklıkla gözlenmiştir (Poulin ve ark., 2003). Gerek frekans gerekse amplitüd değerlendirmesi dayalı EEG dalga analizlerinde de delta gücünde azalma olduğu gösterilmiştir (Keshavan ve ark., 1998).

Delta uykusundaki azalmanın hastalığın fizyopatolojik mekanizması hakkında ışık tutabileceğine inanılmaktadır. Homeostatik modele göre delta uykusu beyin fonksiyonlarında restoratif bir rol oynar. Gün boyunca uyanık geçirilen süre ve uyanıklıktaki beyin aktivitesi yoğunluğu ile ilişkili olarak homeostatik uyku yükü artar ve gece NREM (delta) uykusu ile bu homeostatik yük azalır. Şizofren hastalardaki delta uykusundaki restorasyonun hastaların klinik ve nörobilişsel sonuçları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir

(Benson, 2015). Gerek delta uykusunda azalma gerekse delta EEG aktivitesindeki azalmaya dair gözlemlere dayalı olarak şizofreninin nörogelişimsel modeli ileri sürülmüştür. Bu modele göre, şizofreni yaşamın ikinci on yılında ortaya çıkar. Bu dönemde normal matürasyonda sinaptik eliminasyonun olduğu, şizofreninin bu süreçteki bozulmadan kaynaklanabileceği ve delta aktivitesindeki azalmanın da aşırı sinaptik budanmanın sonucu olabileceği düşünülmüştür (Feinberg, 1982).

Delta EEG aktivitesinde azalma ile beraber tedavi almayan şizofrenlerde normallere göre tüm uyku dönemlerinde yüksek frekanslı beta (20-35 Hz) ve gama (35-45 Hz) aktivitesinde artış gözlenmiştir. Ayrıca tedavi alan şizofrenlerde uyku iğciklerinin sayı ve amplitüdlerinde azalma gözlenmiştir (Sekimoto ve ark., 2007). Bu bulgu şizofrenlerde talamoretiküler ve talamokortikal işlevlerde bir bozulmayı işaret eder nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Polisomnografi çalışmalarında uyku devamlılığı ile ilişkili düşük uyku etkinliği, artmış uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi, artmış uyanıklık ve hareket sayısının pozitif semptom şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zarcone ve Benson, 1997). Formal düşünce bozuklukları ve bilişsel işlevlerdeki bozulma delta uykusundaki azalma ile ilişkili bulunmuş ve frontal lob fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca kötü klinik ve psikososyal işlevlerdeki düşüklüğün de delta uykusundaki azalma ve REM uyku latansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark., 2017). Beyin görüntüleme çalışmalarında delta uykusunda azalma ile ventrikül genişlemesi arasında ilişki görülmüştür. Ayrıca uyku latansında uzama, toplam uyku süresinde azalma ve sık uyanıklık gibi uyku devamlılığında bozulmanın ventrikül hacmi ile tüm beyin hacmi arasındaki orandaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer bir pozitif ilişki uyanıklık sayısı ile prefrontal kortikal atrofi arasında gösterilmiştir (Keshavan ve ark., 2011). Şizofreni hastalarında klinik ve uyku değişkenleri arasındaki ilişki Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Şizofreni hastalarında klinik ve uyku değişkenleri arasındaki ilişki.

Klinik global izlem (clinical global impressions, CGI) ölçeği	Uykuda artmış uyanıklık, Azalmış REM uyku latansı ve Yavaş dalga uykusu
Pozitif semptomlar	Artmış uyku latansı, Azalmış uyku etkinliği ve REM uyku latansı
Negatif semptomlar	Azalmış yavaş dalga uyku ve aktivitesi, Kısalmış REM uyku latansı
Formal düşünce bozukluğu	Azalmış yavaş dalga uykusu
Kötü işlevsellik	Azalmış yavaş dalga uykusu, Kısa REM uyku latansı

Nörokimyasal çalışmalarda ise asetilkolin ile ilgili olarak kısa REM uyku latansının kolinerjik aşırı duyarlılıkla ilişkili olabileceği düşünülürken, delta uykusundaki azalmanın serotonerjik sistemdeki bozulmadan kaynaklanıyor olabileceği sonucuna varılmıştır (Riemann ve ark., 1994). Beyin omurilik sıvısında artmış norepinefrin ve 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, MHPG) düzeylerinin psikotik dekompansasyon ve insomni ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca beyin omurilik sıvısındaki hipokretin düzeyi ile uyku latansı arasında pozitif bir korelasyon olduğu, uyanıklığı sağlayan bu nörotransmiter ile şizofrenideki aşırı uyarılmışlık durumu arasındaki ilişkiyi gösterebileceği düşünülmüştür (Benson, 2015).

Antipsikotiklerin uyku yapısı üzerine de çalışmalar yapılmıştır. En çok çalışılan antipsikotik haloperidol olmuştur. Klasik antipsikotiklerin şizofren hastalarda uykunun devamlılığı ile ilgili değişkenler üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. Toplam uyku süresi ve uyku etkinliğini artırarak, uyku latansını kısaltmaktadırlar. Ancak bu ilaçların REM uykusu ile ilgili değişkenler (REM uyku latansı, REM uyku süresi, REM uyku yoğunluğu) üzerindeki sonuçları bu kadar tutarlı olmamıştır. Klorpromazinin de delta uykusu süresini artırarak, REM uyku latansını uzattığı gösterilmiştir. Atipik antipsikotikler arasında da en çok çalışılan klozapin olmuştur. Klozapinin toplam uyku süresini, uyku etkinliğini ve N2 uykusunu artırdığı, uyku latansını ve uyanıklık sayısı ile delta uykusunu azalttığı gösterilmiştir. Olanzapinin ise toplam uyku süresi, uyku etkinliği, N2 ve delta uykusunu artırdığı, REM uyku yoğunluğu ve süresini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Risperidonunda delta uykusunu artırdığı gözlenmiştir (Cohrs, 2008).

ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA UYKU

Anksiyete sıklıkla uyku bozukluklarıyla beraber görülür; uyku bozuklukları da anksiyete bozukluklarının tanı ölçütleri içinde sıklıkla kullanılır. Anksiyete, uyku bozukluklarına yol açarken, uykusuzluk da anksiyeteye neden olabilmektedir.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının %56-70'inde uyku bozukluğunun olduğu bildirilmektedir (Anderson ve ark., 1984). Hastalar sıklıkla uykuya dalma güçlüğü veya sabah dinlenemeden uyandıklarından yakınırlar.

Polisomnografi çalışmalarında genel olarak anksiyete düzeyi ile ilişkili olarak uyku latansında uzama, uykunun devamlılığında bozulma, uykunun etkinliğinde azalma ile uykuda yüzeysel uykuya kayma, delta uykusunda ve REM uyku yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda özellikle delta uykusu sırasında elektrodermal aktivitede artış dikkati çekmektedir (Bourdet ve Goldenberg, 1994). Bu değişmeler, anksiyete düzeyi ile paralellik gösterir. Bulgular, hastaların ifade ettikleri huzursuzluk ve sıkıntı hissine paralel olarak uykuda da uyarılmışlık içinde olduklarını, uykunun yüzeyselleştiğine işaret etmektedir. Çalışmalarda, REM uyku latansı ve yüzdesi ile ilgili sonuçlar tutarlı değildir. Sonuçlardaki tutarsızlığın eşlik eden bozuklukların varlığına, özellikle depresyonun REM uyku sonuçlarını etkilemesine bağlı olduğu söylenebilir (Papadimitriou ve ark., 1988).

Panik Bozukluğu

Panik bozukluğu olan hastaların yarısından fazlasında uyku sorunu olduğu bilinmektedir. Hastaların %70'i uykuya başlama ve devam ettirme güçlüğünden yakınır. Yaklaşık %50'sinde ise uyku sırasında noktürnal panik atakları olarak adlandırılan, anksiyete nöbeti ile uyandıklarından yakınır (Hauri ve ark., 1989). Polisomnografik çalışmalar uyku latansında uzamaya, uyku etkinliğinde azalmaya, uyanıklık sayısında artışa işaret etmektedir (Mellman ve Uhde, 1989). Panik bozuklukta uykuda hareket artışı yaygın olarak saptanan diğer bir bulgudur. Genel uyarılmışlığın uykudaki görüntüsü olarak uykuda hareketlerin arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle uyku derinleşememekte ve dinlendirici olamamaktadır (Korkmazhan ve ark., 2010). Ayrıca normallere göre hastaların uykuda solunum paterninde,

mikroapneler ile REM uyku dönemince tidal hacimde düzensizliğin fazla olduğu dikkati çekmektedir. Panik hastalarındaki uykudaki solunum paternindeki bozukluk, beyin sapının karbondioksit (CO_2) duyarlılığındaki değişiklik gibi henüz açıklanmamış faktörlerden de kaynaklanabilir. Uykudaki solunum düzensizlikleri ve uykuda görülen panik ataklar ile uyanıklıktaki solunum düzensizlikleri arasındaki ilişki dikkate değerdir. REM uykusu değişkenleri genellikle normallere yakın bulunmaktadır (Stein ve ark., 1995).

Noktürnal panik nöbetleri, uykudan uyanma, bir uyanıklık döneminden sonra panikleme, kâbusla oluşan uyanıklıklar ya da beklenmedik gürültüler gibi çevresel uyaranların dışında bir durumdur. Belirgin tetikleyici neden olmaksızın bir panik durumunda ani uykudan uyanmadır. Gece ortaya çıkan bulgular gündüz panik ataklardan anlamlı olarak fark göstermez. Sıklıkla görülen bulgular taşikardi, terleme, nefes almada güçlük, göğüste baskı hissi, boğulma hissi, depersonalizasyon ya da derealizasyon, midede huzursuzluk, ölüyor korkusu ya da çıldırıyor korkusu sayılabilir. Genellikle uykuya başladıktan 1-3 saat sonra, N2 uyku evresinin sonu ya da N3 uyku evresinin başlarında ortaya çıktığı dikkati çekmektedir. Yaklaşık olarak iki ile sekiz dakika sürer ve genellikle tekrar uykuya geçişin güç olduğu görülür. Hastalar canlı bir şekilde gece olan panik ataklarını hatırlarlar (Hauri ve ark., 1989).

Noktürnal panik nöbetleri, özellikle panik bozukluğu hastalarında görülür. Olguların büyük kısmı gündüz panik atakları tanımlamakla beraber, bir grup hastada ise noktürnal panik nöbetlerinin daha belirgin olduğu görülmektedir. Nokürnal panik nöbetlerinin bildirildiği diğer bir anksiyete bozukluğu da travma sonrası stres bozukluğudur. Ayrıca benzodiazepinlerin kesilme döneminde de gece panik atakların artabileceği belirtilmektedir. Tekrarlayan noktürnal panik atakları uykudan kaçınma davranışı ortaya çıkarır. Uyumaktan korkma, gece uyumamaya çalışma ve zamanla kronik uyku yoksunluğu olur. Uyku yoksunluğu da uyku ve uyanıklıkta panik atak sıklığında artmaya ve daha fazla korku ve kaçınma davranışlarına neden olur (Roy-Byrne ve ark., 1986).

Çalışmalarda panik bozukluğu olan hastaların %44-71'inin en az bir kez gece panik atak geçirdiği bildirilmektedir. Hastaların %30-45'inde de gece panik atakları tekrarlayıcıdır. Bazı olgularda noktürnal panik atakların tekrarlayıcı karakteri ve baskın semptom görünüyor olmasından ötürü bunların panik bozukluğun bir alt grubu olabileceği düşünülür. Bu hastalarda yaşam boyu depresyon ve agorafobinin görülme oranının yüksek ve işlevsel bozukluğun belirgin olduğu, ayrıca bu panik atakların trisiklik antidepresanlara iyi cevap verdiği gözlenmiştir. Hasta olmayan nüfusta ise görülme sıklığı %3-5 arasındadır. Noktürnal panik atak olan hastalarda, eşlik eden yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve majör depresyon oranın yüksek olduğu, ayrıca çocukluk döneminde bir anksiyete bozukluğu öyküsü ile beraberliğin sık olduğunu bildirilir (Hauri ve ark., 1989).

Fobik Bozukluklar

Fobik bozukluklarda uyku problemleri nadirdir. Sınırlı sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, uyku yapılarının sağlıklı kontrollerden göre farklı olmadığı gözlenmiştir. Sosyal fobide kötü uyku kalitesi, uyku latansında gecikme, gece huzursuz uyku gibi yakınmalar sıklıkla sosyal fobinin yaygın tipinde görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda uyku terörü, uyurgezerlik gibi parasomni hastalarında basit fobi veya diğer anksiyete bozukluğu gibi eşlik eden hastalıkların yüksek olduğu da bildirilmektedir (Brown ve ark., 1994).

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Genellikle anksiyetenin yoğun olduğu dönemde anksiyete ile ilişkili olarak uyku bozukluğu ortaya çıkar. Uykuya başlamada güçlük ve sık uyanma önemli yakınmalardır. Polisomnografik çalışmalarda, uyku latansında uzama, uyku etkinliğinde azalma, uyanıklık sayısında artma sıklıkla bildirilen verilerdir. REM uyku latansında kısalma, N3 uykusunda azalma bildiren çalışmalar olmakla beraber, delta uykusunda artma, uyku yapısında kontrollere göre fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (İnsel ve ark., 1982; Yetkin ve ark., 2009). Serotonin öncülü triptofan tükenme (deplesyon) testi sonrası yapılan uyku çalışmalarında da obsesif kompulsif bozukluk hastalarında uyanıklık süresinde artma, toplam uyku zamanında azalma olduğu, aynı zamanda kontrol grubu ile beraber her iki grupta ise N2 uykusunda azalma olduğu gözlenmiştir (Hohagen ve ark., 1988).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travmayla ilişkili gece kâbusları, uykuya başlama ve anksiyetenin eşlik ettiği sık uyanıklıklar travma sonrası stres bozukluğunda (TSSB) %63-97 gibi bir oranla sık görülen bulgular olup, tanı sınıflandırma sistemlerindeki tanı kriterleri içinde hem travmatik olayları tekrar yaşama hem de artmış uyarılmışlık bulguları içinde yer alır. Diğer anksiyete bozukluklarına göre daha fazla uyku çalışması yapılmasına rağmen, travma sonrası stres bozukluğundaki uyku örüntüsüne yönelik pek fazla tutarlı sonuç elde edilmemiştir (Harvey ve ark., 2003). Polisomnografi çalışmalarında genelde TSSB olgularının uyku latansının uzadığı, uyku etkinliği ve toplam uyku süresinin azaldığı, daha fazla N1 uykusuna, azalmış delta uykusuna sahip oldukları ve REM uyku yoğunluğunun yüksek olduğu bildirilmiştir (Breslau ve ark., 2004; Yetkin ve ark., 2010). Ancak çalışmalarda cinsiyet, yaş, depresyonun ve madde kötüye kullanımın varlığının, verileri etkileyen önemli değişkenler olduğu da vurgulanmaktadır.

Çalışmalarda otonom aktivitede artış ile karakterize anksiyetenin eşlik ettiği sık uyanıklıklar ve uykuda artmış motor hareketlerle uykunun sürekliliğine ilişkin bozukluk olduğu da işaret edilmektedir. Uyku etkinliğinde azalma, uyku latansında uzama, uykuda hareketlerde artış, sık kısa süreli uyanıklıklar, travma sonrası stres bozukluğunun temel belirtilerinden birisi olan uyarılmışlık artışının uykudaki göstergesi olarak kabul edilir. Çalışmaların çoğu uyku bozukluklarının travmadan sonraki erken dönemlerde daha belirgin olduğu ve zamanla azaldığı, kronik olgularda uyku bozukluğunun azalmış olmakla birlikte devam ettiğini göstermektedir. Noradrenalinin merkezi sinir sistemine özgün metaboliti olan MHPG ölçümü yapılan çalışmalarda, 24 saatlik idrarda gece/gündüz MHPG dağılımının farklı olmadığı gözlenmiştir. Azalması beklenen gece MHPG'si ile gündüz arasında fark olmamasının uykuda sık hareketlerle ilişkili olabileceği ve gece katekolaminlerin fazla salgılanmasının genel olarak uykuyu sürdürmeye ilişkin sorunlarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (Mellman ve ark., 1995).

Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında REM uykusu ile ilgili fazik elektromiyografi (EMG) aktivitesinde ve hızlı göz hareketleri yoğunluğunda artma gözlenen diğer sonuçlardır. Gece kâbusları ve kısa uyanıklıklar REM uykusunda daha fazla görülür. Hastalarda REM uykusundan N1 veya uyanıklık geçişleri ile REM uykusunda fragmantasyon olduğunu görülür. REM uykusundaki bu fragmantasyonun TSSB için karakteristik uyku bozukluğu olabileceği düşünülmektedir. REM uykusundaki gerek fragmantasyon gerekse fazik EMG aktiviteleri, REM uykusunu düzenleyen kolinerjik aktivitedeki bozulma ile artmış noradrenejik aktivitenin bir göstergesi olabilir. Ayrıca REM uykusundaki beklenen atoninin yeterli olmaması ve fazik EMG aktivitesindeki artmanın, TSSB hastalarında gündüz artmış irkilme cevabı ile de ilişkili olabileceği düşülmektedir. Son zamanlarda REM uykusundaki bozulma ile ilgili veriler nedeniyle TSSB'nin bir REM uykusu bozukluğu olabileceği ileri sürülmektedir (Ross ve ark., 1994).

ALKOLİZM

Alkol kullanım bozukluğu (alkolizm) önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Alkol kullanım bozukluklarına genellikle diğer psikiyatrik bozuklukları eşlik eder. Alkolizm dâhil madde kullanım bozukluklarının uyku yapısı üzerine etkilerine dair çok fazla çalışma yoktur. Alkolizmde insomni %36-72 aralığında görülmekle birlikte hipersomnolans, parasomni ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları da bildirilmektedir (Popovici ve French, 2013). Uyku bozuklukları da alkol kötüye kullanımının başlıca risk faktörleri arasında yer alır.

Normal bireylerde etil alkolün uyku üzerine etkisini inceleyen çalışmalar gece yatmadan yarım saat ya da bir saat öncesinde verilen alkollü içkilerle yapılmıştır. Bu çalışmalarda farklı dozlarda etil alkolün uyku latansını kısalttığı, düşük dozlarda toplam uyku süresini arttırdığı gözlenmiştir. Yüksek dozda uyku etkisinin artışı gözlenmemiştir (Stone, 1980). Etil alkol, farmokokinetiği ile ilişkili olarak gece uykunun birinci ve ikinci yarısında farklı etkiler gösterir. Gecenin ilk yarısında REM uyku baskılanmasına ve N3 uykusu miktarında artmaya neden olurken, ikinci yarısında özellikle yüksek dozda; uyanıklık sayısında artışa, N1 ve REM uykusu miktarında artışa sebep olarak fragmante bir uykuya neden olur. Gecenin ikinci yarısında oluşan bu fragmante uyku yapısı alkolün metabolize olması sonucu uyku yapısının normale dönme çabası, 'rebound' etki olarak yorumlanır. Etil alkol yaklaşık 4-5 saat içinde, gecenin ikinci yarısında tümüyle metabolize olmaktadır. Alkolün gecenin ilk yarısı oluşturduğu REM uyku baskılanması ve delta uykusundaki artış gibi uyku değişiklerine olan etkisinin aksine, alkolün etkisi azalması ikinci yarıda REM uykusunda artış, delta uykusunda azalma ve parçalı bir uykuya neden olur. Delta uykusunda gecenin ilk yarısında artış gözlenmiş olmasına rağmen, spektral analiz çalışmalarında delta aktivitesinin tüm gece süresince artmış olduğu görülmüştür. Yine REM uyku yüzdesinin de plasebo verilen kontrollerle karşılaştırıldığında tüm gece miktarında fark olmadığı bildirilmiştir (Stein ve ark., 2006).

Etil alkolle beraber yapılan ardışık uyku çalışmalarında, üç gece içinde alkolün sedatif etkisi ve uyku dönemlerine etkisine karşı tolerans geliştiği görülmüştür. Delta uykusu ve REM uykusu bazal seviyeye tekrar ulaşmıştır. Alkol alımının kesilmesinden sonraki kayıtlarda ise REM uyku 'rebound'unun tekrar ortaya çıktığı gözlenmiş, ancak bazı çalışmalarda bildirilmemiştir. Bu farklı sonuçların alkolün miktarı, alım süresi, REM uyku baskılanmasının derecesi ve REM uyku baskılanmasına toleransın oluşması gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür (Feige ve ark., 2006).

Alkoliklerde yapılan uyku araştırmaları genelde akut alkol alımı ve çekilmesi sonrası yapılmış çalışmalardır. Alkoliklerde gerek alkol alımı sonrasında gerek kesilme sonrası uyku latansının geciktiği, toplam uyku süresinin azaldığı gözlenmiştir. Normallerde alkol alımı sonrası uyku latansı kısalırken, alkoliklerde aksine uyku latansının gecikmesi, alkolün uykuya geçişi kolaylaştırıcı etkisine karşı tolerans geliştiğini göstermektedir. Delta uykusu yüzdesinde ise akut alım sonrasında artış olurken, kesilme sonrasında normal düzeye geldiği görülmüştür. REM uykusunda ise alkol alımı süresince REM uyku baskılanmasının olduğu, kesilme sonrasında REM uyku yüzdesinde artış ile REM uyku latansının bazal seviyeye ulaştığı gözlenmiştir (Roehrs ve Roth, 2008).

Akut alkol kesilme süreci yaklaşık 1-2 hafta sürer. Alkol yoksunluğunda uyku yapısı delta uykusu yüzdesinde azalma ile karakterizedir. Ayrıca REM uykusunun sık ortaya çıktığı, NREM-REM uykusu arasındaki ultradiyen siklusun kısaldığı, ancak REM uyku dönemleri süresinde artış olmadığı gözlenmiştir. Ağır alkoliklerde kesilme döneminde gözlenen halüsinasyonların REM uyku 'rebound'unun etkisi ile uyanıklığa REM uyku girişleri nedeni ile oluşabileceği düşünülmektedir. Alkolün kesilmesinden sonraki bir ile üç yıl sonraki uyku çalışmalarında da kısa uyanıklıklar, REM uykusunda bozulma gibi uyku yapısındaki değişiklikler devam eder. Delta uykusundaki normalleşme daha kısa sürer, ancak REM uykusundaki düzelmenin uzun sürdüğü görülmektedir. Alkoliklerde uyku sorunlarının dirençli bir şekilde devam etmesinde alkolizmin altında yatan uyku bozukluğunun etkisi olabileceği ve bu yüzden yoksunluğun uzun süreli olduğu veya alkolün uykuyu düzenleyen sistemler üzerine geri dönüşümsüz ya da yavaş düzelmesine neden olan bir hasar ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Van Reen ve ark., 2006).

Alkolün vücut ısısını da etkilediği gösterilmiştir. Alkol alımı sonrası gece başlangıçtaki düşük vücut sıcaklığını 'rebound' bir artış takip eder. Alkolün bu hipotermik etkisine melatonin seviyesinde azalma ve bazal vücut sıcaklığında değişme de eşlik eder. Alkolün akut ve kronik alımlarında plazma büyüme hormonu (growth hormone, GH) seviyelerinin de baskılandığı gözlenmiştir. Plazma kortizol seviyesinin alkol alımı ve alkol yoksunluğunda plasebo grubuna göre değişiklik tespit edilmemiştir. (Prinz ve ark., 1980).

Alkol gama aminobütirik asit (GABA), glutamat, asetilkolin, seratonin, noradrenalin gibi nörotransmiterleri de etkiler. Bu etki GABA etkinliğinin artması ve glutamat etkinliğinin azalmasıdır. Bu alkolün sedatif ve yavaş dalga uykusu üzerindeki etkilerini açıklar (Prospero-García ve ark., 1994). Glutamat inhibisyonu aynı zamanda alkolün REM uyku baskılanması üzerine olan etkisini de açıklar (Prospero-García ve ark., 1994). Ethanolün N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonunu engellediğini gösteren çalışmalar sonucu, alkolün sedatif etkisinden sorumlu bir diğer mekanizma NMDA inhibisyonu da olabilir (Tabakoff ve Hoffman, 1996). GABA salınımı ve NMDA reseptör inhibisyonu dışında alkolün santral sinir sisteminde inhibitör olan adenozin üzerinden hızlı uykuya dalma ve yavaş dalga uykusu üzerine etkili olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Corinde, 2014). Alkolün REM uyku baskılanması üzerine etkisi asetilkolin salınımını baskılamasıyla açıklanabilir (Collins, 1996).

Alkol ayrıca uyku sırasında genel fizyoloji üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Uyku ve uyanıklık sırasında solunum sisteminde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Hipoksik ve hiperkapnik solunum tepkilerini azaltır (Sahn ve ark., 1973). Ayrıca hava yolunu açık tutmak ve korumak için gerekli olan farengeal kaslar üzerinde doğrudan ve dolaylı baskılayıcı etkiye sahiptir. Hipoglossal sinir uyarımını azaltarak genioglossus kas tonusunu azaltır. Ayrıca karotis cisim kemoreseptör üzerine olan etkisiyle uykuda fragmantasyona ve uyanıklık reaksiyonları oluşumuna sebep olabilir (Block ve ark., 1987). Tek sefer yoğun alkol tüketimi normal bireylerde oksijen desatürasyonu ile sonuçlanan obstrüktif apnelere sebep olabilir. Kronik horlayanlarda özellikle uykunun ilk saatlerinde kanda alkol seviyesinin tepe yaptığı dönemde obstrüktif apneler ortaya çıkarabilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu kişilerde düşük dozlarda bile apne şiddet ve sıklığını artırdığı gösterilmiştir (Issa ve Sullivan, 1982). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda uyku sırasında oksijen düzeyi belirgin şekilde kötüleşebilir ve bu da ventriküler ektopinin artmasına neden olabilir. Apneleri artırarak gece hipoksik sürecin uzaması ile gündüz uykululuğunu artırır (Easton ve ark., 1987).

NREM-ilişkili parasomnilerin alkol tüketiminden sonra sıklığının arttığı gözlenmiştir. Somnambulizm çeşitli psikotrop ajanlarla özellikle sedatif-hipnotiklerle tetiklenebilir. Alkolün metilfenidat, difenhidramin ve amitriptilin gibi ilaçlarla birlikte alınması somnambulizme yol açabilir (Markov ve ark., 2006).

KAYNAKLAR

- *Abad VC, Guilleminault C. Sleep and psychiatry. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2005;7(4):291-303.*

- *Anderson DJ, Noyes R, Crowe RR. A Comparison of panic disorder and generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 1984;141:572-575.*
- *Armitage R, Emslie GJ, Hoffmann RF, et al. Ultradian rhythms and temporal coherence in sleep EEG in depressed children and adolescents. Biol Psychiatry. 2000;47:338-350.*
- *Armitage R, Hoffman RF, Rush AJ. Biological rhythm disturbance in depression: temporal coherence of ultradian sleep EEG rhythms. Psychol Med. 1999;29:1435-1448.*
- *Armitage, R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. Acta Psychiatr Scand. 2007;115:104-115.*
- *Aydın H, Özgen F. Effect of Imipramine on REM: paradoxical or parallel? Eur Neuropsychopharmacol. 1992;2(3):389-391.*
- *Baglioni C, Nanovska S, Regen W, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. Psychol Bull. 2016;142(9):969-990.*
- *Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1992;49:651-668.*
- *Benson KL, Zarcone VP. REM sleep eye movement activity in schizophrenia and depression. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:474-482.*
- *Benson KL. Sleep in schizophrenia: Pathology and treatment. Sleep Med Clin. 2015;10:49-55.*
- *Block AJ, Hellard DW, Slayton PC: Effect of alcohol ingestion on breathing of asymptomatic subjects. Arch Intern Med. 1987;147:1145-1147.*
- *Borbely AA, Tobler I, Loepfe M, Kupfer DJ, Ulrich RF, Grochocinski V, Doman J, Matthews G. All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. Psychiatry Res. 1984;12:27-33.*
- *Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Human Neurobiology. 1982;195-204.*
- *Bourdet C, Goldenberg F. Insomnia in anxiety. sleep EEG changes. J Psychosom Res. 1994;38(Suppl 1):93-104.*
- *Breslau N, Roth T, Burduvali E, Kapke A, Schultz L, Roehrs T. Sleep in lifetime posttraumatic stress disorder: a community-based polysomnographic study. Arch Gen Psychiatry. 2004;61:508-516.*
- *Brown TM, Black B, Uhde TW. The sleep architecture of social phobia. Biol Psychiatry. 1994;35:420-421.*
- *Chan MS, Chung KF, Yung KP, Yeung WF. Sleep in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. Sleep Med Rev. 2017;32:69-84.*
- *Chemerinski E, Ho B, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic witdrawl in schizophrenia. Cpmpr Psychiatry. 2002;43:393-396.*
- *Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull. 2004;30(4):957-967.*
- *Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. CNS Drugs. 2008;22:939-962.*
- *Collins AC. The nicotinic cholinergic receptor as a potential site of ethanol action. In: Deitrich RA, Erwin VG (eds). Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System. New York: CRC Press, 1996;95-116.*
- *Corinde W. Adenosine Sheds Light on the Relationship between Alcohol and Sleep. J Neurosci. 2014;34:7733-7734.*
- *Dement W. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. J Nerv Ment Dis. 1955;22(3):263-269.*
- *Dolenc L, Besset A, Billiard M. Hypersomnia in association with dysthymia in comparison with idiopathic hypersomnia and normal controls. Pflugers Arch. 1996;431(suppl 2):R303-R304.*
- *Easton PA, West P, Meatherall RC, Brewster JF, Lertzman M, Kryger MH. The effect of excessive ethanol ingestion on sleep in evere COPD. Sleep. 1987;10:224-233.*
- *Feige B, Gann H, Brueck R, et al. Effects of alcohol on polysomnographically recorded sleep in healthy subjects. Alcohol Clin Exp Res. 2006;30:1527-1537.*
- *Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 sleep in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1969;21(3):262-266.*
- *Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatr Res. 1982-1983;17(4):319-334.*
- *Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA. 1989;262:1479-1484.*
- *Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional depressives and with healthy controls. Arch Gen Psychiatry. 1987;44:36-44.*
- *Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: prevalence, sociodemographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. J Affect Disord. 2018;226:132-141.*
- *Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2008;23:571-585.*
- *Göder R, Boigs M, Braun S,Friege L, Fritzer G, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. J Psychiatric Res. 2004;38(6):591-599.*
- *Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffit TE, O'Conner TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. J Abnorm Child Psychol. 2005;33:157-163.*
- *Haffmans PM, Hoencamp E, Knegtering HJ, van Heycop ten Ham BF. Sleep disturbance in schizophrenia. Br J Psychiatry. 1994;165:697-698.*
- *Harvey AG, Jones C, Schmidt DA. Sleep and posttraumatic stress disorder: a review. Clin Psychol Rev. 2003;23:377-407.*
- *Hauri PJ, Friedman M, Ravaris CL. Sleep in patients with spontaneous panic attacks. Sleep. 1989;12(4):323-337.*
- *Hawkins, D.R. Taub, J.M. Van de Castle, R.L. Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. Am. J. Psychiatry. 1985;142:905-910.*
- *Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science. 1975;189:55-58.*
- *Hoffmann R, Hendrickse W, Rush AJ, Armitage R. Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders. Psychiatry Res. 2000;95:215-225.*
- *Hohagen F, Huwig-Poppe C, Voderholzer U. Effects of acute tryptophan depletion on sleep in patients with obsessive-compulsive disorder. J Sleep Res. 1988;7(Suppl 2):119.*
- *Hudson JI, Lipinski JF, Frankenburg FR, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in mania. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:267-273.*
- *Hudson JI, Lipinski JF, Keck Jr PE, et al. Polysomnographic characteristics of schizophrenia in comparison with mania and depresion. Biol Psychiatry. 1993;34:191-193.*
- *Hudson JI, Lipinski JF, Keck Jr PE, Aizley HG, Lukas SE, Rothschild AJ, Waternaux CM, Kupfer DJ. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 378-383.*
- *Insel TR, Mueller EA, Alterman I. The sleep of patients with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:1372-1377.*
- *Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring, and sleep apnea. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45:353-359.*
- *Keshavan MS, Montrose DM, Miewald JM, Jindal RD. Sleep correlates of cognition in early course psychotic disorders. Schizophr Res. 2011;131:231-234.*
- *Keshavan MS, Reynolds CF, Miewald JM, et al. Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. Archiv Gen Psychiatry. 1998;55(5):443-448.*
- *Korkmazhan H, Yetkin S, Sütcigil L, Özgen F, Aydın H. Panik Bozukluğunda Polisomnografi Bulguları. Gülhane Tıp Derg. 2010;52:237-240.*
- *Kupfer DJ, Frank E, McEachran AB, Grochocinski VJ. Delta sleep ratio. A biological correlate of early recurrence in unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:1100-1105.*
- *Kupfer DJ, Wyatt RJ, Scott J, Snyder F. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1970;126(9):1213-1223.*
- *Kupfer DJ. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. Biol Psychiatry. 1976;11:159-174.*

- *Lauer CJ, Riemann D, Wiegand M, Berger M. From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers. Biol Psychiatry. 1991;29:979-993.*
- *Lauer CJ, Schreiber W, Pollmächer T, Holsboer F, Krieg JC. Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naive patients. Neuropsychopharmacology. 1997;16:51-60.*
- *Markov D, Jaffe F, Doghramji K. Update on parasomnias: a review for psychiatric practice. Psychiatry (Edgmont). 2006;3(7):69-76.*
- *Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment.Prevalence and correlates. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:225-232.*
- *Mellman TA, Kumar A, Kulick-Bell R,Kumar M, Nolan B. Nocturnal/daytime urine noradrenergic and sleep measures in combat-related PTSD. Biol Psychiatry. 1995;38:174-179.*
- *Mellman T, Uhde T. Electroencephalographic sleep in panic disorder. Arch Gen Psychiatry. 1989;46:178-184.*
- *Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2003;37:9-15.*
- *Özgen F, Yakın U, Yetkin S, Aydın H. Manik hastalarda polisomnografi bulguları. Gülhane Tıp Derg. 2009;97-100.*
- *Papadimitriou GN, Linkowski P, Kerkhofs M, Kempenaers C, Mendlewicz J. Sleep EEG recordings in generalized anxiety disorder with significant depression J Affect Disord. 1988;15:113-118.*
- *Parrino L, Ferrillo F, Smerieri A, et al. Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. Brain Res Bull. 2004;63:377-383.*
- *Popovici I, French MT. Binge drinking and sleep problems among young adults, Drug and Alcohol Dependence. 2013;132:207-215.*
- *Poulin J, Daoust A-M, Forest G, Stip E, Godbout R. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. Schizophre Res. 2003;62:147-153.*
- *Prinz PN, Roehrs TA, Vitaliano PP, Linnoila M, Weitzman ED. Effect of alcohol on sleep and nighttime plasma growth hormone and cortisol concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1980;51(4):759-764.*
- *Prospero-García O, Criado JR, Henriksen SJ. Pharmacology of ethanol and glutamate antagonists on rodent sleep: a comparative study. Pharmacol Biochem Behav. 1994: 49(2):413-416.*
- *Rechtschaffen A, Schulsinger F, Mednick SA. Schizophrenia and physiological indices of dreaming. Arch Gen Psychiatry. 1964;10:89-93.*
- *Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Berger M. Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1994;243(5):279-290.*
- *Riemann D, Hohagen F, Krieger S, et al. Cholinergic REM induction test: Muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. J Psychiatr Res. 1994;28:195-210.*
- *Roehrs TA, Roth T. Alcohol, sleep, sleep disorders, and consequent daytime impairment. Sleep Disorders, Diagnosis and Therapeutics. In: Pandi-Perumal SR (eds). Informa UK Ltd, 2008;480-486.*
- *Ross R, Ball W, Dinges DF, et al. Motor dysfunction during sleep in posttraumatic stress disorder. Sleep. 1994;17:723-732.*
- *Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in patients with panic disorder. Comparison with depressed patients and normal controls. Arch Gen. Psychiatry. 1986;43:895-899.*
- *Sahn SA, Lakshminarayan S, Pierson DJ, Weil JV. Effects of ethanol on ventilatory responses to oxygen and carbon dioxyde in men. Clin Sci Mol Med. 1975;49:33-38.*
- *Sekimoto M, Kato M, Watanabe T, Kajimura N, Takahashi K. Reduced frontal asymmetry of delta waves during all-night sleep in schizophrenia. Schizophr Bull. 2007;33(6):1307-1311.*
- *Serretti A, Jori MC, Casadei G, Ravizza L, Smeraldi E, Akiskal H. Delineating psychopathologic clusters within dysthymia: a study of 512 outpatients without major depression. J Affect Disord. 1999;56:17-25.*
- *Stein MB, Millar TW, Larsen DK. Irreguler breathing during sleep in patients with panic disorder. Am J Psychiatry. 1995 152(8):1168-1173.*
- *Stein, MD, Friedmann PD. Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. Substance Abuse. 2006;26(1):1-13.*
- *Stone BM. Sleep and low doses of alcohol. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1980;48:706-709.*
- *Tabakoff B, Hoffman PL. Ethanol and glutamate receptors. In: Deitrich RA, Erwin VG (eds). Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System.New York: CRC Press, 1996;73-93.*
- *Van Reen E, Jenni OG, Carskadon MA. Effects of alcohol on sleep and the sleep electroencephalogram in healthy young women. Alcohol Clin Exp Res. 2006;30:974-981.*
- *Wichniak, A., Antczak J, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression. Acta Neurobiologiae Experimentalis, 2002;62:243-250.*
- *Yetkin S, Aydın H, Özgen F. Polysomnography in patients with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2010;64:309-317.*
- *Yetkin S, Aydın H. Özgen F, Sütçügil L, Bozkurt A. Şizofreni hastalarında uyku yapısı. Türk Psikiyatri Dergisi. 2011;22:1-9.*
- *Yetkin S, Özgen F, Çelik C, Erdem M, Aydın H. Obsesif kompulsif bozukluğu hastalarında polisomnografi bulguları. Gülhane Tıp Derg. 2009;94-96.*
- *Zarcone VP, Benson KL. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. Psychiatry Res. 1997;66:111-120.*

KISIM 8

UYKU LABORATUVARLARININ YÖNETİMİ

Bölüm 45. İdeal bir uyku laboratuvarının özellikleri ve yönetilmesi 418

Bölüm 46. Hastaların değerlendirilmesi ve hazırlanması 421

Bölüm 47. Teknisyenlerin eğitimi ve görev tanımları 429

Bölüm 48. Uyku laboratuvarlarında kullanılan cihazlar ve bakımı 437

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0045

İdeal Bir Uyku Laboratuvarının Özellikleri ve Yönetilmesi

Uzm. Dr. Gaye Yıldırım[1], Prof. Dr. İbrahim Öztura[2]

[1] Ordu Devlet Hastanesi Klinik Nörofizyoloji, Ordu

[2] Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Uyku Bozuklukları Merkezi, uyku hastalıklarının tanı ve tedavisi için kurulmuş, teknisyenleri ve ekipmanlarıyla özelleşmiş bir birimdir ve ayrı olarak tanımlanmalıdır. Merkezin çalışmalarını, uyku hastalıkları konusunda eğitimli bir sorumlu hekim (tıbbi direktör) ve uyku teknisyenlerinin oluşturduğu ekip yürütür ve uyku tıbbı etiğine uygun davranmakla yükümlüdür. Merkez, ulusal kurumlar tarafından hazırlanan ve belli aralıklarla güncellenen kılavuzları takip etmekle yükümlüdür.

LABORATUVARIN ÖZELLİKLERİ

Tıbbi Direktör

Merkezin başındaki sorumlu kişidir, tıp doktoru olması, uyku bozuklukları alanında eğitim almış ve yeterlilik sertifikasına sahip olması gerekmektedir. Ülkemizde hekimler sertifikasyon için Türk Uyku Tıbbı Derneği'nin (TUTD) teorik eğitim kursuna katılıp, altı aylık pratik kursu tamamladıktan sonra yeterlilik sınavına girmeye hak kazanır ve geçerli not aldıkları takdirde "Sertifikalı Uyku Tıbbı Hekimi" olabilirler. Pratik eğitimin verildiği merkezler de dernek tarafından belirlenen yeterliliği tanımlanmış merkezlerdir (Carlin, 2010; Pevernagie ve ark., 2018).

Tıbbi direktör tüm tıbbi ve teknik personelin teorik ve pratik yeterliliğinden ve denetiminden (süpervizyon) sorumludur. Uygulanan test protokollerinin doğru yapılıp yapılmadığının kontrolü, cihazların uygun kullanılması ve kalibrasyonunun denetlenmesi de sorumlulukları arasındadır. Mümkünse her sabah nöbetçi teknisyenle yapılan hasta başı viziteleri, hasta geri bildirimlerinin alınması, teknisyenin denetlenmesi ve o geceki çekimle ilgili çok kıymetli bilgilerin elde edilmesine olanak sağlayarak merkezin kalitesini artıracaktır. Sorumlu hekimin teknik ekiple iletişim halinde olması, belli aralıklarla gözden geçirme toplantılarının yapılması önerilmektedir ve merkezin hizmet kalitesi açısından çok önemlidir.

Uyku Teknisyeni

Uyku teknisyeni, hastaların merkeze kabulü, tıbbi ve kişisel bilgilerinin kaydedilmesi ve ön testlerin yapılması, hastanın polisomnografi (PSG) kaydına hazırlanması, cihaza bağlanması, gece kayıt sırasında hastanın takibi, kayıt sırasında hastanın ihtiyaçlarının karşılanması ve olası problemlerin çözümü, acil sorunların giderilmesi ve düzgün kayıt alınmasından sorumlu sağlık alanında eğitimli teknik elemandır. Uyku testlerine ihtiyaç duyan çok sayıda hasta olması ve tetkike erişebilme sürelerinin oldukça uzun olması, sosyal güvenlik kurumlarıyla ilgili olarak tetkiklerin tekrarlanabilme olanaklarının kısıtlı oluşu gibi sebeplerden ötürü teknisyenin bu incelemeye hâkim olması çok önemlidir. Cihazı kullanmasını ve kalibrasyonunu çok iyi bilmesi, kayıt sırasında ortaya çıkan acil durumlarda, sorunu giderecek düzenlemeleri yapabilmesi şarttır. Cihazların kullanım sonrasında temizliği, dezenfeksiyonu ve enfeksiyon kontrolünden de uyku teknisyenleri sorumludur (AASM, 2020).

Uyku teknisyenleri aynı zamanda yapılan kaydın manuel olarak skorlamasını yapabilmelidir. Skorlama, son kontrol ve raporlama tıbbi direktörün görevidir. Tıbbi sekreter yoksa raporların arşivlenmesi ve hastalara tetkik sonuçlarının verilmesini de uyku teknisyenleri yapmaktadır.

Uyku teknisyeninin sağlık kökenli bir okuldan eğitim alması ön koşul olmalıdır, bakanlığımızın taslak yönetmeliğinde de hemşire, sağlık memuru ya da sağlık teknisyeni olması önerilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi uyku teknisyenlerinde temel yaşam desteği eğitimi (kardiyopulmoner resüsitasyon) sertifikası şartı aramaktadır (Carlin, 2010; Arnardottir ve ark., 2016; Pevernagie ve ark., 2018).

TUTD'nin teknisyen eğitimi için de teorik ve pratik kursları vardır ve verilecek eğitimin kapsamı ve esasları TUTD yönetimi ve Türk Uyku Tıbbı Yeterlilik Kurulu'nca tanımlanmıştır. Pratik eğitim bu konuda yeterliliği olan merkezlerde verilir. Bu teorik ve pratik eğitimi tamamladığını belgeleyen uyku teknisyen adayları, derneğin yaptığı "Uyku Tıbbı Teknisyenliği Yeterlilik Sınavı"nda geçer not aldıktan sonra belgelerini alıp uyku merkezlerinde çalışabilirler.

Odalar

Uyku merkezinde odalar birbirinden bağımsız, koridora açılacak şekilde ve kontrol odasının çevresinde ya da yakınında sıralanmalıdır. İdeal olanı kontrol odasına uzaklıklarının eşit olmasıdır. Uyku hastalıkları merkezinde en az iki oda bulunmalıdır. Odalar 10-12 metrekare boyutlarında olmalıdır. Pencere olabilir, olmayabilir. Odanın havalandırılması ve ısı ayarı iklimleme cihazları ile yapılmalıdır. Oda içinde tuvalet ve banyo tercih nedenidir ancak mümkün değilse en fazla üç oda için bir tuvalet bulunmalıdır. Her yatak odasında sadece bir PSG yatağı olmalıdır. Yatağın üç tarafında teknik personelin rahatça hareket edebileceği kadar (en az 60 cm) boşluk bırakılmalıdır. Temel donanım hastanın evini aratmayacak konforda ve temiz olmalı, odalarda hastanın eşyalarını koyabileceği bir dolap ve yatak başında şifonyer bulunmalıdır. Odalar tek kişilik, rahat ve sessiz olmalıdır. Yatak odaları uyku alanında profesyonel tanı ve tedavinin yapılacağı, gece ve gündüz yapılmak istenen tüm çalışmalar ve gündüz uykululuk değerlendirilmesinin yapılmasını olanaklı kılacak teknik donanıma sahip olmalıdır. Odalar, özellikle ses ve ışığa karşı olmak üzere, bina içi ve dışı uyaranlar açısından yalıtılmış olmalıdır. Uyanıklığı sürdürebilme testi (UST) ve çoklu uyku latans testleri (ÇULT) için koyu renk perdelerle uygun karartma olanağı sağlanmalıdır. Kontrol odası ile bağlantılı iki taraflı ses sistemi sayesinde karşılıklı iletişim sağlanabilmelidir. Düşük ışık ya da kızılötesi kamera ile çalışan video cihazı ile sürekli monitörizasyon yapılmalı ve video kaydı alınmalıdır. Engelliler de tetkik edilebilecek şekilde koridor genişliği ayarlanmalıdır (Fischer ve ark., 2012; Ardıç, 2017).

Kontrol (Kumanda) Odası

Kontrol (kumanda) odası PSG odalarıyla aynı katta ve uyku merkezinin orta yerinde olup mümkünse tüm odalara eşit mesafede olmalıdır. Kontrol merkezinde monitörler, PSG'nin kontrol üniteleri, aydınlatma kontrol düğmeleri vardır. Mikrofon sistemi ile odalarla devamlı ses bağlantısı olmalıdır. Donanımı, teknisyene aynı anda tüm odaları monitörize edebilme olanağını sağlamalıdır. Kontrol odası yeterince geniş olmalı, teknisyen için uygun izleme olanak sağlamalıdır ve uygun konforu içermelidir. Bu alanda PSG ekipmanları, diğer gerekli malzemenin saklanacağı uygun alanlar bulunmalı, malzemeler bir düzen içinde yerleştirilmeli ve dolapların üzerine bulunan malzemeler etiketle yazılmalıdır. Acil durumlara müdahale amaçlı olarak oksijen tüpü ve maskesi, laringoskop, balon valf maske ve endotrakeal entübasyon tüpleri bulunmalıdır (AASM, 2020).

Merkezde yapılan uygulamaları tanımlayan yazılı el kitabı bulundurulabilir. Teknisyenin, hasta başında yararlanacağı tüm bilgileri (cihazın bağlanması, elektrotların yeri, kayıtla ilgili problemlerin çözüm önerileri, başvurulacak teknik ve tıbbi kişilerin telefon numarası, vb) kapsamalıdır. Yapılan testlerin (PSG, sürekli pozitif hava yolu basıncı titrasyonu, UST, ÇULT, epilepsi takibi, vb) detaylarını göstermelidir.

Ekipman

Her oda, en az 16 kanal içeren bir polisomnografa bağlı olmalıdır. En az üç kanal elektroensefalografi (EEG) kaydı yapılmalıdır: F4-M1,C4-M1,O2-M1. Yedek elektrotlar olarak F3-M2, C3-M2, O2-M2 elektrotlarının yapıştırılması, çekim sırasında sorun olması halinde bu üç kanaldan çekime devam edilmesi önerilmektedir. Bir kanal lateral göz hareketlerini değerlendirmek üzere elektrookülografi (EOG) olarak kullanılmalıdır. Özellikle hızlı göz hareketleri (REM) uyku evresini belirlemede çene kas tonusunu değerlendirmek için mental/submental kasları elektromiyografisi (EMG) için bir kanal ve uykuda bacak hareketlerini değerlendirmek için her iki tibialis anterior kasının elektromiyografisinde iki kanal kullanılır. Oksijen satürasyonunu değerlendirmek için oksimetre, horlama sinyali, vücut pozisyon sensörü, hava akımını değerlendirmek için nazal basınç/akım sinyali (termistor ve nazal kanül), solunum çabasını değerlendirmede solunumsal 'indüktans pletismografi' kemerleri (toraks-abdomen bantları) ve kardiyak ritmi monitörize etmek için elektrokardiyografi (EKG) kaydı yapılmalıdır. Tüm gece boyunca kayıtla eş zamanlı olarak hastanın video kaydı alınmalıdır. PSG cihazının, alternatif akım (alternating current, AC) kanallara ek olarak doğru akım (direct current, DC) kanallarla da kayıt yapacak donanıma sahip olması ve kayıtların (tüm gece) 30 saniyelik epoklar şeklinde gösterebilir olması gerekmektedir (Berry ve ark., 2014; AASM, 2020).

Raporlama

Yapılan incelemelerin (PSG, UST, ÇULT) değerlendirme ve rapor oluşturma sürecinde toplanan verilerin değerlendirilmesi ve sonuçların yorumlanması için herkes tarafından anlaşılabilen ortak bir dil kullanılması gerekmektedir. PSG raporunun hazırlanmasındaki ortak yaklaşım Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) "Uyku ve İlişkili Olayların Skorlama Kitabı"nda belirtilmiştir (Berry ve ark., 2014).

Her raporda hastanın demografik bilgileri yer almalıdır. Kayıt sürecinde bu bilgiler doğru girilmelidir (adı-soyadı, Türkiye Cumhuriyeti [TC] kimlik no, klinik dosya no, vb). Bu bilgiler raporun her sayfasında tekrarlanmalıdır. Hastanın yaşı, boy-kilo ve beden kitle indeksi, kullandığı ilaçlar, testin yapılma endikasyonu, kayıt tarihi belirtilmelidir.

Uyku kaydı ile ilgili olarak PSG raporunda olması gereken parametreler; elektroensefalografi derivasyonları, EOG derivasyonları, çene elektromiyogram derivasyonları, bacak elektromiyogram derivasyonları, hava akımı sinyalleri, solunum çabası sinyalleri, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu ve EKG'dir. Ayrıca ışık kapanma ve açılma saati, total uyku süresi, total kayıt süresi (ışık kapatma-ışık açma arası), uykuya dalma süresi, REM uyku latansı (uykunun başlangıcından ilk REM epoğuna kadar geçen süre), uykuya daldıktan sonra uyanıklık süresi, uyku etkinliğinin yüzdesi (toplam uyku süresi/toplam kayıt süresi x 100), her uyku evresinin süresi, her uyku evresinin yüzdesi, uyanıklık reaksiyonları sayısı ve indeksi (uyanıklık reaksiyonları sayısı X 60 / toplam uyku süresi) raporda yer almalıdır (Berry ve ark., 2014).

Kardiyak parametreler; uyku sırasında ortalama kalp hızı, en yüksek kalp hızı, kayıt esnasında en yüksek kalp hızı, gözlenen en düşük kalp hızı ve en uzun asistoli süresi raporda yer almalı ve aritmi izlendiyse belirtilmelidir.

Uyku ile ilişkili hareket olayları da raporlanmalıdır; uykuda periyodik ekstremite hareketleri (UPEH) sayısı, uyanıklık reaksiyonlarıyla birlikte uykuda periyodik ekstremite hareketleri sayısı, UPEH indeksi (UPEH x 60 / toplam uyku süresi), uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili UPEH indeksi (uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili UPEH x 60 / toplam uyku süresi) belirtilmelidir (Berry ve ark., 2014).

Uyku ile ilişkili solunumsal olaylardan obstrüktif, santral ve mikst apnelerin sayısı, hipopnelerin sayısı, apne+hipopnelerin sayısı, apne indeksi (obstrüktif+santral+mikst apne x 60 / toplam uyku süresi), hipopne indeksi (hipopne sayısı x 60 / toplam uyku süresi), apne-hipopne indeksi (AHİ), obstrüktif apne-hipopne indeksi, santral apne-hipopne indeksi, oksijen satürasyonu ortalama değeri, uyku süresince en düşük oksijen satürasyonu, Cheyne-Stokes solunumun varlığı (evet/hayır) raporda yer almalıdır (Berry ve ark., 2014).

Raporun sonunda bulgular değerlendirilirken solunum parametrelerinin uyku ile korelasyonuna bakılmalı, solunumsal olayların uyku evreleri ve vücut pozisyonu ile ilişkisine dikkat edilmelidir. Hipnogramın yer alması önerilmektedir. Raporun özet kısmında, bulgulara dayandırılan uyku tanısı, dikkati çeken EEG özellikleri, EKG özellikleri ve varsa aritmiler ve davranış anormalliklerinden bahsedilmeli ve tüm sonuçlarla ilgili yorumda bulunulup tedavi önerileri belirtilmelidir.

UYKU LABORATUVARININ İŞLEYİŞİ VE YÖNETİMİ

Uyku hastalıkları polikliniğinden yönlendirilen hastalar uyku teknisyenleri tarafından karşılanır. Hastanın adı, yaşı, telefon numarası ve adresi, ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, alerji bilgisi, acil durumda iletişime geçilecek yakınının telefon numarası bilgi formuna kaydedilir. Yönlendiren hekimin hasta ile ilgili ön tanısı ve varsa klinik notları bilgi formuna eklenir ve işlem için randevu verilir.

Uyku teknisyeni gece uyku merkezine hastanın kabulünü yaptıktan sonra yazılı onam formu alınır ve hasta odasına kabul edilir. Mümkünse birkaç saat odada vakit geçirmesi ve ortama alışması sağlanmalıdır. Yapılacak işlem hakkında yeniden bilgilendirme yapılıp hasta rahatlatılmalıdır. Sonrasında PSG odasına alınıp elektrotlar bağlanır, cihazın kalibrasyonu yapılır, hastanın uyumasını söylenerek ışık kapatılıp kayıt başlatılır. Teknisyen tüm gece boyunca monitörden hastaları takip etmek ve dosyaya hasta ile ilgili bilgileri not etmekle yükümlüdür. Bir teknisyen en çok dört hastadan sorumlu olmalı, titrasyon işlemi yapılıyorsa en fazla iki hastayı takip etmelidir. Uyku laboratuvarının en önemli işlevlerinden birisi de uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisidir (AASM, 2014). Titrasyon işlemi yapılan hastaların monitörizasyonu daha dikkatle yapılmalıdır, bu konuda uyku teknisyeninin bilgi ve deneyimi çok önemli hale gelmektedir. Hastanın basınç artışlarından sonra

uyanıp uyanmadığı, uygulanan basınç değerinde solunumsal olayların devam edip etmediği, kontrol sağlanan basınçta hastanın vücut pozisyonu ve sensörün doğru çalışıp çalışmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Uygun titrasyon yöntemine ve basıncına karar vermek teknisyenin sorumluluğundadır. Parasomni, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları gibi tanılarla uyku merkezine kabul edilen hastalarda gece boyunca hastanın hareketleri, hareket ya da vokalizasyon tespit edilirse uyanık mı yoksa uykuda mı olduğu gibi önemli bilgiler takip edilip dosyasına saati ile not edilmelidir (AASM, 2020). Tüm gece boyunca hastanın tanı ve tedavisi için ihtiyaç duyduğumuz bilgileri toplamakla görevli uyku teknisyenleri için teorik ve pratik yeterliliğin önemi aşikardır.

Sabah hastalar viziteden önce taburcu edilmemeli, sorumlu hekim, gece nöbetçi teknisyen ve gündüz vardiya ekibi ile birlikte hasta başı vizitesi yapılmalıdır. Kısa süre içinde hasta ve teknisyenden alınacak bilgiler tetkiki değerlendirirken hekime son derece yardımcı olacak ipuçları içermektedir. Hastalara uyku öncesi ve uyku sonrası değerlendirme anketlerinin uygulanması da tetkiki değerlendirmede hekime yardımcı olacaktır.

Uyku laboratuvarlarında, çalışmalar gece ve gündüz kesintisiz yürütülecek şekilde planlanmalıdır. Gece ve gündüz teknisyenleri arasında vardiyalar devamlılık içinde yürütülecek şekilde olmalı ve gündüz-gece vardiyaları arasında teknisyenlerin dinlenmesi için mutlaka zaman bırakılmalıdır (Ardıç, 2017).

Hasta ve çalışan güvenliği son derece önemli bir noktadır. Hem hasta hem de teknisyenin güvenliğini sağlayacak tedbirler mutlaka alınmalı, güvenlik risklerini belirlemeli ve her yıl gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM) Facility Standards for Accreditation 8.2020.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders (ICSD), 3rd ed., Darien, IL: AASM, 2014.*
- *Ardıç S. Uyku Laboratuvar Standartları ve Polisomnografi Raporlama Özellikleri. J Turk Sleep Med. 2017;4(1):144-146.*
- *Arnardottir ES, Verbraecken J, Goncalves M, Jerstad MD, Grote L, Javier F. Variability in recording and scoring of respiratory events during sleep in Europe: a need for uniform standards. J Sleep Res. 2016;25:144-157.*
- *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, Illinois, AASM, 2014.*
- *Carlin BW. Sleep Medicine Certification and Accreditation. Respir Care. 2010;55(10):1377-1385.*
- *Fischer J, Dogas Z, Basetti CL, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. J Sleep Res. 2012;21:357-368.*
- *Pevernagie D, Stanley N, Berg S, Krieger J, Amici R, Basetti C. European guidelines for the certification of professionals in sleep medicine: report of the task force of the European Sleep Research Society. J. Sleep Res. 2008;18:136-140.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0046

Hastaların Değerlendirilmesi ve Hazırlanması

Doç. Dr. Demet İlhan Algın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Polisomnografi (PSG), uykuyu karakterize etmek ve uyku bozukluklarını tanımlamak için bir uyku periyodu boyunca birden fazla farklı fizyolojik parametrenin sürekli ve aynı anda kaydedildiği uyku ile ilişkili hastalıkların tanısında kullanılan önemli bir tanı aracıdır (Kushida ve ark., 2005). Uyku merkezlerinde hastaların uyku laboratuvarına kabulü, ön testlerin yapılması, hastanın PSG kaydına hazırlanması, gece kayıt sırasında hastanın monitörden takibi, kayıt sırasında hastanın oluşan ihtiyaçlarına yardım ve oluşan sorunlarını çözme ve sabah tetkikin sonlandırılması üç ana başlık temelinde özetlenecektir:

Uyku laboratuvarına gece yatış için genel hastaya yaklaşım, yapılması gerekenler ve gerekli bilgilerin verilmesi
Hastanın ve cihazın hazırlanması, kalibrasyon ve filtreleme
Hastanın gece takipleri ve sabah tetkikin sonlandırılması.

UYKU LABORATUVARINA GECE YATIŞ İÇİN GENEL HASTAYA YAKLAŞIM, YAPILMASI GEREKENLER VE GEREKLİ BİLGİLERİN VERİLMESİ

Uyku Laboratuvarına Hastanın Kabulü

Hastanın tetkikin yapılacağı gün uyku merkezine genelde akşam 20:00-21:00 saatleri arasında gelmesi istenir. Özellikle o gün içinde uykusunu etkileyebilecek kafeinli ve alkollü içkiler içmemesi, ağır egzersiz yapmaması ile ilgili önerilerde bulunulur. Tüm bu bilgilerin detaylı olarak belirtildiği, üstünde randevu tarihi ve saatinin yazdığı randevu formunun olması ve hastaların bu bilgileri okuyarak gelmesi ideal bir çekim yapılabilmesi için önemlidir (Şekil 1).

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UYKU LABORATUVARI İSTEK BELGESİ

DOKÜMAN NO	HB.FR.178
YAYIN TARİHİ	20.05.2015
REVİZYON NO	03
REVİZYON TAR.	02.01.2020
SAYFA	1/ 1

Adı, Soyadı :
Yaşı, Cinsiyet :
Doktor Adı, Bölüm :
Ön Tanı :
Dosya No

BARKOD ETİKETİNİ BURAYA YAPIŞTIRINIZ

TANIYI BELİRTİNİZ!!!

- ☐ Acil Servis (.....)
- ☐ Paket Dışı (.....)
- ☐ Paket (.....)
- ☐ Risk Faktörü (.....)
- ☐ Eşlik Eden Hast. (.....)
- ☐ Paket Dışına Ait Komplikasyon (.....)
- ☐ Pakete Ait Komplikasyon (.....)

Yukarıda İşlemlerin sadece bir tanesi işaretlenecektir.

DR. İMZA KAŞESİ

OLASI TANI VE / VEYA KLİNİK BİLGİ

KULLANDIĞI İLAÇLAR

KOD	İSTENEN TEKİK	KOD	İSTENEN TETKİK
30050	☐ Poligrafik uyku tetkiki + solunum kayıtları + bacak EMG kaydı	380100	☐ İlk gece uyku apnesi tanısı alanların CPAP/BPAP titrasyonu yönüyle izlemi
38092	☐ Poligrafik uyku tetkiki + solunum kayıtları + CPAP titrasyonu	380104	☐ Auto – CPAP ile titrasyon
380111	☐ Video EEG skalp elektrodlar ile	38003	☐ Rutin EEG (Çocuk - Büyük)

RANDEVU TARİHİ :
RANDEVU SAATİ : 21:00
RANDEVU YERİ : 10.KAT UYKU LABORATUVARI
UYKU LABORATUVARINDAKİ RANDEVUNUZA GELMEDEN ÖNCE TETKİKİN DAHA SAĞLIKLI OLABİLMESİ İÇİN;

- SAÇLARINIZ TEMİZ OLMALIDIR. (JÖLE, SAÇ SPREYİ GİBİ ŞEYLER KULLANMAYINIZ.)
- KARNINIZ TOK OLMASI GEREKMEKTEDİR.
- HASTA YANINDA REFAKATÇİ KALMAYACAKTIR.
- YANINIZA SU, PİJAMA, TERLİK, EL HAVLUSU VE İHTİYAÇ DUYABİLECEĞİNİZ DİĞER TUVALET MALZEMELERİNİZİ YANINIZDA GETİRİNİZ.
- GENİŞ PAÇALI PİJAMA / GECELİK GİYİLMELİDİR.

RANDEVUNUZA GELMEDEN İKİ GÜN ÖNCE AŞAĞIDA BELİRTİLEN TELEFON NUMARALARINIZI ARAYARAK RANDEVUNUZA GELİP GELMEYECEĞİNİZİ MUTLAKA HABER VERİNİZ.

HABER VERİLMEYEN RANDEVULAR İPTAL EDİLECEKTİR.

RANDEVU GÜNÜ 2. KAT NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNDEN YATIŞINIZI **SAAT 11:00'E** KADAR YAPTIRIP, **8. KAT** SERVİS SEKRETERİNE BİLGİSAYAR KAYDINIZI MUTLAKA YAPTIRMALISINIZ.

YATIŞ YAPTIRMAYAN HASTALARIN TETKİKLERİ YAPILMAMAKTADIR.

TEL: 0 (222) 239 29 79 – 2082-3650-3651-3659

Şekil 1. PSG istem formu örneği.

Uyku teknisyeninin en önemli görevi hastayı rahatlatmak ve mümkün olduğunca normale yakın bir gece uykusu için zemin hazırlamaktır. İdeal bir uyku laboratuvarı sessiz, temiz, konforlu bir şekilde dekore edilmiş yatak odaları bulunur. Televizyonlar, internet ve telefon erişimi, banyolar çoğu laboratuvarda standarttır. Uyku teknisyeninin hasta odasına girmeden hastayı görmesini, duymasını ve hastayla iletişim kurmasını sağlayan bir kamera ve ses sistemi ile donatılmıştır. Pek çok hasta, aşinalık duygusunu geliştirmek için kendi yastıklarını, battaniyelerini, pijamalarını ve okuma materyallerini getirmeye teşvik edilir, bu da hastanın kaygısını azaltır ve uykuyu kolaylaştırır. Uyku merkezinin belli yerlerinin gezdirilmesi, çıkışları, banyoyu ve gece boyunca hastanın izlenileceği kontrol odasının gösterilmesi hastanın rahat hissetmesi için önemlidir. Uyku laboratuvarında ilk izlenimler önemlidir ve uyku teknisyenlerinin üniforma veya günlük kıyafetlerin üzerine bir laboratuvar önlüğü giymesi ve kimlik kartı takmaları profesyonel görünmelerini sağlar (Berry ve ark., 2005).

Hastadan Gerekli Bilgilerinin Alınarak, Dosya/Form Açılması

Hastanın cinsiyet, yaş, kilo, boyun çevresi dâhil tüm monitörizasyon ve raporlamada gerekli olabilecek demografik bilgileri kayıt altına alınır. PSG için yatışı yapılan hastaya ayrıntılı anketler uygulanabilir. Bu anketler şikâyetler, özgeçmiş, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar, uyku alışkanlıkları ve son 10 günde aldığı ilaçlar gibi soruları içeren her laboratuvara özgü formlardan oluşabilir (Şekil 2). Ayrıca gündüz aşırı uykululuk halini değerlendirmek için Epworth uykululuk ölçeği gibi anketler hastaya uygulanabilir. Anketlerdeki bilgiler PSG skorlaması sırasında klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirilir.

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UYKU BOZUKLUKLARI BİRİMİ
UYKU ÖNCESİ SORU FORMU

DOKÜMAN NO	HB.FR.551
YAYIN TARİHİ	15.01.2016
REVİZYON NO	00
REVİZYON TAR.	-
SAYFA	1/ 2

Doğum Tarihi :

Boy: **Tarih: ..../...../.....**

Kilo : **Saat: .....**

ADI SOYADI:

1. DÜN GECE SAAT KAÇTA YATTINIZ?
   .....
2. HERZAMANKİ İLE KARŞILAŞTIRDIĞINIZDA DÜN GECE YATMA SAATİNİZ NASILDI?
   a) DAHA ERKEN b) HERZAMANKİ İLE AYNI c) DAHA GEÇ
3. BU SABAH KAÇTA UYANDINIZ?
   .....
4. HERZAMANKİ İLE KARŞILAŞTIRDIĞINIZDA BU SABAH NASIL UYANDINIZ?
   a) DAHA ERKEN b) HERZAMANKİ İLE AYNI c) DAHA GEÇ
5. DÜN GECE ORTALAMA KAÇ SAAT UYUDUNUZ?
   .....
6. BUGÜNÜNÜZ FİZİKSEL OLARAK YORUCU GEÇTİ Mİ?
   a) HAYIR b) BİRAZ c) ORTA DERECEDE d) ÇOK e) AŞIRI
7. BUGÜN KENDİNİZİ GERGİN VE SİNİRLİ HİSSETTİNİZ Mİ?
   a) HAYIR b) BİRAZ c) ORTA DERECEDE d) ÇOK e) AŞIRI
8. BUGÜN KENDİNİZİ UYKULU VE YORGUN HİSSETTİNİZ Mİ?
   a) HAYIR b) BİRAZ c) ORTA DERECEDE d) ÇOK e) AŞIRI
9. BUGÜN KISA SÜRELİ DE OLSA UYUKLAMANIZ OLDU MU?
   a) EVET b) HAYIR
10. BUGÜN ALKOLLÜ İÇECEK ALDINIZ MI?
    a) EVET b) HAYIR
11. BU AKŞAM KOLA, KAHVE VEYA ÇAY İÇTİNİZ Mİ?
    a) EVET b) HAYIR
12. ŞİMDİ UYKUNUZ VAR MI?
    a) EVET b) HAYIR

Tarih: ...../...../.....

Şekil 2. PSG öncesi uyku soru formu örneği.

Hastanın Yapılacak İşlem için Bilgilendirilmesi

Hastaların yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmesi ve işlemle ilgili bilgilendirilmiş onam formu alınması önerilir. Hastaya uyku çalışmasının bazı detaylarının bilgisinin verilmesi gereklidir. PSG işlemi ve yapılacaksa pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) titrasyonu hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. İşlem sırasında bir teknisyenin kamera ile izlemde olacağı söylenmelidir. Kullanılacak elektrotların, yapıştırıcıların (kolodyum) ve bağlantıların özelliği anlatılmalı, olası bir aşırı duyarlılık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bütün hastaların kendi uyku çalışmaları ile ilgili endişeleri ve soruları olabilir. Uyku testi ile ilgili hastaların en çok merak ettiği sorular şunlardır: Uyku çalışması canımı yakacak mı? Üzerimde bütün bu kablolar varken nasıl uyuyacağım? Rüyamda ne gördüğümü söyleyebilecek misiniz? Ben genellikle uyumak için ilaç kullanırım bu gece ilaç

alabilecek miyim? Tuvalete nasıl gidebileceğim? Gece boyunca sürekli beni izleyecek birisi olacak mı? Uyku çalışması başlamadan önce bu konuların çoğuna cevap vermeye çalışılmalıdır (Richard ve ark., 2012).

Hastanın Odasına Yerleşip Tetkik için Hazırlanması

Uyku teknisyeni hastanın gece uyku merkezine kabulünü yaptıktan sonra hastayı PSG odasına alır, polisomnografik kayıt için hazırlığını yapar. Hastadan, elektrotlar bağlanmadan yatış kıyafetlerini giymesi, gereksinimlerini karşılaması istenmelidir. Çalışmayı gerçekleştiren teknoloji uzmanının PSG ekipmanı (amplifikatörler, filtreler, hassasiyetler ve basit sorun giderme dâhil) hakkında temel bir anlayışa sahip olması ve ayrıca önemli uyku bozuklukları ve hastalığı hakkında bilgi sahibi olması da aynı derecede önemlidir. Kayıt sırasında ortaya çıkan acil durumlarda, sorunu giderecek düzenlemeleri yapabilmeli ve kaydedebilmelidir (Pevernagie ve ark., 2009)

HASTANIN VE CİHAZIN HAZIRLANMASI, KALİBRASYON VE FİLTRELEME

Hasta sorularının yanıtlarını aldıktan, uyku merkezinde belli bir süre geçirip uyku tetkiki için hazır duruma geldikten sonra elektrot ve sensörlerin uygulanmasına başlanabilir. Uygulama süreci boyunca her aşamada hastaya yapılanlar hakkında bilgi verilmesi önemlidir.

Elektrotların Uygulanması

Her hastada aynı standartta PSG kaydı sağlayabilmek için, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından 2007 yılında, bir düzenleme yapılmış; standart PSG uygulaması için gerekli olan elektrot ve sensörlerin yerleştirileceği bölgeler belirtilmiş ve Ekim 2020'de 2.6 versiyonu yayınlanarak revize edilmiştir (Berry ve ark., 2017; Berry ve ark., 2020). Bu kılavuz eşliğinde önerilen teknik özellikler, elektrot, sensör özellikleri ile hastanın PSG işlemi hazırlıklarının bilgisi verilecektir. Hekimin isteğine göre bu elektrot ve sensörlerin sayısı arttırılabilir ya da azaltılabilir. Nörofizyolojik izlem için elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve çene elektromiyografi (EMG), solunumsal izlem için oro-nazal hava akımı, arteriyel oksijen satürasyonu, torakoabdominal hareketler (solunum çabası), karbondioksit ölçümü ve kardiyak izlem için elektrokardiyogram (EKG) veya nabız kaydı yapılmalıdır.

PSG'de temel olarak bulunması gerekli kanallar şunlardır:

1. EEG derivasyonları (önerilen: F4-M1 C4-M1 O2-M1; yedek: F3-M2, C3-M2, O1-M2)
2. EOG derivasyonları
3. EMG – yüzeyel çene EMG derivasyonları; yüzeyel bacak EMG derivasyonları
4. Hava yolu sinyalleri
5. Solunum eforu sinyalleri
6. Oksijen satürasyonu
7. Vücut pozisyonu
8. EKG.

PSG'de uyku tetkikinin amacına bağlı olarak veya bireysel laboratuvar protokollerinde belirtildiği gibi, ek parametreleri şunları içerebilir:

9. Nabız geçiş zamanı (pulse transit time, PTT)
10. Solunum sesi
11. Karbondioksit (CO_2) ölçümü
12. Özofagus basıncı takibi
13. Penil sertleşme (penile tumescence)
14. Video kaydı.

Elektrot uygulaması sırasında, hasta konforu ve cilt bütünlüğünü bozmadan olan en düşük empedansı elde etmek çok önemlidir. Prosedür hastaya anlatılmalıdır. İlk olarak, ciltteki herhangi bir makyaj veya yağı çıkarmak için elektrot bölgesi alkollü bir bezle temizlenir. Ardından, küçük bir pamuk uçlu uygulayıcılar kullanarak elektrotun yerleştirileceği alanı arındırıcı özelliği olan temizleme jeli ile orta derecede basınç uygulayarak 5 ile 10 saniye hafifçe ovalanmalıdır.

Yağlı cilde veya saça uygulanan elektrotlar muhtemelen yüksek empedans seviyelerine sahip olacak ve bu da düşük sinyal kalitesine neden olacak ve gece boyunca elektrot bağlantısında artefakta daha yatkın olacaktır. Hastalar gelmeden önce duş almaları veya banyo yapmaları konusunda gündüz görevli personel tarafından bilgilendirilmelidir. Sinyal kirliliği ve diğer elektrot bölgeleriyle olası köprülemeyi önlemek için, yalnızca elektrotun yapıştırılacağı alanın temizlenmesi önemlidir (Grigg-Damberger, 2012).

Elektroensefalografi

Elektrotlar, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre kafa derisine yerleştirilmelidir. Hastayı değerlendiren hekimin önerisine göre uyku merkezinin sorumlu hekimin bilgisi dâhilinde ek elektrotlar kullanılabilir. EEG sinyalinin kaydedilmesi için amplifikatör ayarları ve kalibrasyon gereksinimleri, ekipman özelliklerine göre değişiklik gösterecektir, ancak AASM standartlarına mümkün olduğunca yakın olmalıdır.

EEG Elektrotlarının Yerlerinin Hazırlanması

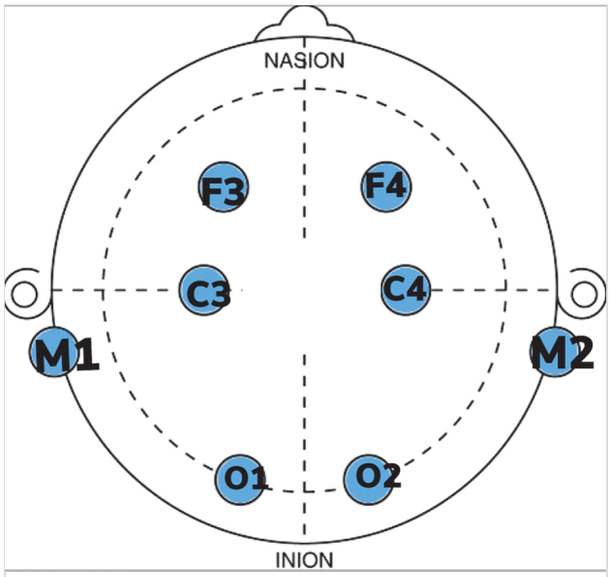
EEG Elektrotlarının Elektrot Pastası ile Yapıştırılması

İlk olarak elektrot diskleri elektrot pastası ile doldurulur ve elektrot deriye bastırıldığında etrafından 3 mm kadar taşmalıdır. Elektrot pastası sertleşmeye başlayana kadar sıkıca yerinde tutulur. Elektrot telini hafifçe çekerek güvenli bir uygulama olup olmadığı kontrol edilir.

EEG Elektrotlarının Kolodyum ile Yapıştırılması

Kolodyum, elektrotun saçlı deriye güçlü bir şekilde yapışmasını sağlar. Kolodyum yanıcı bir madde olup, özet şartlarda depolanması gerekir ve kuruma işlemi sırasında koku yaydığından havalandırma işlemi yeterli bir şekilde yapılmalıdır. Kolodyumu kurutmak için hava tabancası veya saç kurutma makinesi (soğuk hava) kullanılır. Kolodyum güvenlik riski oluşturur, tüm uyku merkezlerinin bu malzemelerin taşınması, saklanması uygun şekilde atılması için bir protokolü olmalıdır. Kullanımdan sonra tekrar kullanılabilir elektrot diskleri ve teller enfeksiyon kontrolü için tesis protokollerine göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (Carden ve ark., 2009).

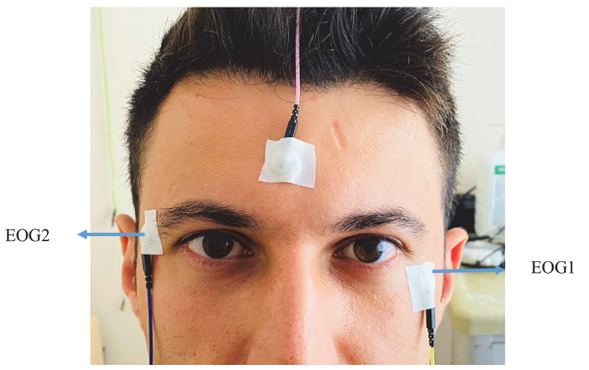
EEG elektrotlarının yerleri uluslararası 10-20 anatomik yerleşim sistemine göre belirlenir. AASM kılavuzuna göre önerilen F4-M1, C4-M1, O2-M1 ve yedek F3-M2, C3-M2, O1-M2 olacak şekilde uygulama yapılır (Şekil 3). Elektrot olarak altın elektrotlar tercih edilir.



Şekil 3. Uyku tetkiki için önerilen EEG montajları.

Elektrookülografi

En az iki kanal EOG önerilir. Elektrookülograf aracılığı ile göz hareketleri belirlenebilmektedir. Korioretinal potansiyel hareketinin kaydı ile göz küresinin vertikal ve horizontal hareketleri ölçülür. Elektrot yerleşimi için sağ gözde 1 cm lateral-süperior, sol gözde 1 cm lateral-inferior elektrotlar yerleştirilebilir. Bir kulak mastoid bölgesi (M2) genellikle her iki EOG elektrotu için referans olarak kullanılır; ancak bazen karşı taraf kulak mastoid referansı kullanılır (Şekil 4). Vertikal ya da horizontal ayrımı için ek elektrot gözün dış kantusunun 1 cm altına ve 1 cm lateraline supranasion referans elektrotu (Fpz) yerleştirilerek EOG montajları uygulanabilir (Keenan ve ark., 2009).

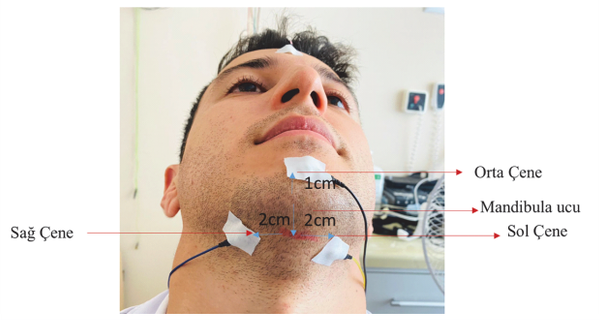


Şekil 4. EOG elektrotları için önerilen yerleştirme bölgeleri.

Elektromiyografi

Çene EMG Elektrotlarının Yerlerinin Hazırlanması ve Elektrotların Yapıştırılması

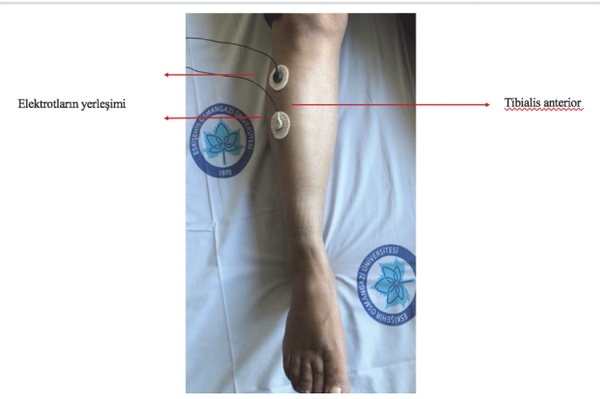
Çene bölgesindeki EMG aktivitesinin kaydı, hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM, R) uykusu sırasında önemli ölçüde azalan kas tonusunun seviyesini belirlemek için kullanılır. Bu kanal ayrıca hasta hareketleri ve uyanıklık reaksiyonları hakkında ek bilgi sağlar ve diğer kanallardaki artefaktı ayırt etmede faydalı olabilir. Çene EMG'sini kaydetmek için üç elektrot yerleştirilmelidir: Bir adet elektrot, mandibulanın alt kenarının 1 cm yukarısına orta hattına, bir adet elektrot mandibula alt kenarın 2 cm altına ve orta hattın 2 cm soluna diğer elektrot da 2 cm sağına yerleştirilir (Şekil 5). Bruksizmi daha iyi ayırt etmek için çene hattındaki maseter kasına ek bir elektrot yerleştirilebilir ancak bu ek olarak dâhil edilmelidir (Iber ve ark., 2007; Berry ve ark., 2017).



Şekil 5. Çene EMG'si elektrotlarının yapıştırıldığı yerler.

Bacak EMG Elektrotlarının Yerlerinin Hazırlanması ve Elektrotların Yapıştırılması

Her bacağın anterior tibial kasları üzerine 2-3 cm aralıklarla uzunlamasına iki elektrot yerleştirilir ve her bacağı ayrı ayrı kaydetmek için bantla sabitlenir (Şekil 6). Her bir bacağa bir elektrot yerleştirilebilir ve her iki bacağı tek bir kanala kaydetmek için birlikte referans alınabilir, ancak bu optimal değildir ve AASM'nin yayınladığı kılavuzlara göre periyodik bacak hareketlerinin puanlamasını etkileyebilir. Bu kanallar uykuda periyodik ekstremite hareketleri (UPEH) olan hastalarda bacak hareketlerini kaydetmektedir.



Şekil 6. Bacak EMG elektrotlarının yerleştirilmesi

Uykuda anormal hareket veya şikâyeti olan hastalarda, çoklu kas montajı olarak bilinen ek kaslar (sternokleidomastoid, maseter, biseps, triseps, ekstansör dijitorum kommunis, kuadriseps, gastroknemius, paraspinal kaslar, rektus abdominis, interkostal kaslar gibi) ile ekstra kanalları içeren bir EMG montajı gerekebilir (Iber C, ve ark., 2007, Berry RB, ve ark., 2017).

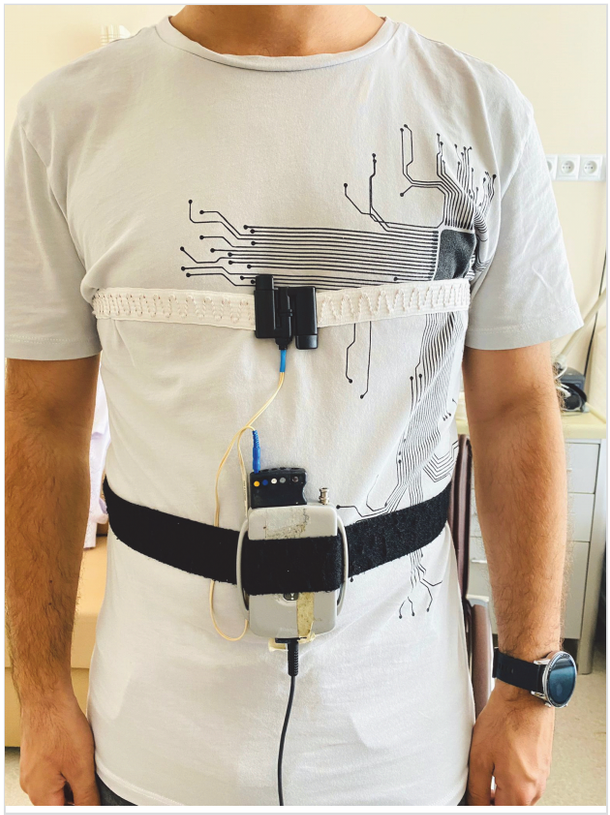
Hava Yolu Sinyalleri – Oronazal Hava Akımı

Hava akışı değişimini kaydetmek için bir termistör, termokupl (ısıl çift sıcaklık sensörü [thermocouple]) veya polivinilidenflorür (PVDF) sensörü kullanılabilir. Apnenin tespitinde termistör, termokupl veya PVDF sensörü faydalı olabilir. Basınç transdüserleri, hava akışını kaydetmek için hassas bir yöntem sunar ve hem hipopne tespiti hem de artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (respiratory effort-related arousals, RERA) tespiti için

kullanılır. Nazal ve oral akıştan doğru bilgi elde etmek için her iki ölçüm yöntemini de kullanmak gerekir. Termokuplar daha geniş bir sıcaklık aralığında çalışabilir ve termistöre göre daha az duyarlıdır. Termistörler ısıdaki küçük değişikliklere daha duyarlıdır. AASM kılavuzuna göre termal sensörün hava akımını burundan ve ağızdan ölçmesi istenmektedir. Pnömotakografi, tidal hacmi nicel olarak ölçmek ve doğrudan hava akımı ölçümü için mükemmel bir tekniktir. Ancak bu, hastada rahatsızlık ve uyku bozukluğu yaratan kapalı bir yüz maskesi gerektirir. Bu nedenle çoğu laboratuvarda kullanılmaz (Penzel ve ark., 2000; Hosselet ve ark., 1998).

Solunum Eforu Sinyalleri – Torakoabdominal Hareketler

Göğüs ve karındaki solunumsal hareketlerin indüktans kapasitesine bağlı basınçölçer (respiratuvar indüktans pletismografi, RİP) kemerleri solunum çabası sırasında göğüs ve karında oluşan hareketleri kaydeder. Göğüs ve karın hareketleri normalde birbiri ile uyumlu ve paraleldir. Obstrüktif apne varlığında paradoksal hareket tespit edilir. RİP kemerlerini hasta ayaktayken yerleştirmek genellikle daha kolaydır. Bu şekilde hasta yattıktan sonra kemerlerin yerlerinden kayıp kaymadıkları tekrar kontrol edilebilir (Şekil 7). Özofagus alt ucuna invaziv olarak yerleştirilen, içinde basınç ölçer bulunan bir sensör ile (özofagus manometresi) solunum çabasının değerlendirilmesi altın standart yöntemdir, ancak invaziv olması nedeni ile özofageal basınçölçer sık kullanılmamaktadır (Chokroverty ve ark., 2005).



Şekil 7. Torakoabdominal kemerlerin yerleştirme bölgeleri.

Oksijen Satürasyonu

Nabız Oksimetre Sensörünün Uygulanması

Nabız oksimetresi, kanın oksijen satürasyonunu ölçmeyi sağlar. Bu işlemi derinin içinden geçen bir ışık yayarak yapar. Nabız oksimetresi ölçümü en yaygın olarak parmak sensörü (prob) kullanılarak yapılır (Şekil 8), ancak hastaya bağlı olarak kulak memesi veya ayak parmağı gibi başka yerleşimler de kullanılabilir. Sensörden çıkan kabloda oksijen satürasyonu %92'nin üzerinde olmalıdır Nabız oksimetresinin toplam gaz değişimini yansıtmadığı ve bu nedenle arteriyel kısmi karbondioksit basıncındaki (arterial partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$) değişiklikleri tespit edemediğine dikkat edilmelidir.

Şekil 8. Nabız oksimetre sensörü.

Vücut Pozisyonu

Vücut pozisyonu, ölçülmesi gereken önemli bir parametredir, çünkü birçok hastada sırtüstü pozisyona özgü veya daha kötüleşen uyku ile ilişkili solunum bozukluğu mevcuttur. Vücut pozisyonu, vücut pozisyonunu kaydeden pozisyon sensörü ile izlenebilir. Alternatif olarak, uyku teknisyeni hastayı gözlemleyebilir ve vücut pozisyonu değişikliklerini kayıtta belgeleyebilir (Riha ve ark., 2012).

Elektrokardiyografi

Kalp ritmi, kalp hızı gibi bulguları takip etmek için kullanılır. AASM kılavuzu EKG kaydı için modifiye DII derivasyonunun kullanılmasını önermektedir. DII derivasyonunun normal yerleşim yerleri sağ ve sol kol bacaktır. AASM kılavuzu ise elektrotları gövdeye yerleştirmeyi önermektedir. EKG elektrotları, sağda klavikula orta hat altına ikinci interkostal boşluğa ve solda ön aksiler hat hizasında altıncı-yedinci interkostal hizasında yerleştirilir.

Nabız Geçiş Zamanı (Pulse Transit Time)

Aortik kapaktan çıkan nabız basınç dalgasının perifere iletilmesi için geçen süreyi gösterir. EKG'deki R dalgası başlangıç noktası olarak kabul edilir. Nabız dalgasının parmağa ulaştığı an fotopletismograf ile tespit edilir.

Solunum Sesi

Horlama sesi larenks düzeyinde, sternokleidomastoid kasının 1/3 orta ön kısmına yerleştirilen minyatür mikrofonlar aracılığıyla kaydedilir.

Karbondioksit Ölçümü

Hastanın karbondioksit (CO_2) seviyesini ölçmek için kapnografi kullanılabilir. İki tip kapnograf vardır. Transkutan $PaCO_2$ ($TkPaCO_2$) kaydı için, $TkPaCO_2$ / kısmi oksijen basıncı (partial oxygen pressure, PaO2) elektrotu doğrudan cilt üzerine yerleştirilir ve 42-45 santigrat dereceye kadar ısıtılır. Elektrot sıcaklığının hassas cil–

de sahip hastaları yakmamasına dikkat edilmelidir. Transkutan sensör, doku $PaCO_2$'yi oldukça doğru bir şekilde yansıtarak $PaCO_2$'yi ölçer. Bu, yoğun bakım ortamında yenidoğanları izlemek için tercih edilen yöntemdir; ancak erişkinlerde sadece doku perfüzyonu iyi olan hastalarda doğrudur. Ekspiryum sonu (end tidal, Et) CO_2 ölçümü ($EtCO_2$ kapnografi), çocuklarda ve bazı yetişkinlerde, CO_2 seviyelerinin sayısal ve grafiksel görüntülerini üretmek için bir nazal veya nazal/oral kanül veya sıkı oturan bir maske kullanarak $PaCO_2$'yi ölçmek için yaygın olarak kullanılır (Şekil 9). $EtCO_2$ ölçümü, ekspirasyon sonunda akciğerlerdeki ve kandaki CO_2 konsantrasyonunu yansıtır. Normal aralık 35-45 mmHg'dır (Farré ve ark., 2004).

Şekil 9. $EtCO_2$ kapnograf.

Özofagus Basıncı Takibi

Bazı uyku laboratuvarlarında intratorasik basınçtaki değişiklikleri ölçmek ve uyku sırasında solunumu değerlendirmek için bir özofagus basınç sensörü kullanılır.

Elektrot Uygulamasının Test Edilmesi

Tüm elektrotlar ana bağlantı kutusuna bağlanır ve empedansı kontrol edilir. Uyku tetkiklerinde empedans, cilt ile elektrot temasının bir ölçüsüdür. Bundan dolayı direkt cilde bağlanan elektrotlar için empedans önemlidir (Sorenson, 2009).

Empedans

AASM kılavuzu elektrot empedansının 5000 ohm'un (5 kΩ) altında olmasını gerektirir. Yüksek empedans için çözüm yöntemleri şunlardır:

Elektrotun ana bağlantı kutusunda belirlenmiş olan elektrot girişine yerleştirildiğinden emin olmak için kontrol edilmelidir.
Elektrotun ciltle olan teması kontrol edilmeli, zayıf teması varsa düzeltilmelidir.
Eğer empedans hâlâ yüksek olarak gözüküyorsa, elektrotu çıkartıp cildi tekrar temizledikten sonra elektrot tekrar yerleştirilmelidir.
Elektrot empedansı hâlâ düzelmediyse elektrotun değiştirilmesi önerilir.

Bütün elektrotların empedansları normal sınırlarda olduğunda, elektrotları sağlamlaştırıp, hastanın sırtüstü yatması istenir. Bundan sonraki aşamalar uyku teknisyeni kontrol odasında iken uyku tetkiki trasesi izlenirken yapılır.

Sistem Kalibrasyonu

Çoğu merkezde sistem kalibrasyonu yapılır. Kayda başlanır ve bilinen bir elektrik sinyalinin amplifikasyon ve kayıt sisteminin tüm kanalları boyunca gönderilip gönderilmediği kontrol edilir.

Biyolojik kalibrasyon sırasında belli komutlar verilerek elektrotların sinyal iletimi kontrol edilir. Komutlar şu şekildedir:

- Gözlerinizi kapatın (30 sn bekleyin).
- Gözlerinizi açın (30 sn bekleyin).
- Gözleriniz açıkken ve başınız hareketsizken sola bakın, sağa bakın, yukarı bakın, aşağıya bakın.
- Gözlerinizi beş defa kırpın.
- Dişlerinizi sıkın ve/veya çiğneme hareketi yapın (5 sn bekleyin).
- Horlama veya uğultu sesi çıkarın (5 sn bekleyin).
- Normal nefes alın (bu esnada hava akışı ile efor kanalı sinyallerinin senkronize olduğundan emin olun).
    - 10 sn süresince burnunuzdan nefes alın.
    - 10 sn süresince ağzınızdan nefes alın.
    - Ayak parmaklarınız başınızı işaret edecek şekilde sol ayak bileğinizi bükün (5 kez tekrarlayın).
    - Ayak parmaklarınız başınızı işaret edecek şekilde sağ ayak bileğinizi bükün (5 kez tekrarlayın).
    - 10 sn nefesinizi tutun.

PSG kaydının sonunda EEG, EOG ve EMG elektrotlarının tekrar empedans kontrolünü gerçekleştirin ve belgeleyin. PSG kaydı sonunda fizyolojik kalibrasyonları tekrarlayın.

Filtreleme

PSG sırasında kaydedilen biyolojik sinyaller çok küçük genliğe sahiptir (EEG, EOG ve EMG aktivitesi mikrovolt aralığındadır) ve görüntülenmesi ve analiz edilmesi için güçlendirilmeleri (amplifiye edilmeleri) gerekir. Bu dalga formlarının ayrıca, istenilen aktiviteyi en iyi şekilde göstermesi ve artefaktın engellenmesi için filtrelenmesi gerekir. Bu nedenle PSG ekipmanı temelde bu aktiviteyi kaydeden ve güçlendiren ve ardından farklı hassasiyet ayarlarında görüntülenmesi için ayarlanabilir filtrelerden geçiren bir dizi amplifikatördür. PSG ile yapılan kayıtlarda önerilen bazı dijital özellikler verilmiştir. En yüksek elektrot empedansı 5 kΩ ve en düşük dijital çözünürlüğü 12 bit/ps olarak önerilmektedir. PSG için önerilen örnekleme oranları Tablo 1'de, duyarlılık ve filtre ayarları Tablo 2'de gösterilmiştir (AASM, 2014).

AASM'nin son (2.6) versiyonunda "Bölüm III. Teknik ve Dijital özellikler (Bölüm A)" ile ilgili olarak EKG veya bacak EMG elektrotlarının için en yüksek empedansları belirtilmemiş olup, EKG ve bacak EMG empedansının, temel genlik en aza indirilecek şekilde ayarlanması önerilmiştir.

Tablo 1. Önerilen örnekleme oranları (AASM, 2014).

	Önerilen (Hz)	En düşük (Hz)
EEG (F4-M1 veya F3-M2)	500 Hz	200 Hz
EEG (C4-M1 veya C3-M2)	500 Hz	200 Hz
EEG (O2-M1 veya O1-M2)	500 Hz	200 Hz
Sağ EOG (E2-M2)	500 Hz	200 Hz
Sol EOG (E1-M2)	500 Hz	200 Hz
Çene EMG	500 Hz	200 Hz
Sağ bacak EMG	500 Hz	200 Hz
Sol bacak EMG	500 Hz	200 Hz
EKG	500 Hz	200 Hz
Hava yolu sinyalleri	100 Hz	25 Hz
Oksimetre, Transkutan $PaCO_2$	25 Hz	10 Hz
Nazal basınç, $EtPaCO_2$, PAP cihaz akımı	100 Hz	25 Hz
Özofageal basınçölçer	100 Hz	25 Hz
Vücut pozisyonu	1 Hz	1 Hz
Horlama sesi	500 Hz	200 Hz
Göğüs kafesi ve karın hareketleri	100 Hz	25 Hz

Tablo 2. Önerilen filtre ayarları (AASM, 2014).

	Düşük frekans filtresi (low frequency filter, LFF) (Hz)	Yüksek frekans filtresi (high frequency filter, HFF) (Hz)
EEG	0,3 Hz	35 Hz
EOG	0,3 Hz	35 Hz
EMG	10 Hz	100 Hz
EKG	0,3 Hz	70 Hz
Oronazal termal akım, torakoabdominal kemer sinyalleri	0,1 Hz	15 Hz
Nazal basınç	Doğru akım (direct current, DC) veya ≤0,03 Hz	100 Hz
PAP cihaz akımı	DC	DC
Horlama	10 Hz	100 Hz

HASTANIN GECE TAKİPLERİ VE SABAH TETKİNİN SONLANDIRILMASI

PSG Kaydının Başlatılması

Tüm elektrotlar uygun bir empedans ile bağlanıp, biyokalibrasyon işlemleri tamamlandıktan sonra kayıt başlatılır. PSG kaydının başlaması ile birlikte belgelendirme başlamalı ve gece boyunca düzenli olarak devam etmelidir. Rutin olarak belgelendirme (saat, epok numaraları, vücut pozisyonu, kalp hızı, oksijen satürasyonu, horlama, PAP basıncı, yorumlar ve olağan dışı durumları) içermelidir. Kayıt esnasında teknisyen kayıt kalitesini sağlamak için ortaya çıkan basit sorunların çözümünü ve artefaktların ortadan kaldırılmasını sağlar. Kayıtlama esnasında uyku evrelerinin takibini ve uyku ile ilişkili olayların saptanması ve izlemini yapmalıdır. PSG çekimi devam ederken herhangi bir anormal davranışın özelliklerini ve hastanın bu davranıştan kolayca uyanıp uyanmadığını belgelemeli ve rüyayı hatırlamanın yanı sıra (özellikle REM uykusu davranış bozukluğundan şüphelenilen bir hastada) epizodun anımsama durumunu düzenli olarak sorgulamalıdır (Marcus ve ark., 1992).

PSG Kaydının Sonlandırılması

PSG kaydının sabah her laboratuvar için uygun olan bir saatte hastaya profesyonel olarak tetkik edildiğini hissettirecek şekilde sonlandırılması önemlidir. Hastayı uyandırdıktan sonra PSG kaydının başında yapılan kalibrasyon prosedürü tekrarlanır ve sensörler kontrol edilir.

Hastanın Cihazdan Ayrılıp Elektrotların Sökülmesi

Hastadan elektrotlar nazik bir şekilde çok hızlı olmayarak çıkartılmalıdır ve hastanın temizlenmesi için bir miktar zaman ayrılmalıdır. Elektrotların, sensörlerin ve tetkik süresince kullanılan diğer malzemelerin temizliği teknisyenin sorumluluğundadır ve di-

ğer çekime hazır olacak şekilde temizlenmeli ve hazırlanmalıdır (Berry ve ark., 2012).

Kayıtları Belgelendirme ve Hastanın Taburcu Edilmesi

Hasta ile yapılan görüşme notları ve hastanın eklemek istediği izlenimler kayıt altına alınmalıdır. İşlem sonrası ertesi sabah personel ile ilgili bilgi, gece laboratuvarda olan olaylar ve uykusunun nasıl olduğu ile ilgili soruları içeren form ve anketler hastaya uygulanabilir. Kayıtları belgelendirme işlemleri tamamlandıktan sonra hastanın taburcu işlemleri yapılmalı ve uyku merkezini terk edene kadar uyku teknisyenin sorumluluğu altında olduğunun bilinmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2017.*
- *Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8:597.*
- *Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoring the basics. In: Clinical Sleep Disorders. Carney PR, Berry RB, Geyer JD (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005;3-26.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifcations, version 2.6. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2020.*
- *Carden KA. Recording sleep: the electrodes, 10/20 recording system, and sleep system specifications. Sleep Med Clin. 2009;4:333-341.*
- *Chokroverty S, Bhatt M, Goldhammer T. Polysomnographic recording technique. In: Atlas of Sleep Medicine. Chokroverty S, Bhatt M, Thomas RJ (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005;1-28.*
- *Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Noninvasive monitoring of respiratory mechanics during sleep. Eur Respir J. 2004;24:1052-1060.*
- *Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. J Clin Sleep Med. 2012;8:323-332.*
- *Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of ow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1461-1467.*
- *Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.*
- *Keenan SA. Polysomnographic technique: An overview. In: Sleep disorders medicine. Chokroverty S (ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;137-156.*
- *Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28:499-521.*
- *Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis. 1992;146:1235.*
- *Penzel T, Conrad R. Computer based sleep recording and analysis. Sleep Med Rev. 2000;4:131-148.*
- *Pevernagie D, Stanley N, Berg S, et al.; Task Force of the European Sleep Research Society. European guidelines for the certification of professionals in sleep medicine: report of the task force of the European Sleep Research Society. J Sleep Res. 2009;18:136-141.*
- *Riha R. Polysomnography. In: ERS handbook of Respiratory Sleep Medicine. Simond A, Backer W (eds). European Respiratory Society, UK, 2012;120-130.*
- *Rosenberg RS. Uyku Teknolojisinin Temelleri. Türk Uyku tıbbı Derneği. 2012;7-101.*
- *Sorenson P. Generating a signal: biopotentials, amplifiers, and filters. Sleep Med Clin. 2009;4:323-331.*

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0047

Teknisyenlerin Eğitimi ve Görev Tanımları

Prof. Dr. Nida Fatma Taşçılar

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Uyku teknisyenleri, başarılı bir uyku merkezinin en önemli yapıtaşlarından birisidir. Uyku teknisyenleri eğitimli, öğretimli, görgülü, iletişim becerisi yüksek, uyku merkezindeki tanı ve tedavi cihazları konusunda derinlemesine bilgi sahibi olan, uyku bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde yardımcı olabilecek şekilde uyku tıbbıyla ilişkili eğitim almış kişilerdir (AAST, 2021).

Polisomnografi teknolojisinin tohumları Amerika'da 1920'lerin sonlarında atılmış, ilk standardize terminoloji ve skorlama el kitabı 1968'de Alan Rechtschaffen ve Anthony Kales tarafından oluşturulmuştur. İlk uyku teknisyenliği görev tanımlaması ise 1978'de yapılmıştır (Atkinson, 2012). Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumunda (SGK) meslek adı ve meslek kodu (sırasıyla polisomnografi teknisyeni, 3211.22) olmasına rağmen, Sağlık Bakanlığının (SB) tanımladığı uyku teknisyenliği görev tanımı yoktur.

Amerika'da çoğunluğunu araştırma teknisyenlerinin oluşturduğu 30-40 uyku teknisyeninin katılımıyla 1978'de bir toplantı gerçekleşmiş ve Polisomnografi Teknisyenleri Derneği kurulmuştur. Derneğin ilk hedefi polisomnografi teknisyenleri için profesyonel kimliği tanımlamak, standartları geliştirmek, polisomnografi eğitim ve öğretimini başlatmak olmuştur. Uyku teknisyenlerinin akreditasyonuna yönelik ilk sınav ise 1979'da bu derneğin alt grubu Amerikan Onaylı Polisomnografik Teknisyenler Kurulu (American Board of Registered Polysomnographic Technologists, ABRPT) tarafından yapılmıştır. Sonradan onaylı polisomnografi teknisyenlerinin (registered polisomnografic technologist, RPSGT) diğer yardımcı sağlık hizmetleri tarafından uzun vadede kabul görürlüğünü ve güvenilirliğini sağlamak için sınavı yapan kurumun bağımsız akreditasyon kurumu tarafından onaylanmasına çalışılmıştır. Bu şekilde standardize eğitim programları geliştirilmiş ve uyku teknolojisinin yardımcı sağlık hizmetleri tarafından ayrı bir birim olarak kabul edilmesi sağlanmıştır (AAST, 2021). Günümüzde ise Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) uyku teknisyenlerinin eğitim ve öğretimini desteklemek için Akredite Uyku Teknisyenliği Eğitim Programını (the Accredited Sleep Technologist Education Program, A-STEP) geliştirmiştir (AASM, 2021).

Türkiye'de ise uyku çekimleri 1980'lerin sonlarında başlamış, uyku teknisyenlerini bu dönemde uyku tıbbı alanında yetişen hocalarımız eğitim vererek yetiştirmişlerdir. Bir süre sonra uyku dernekleri tarafından eğitim verilerek, sertifikalı hale gelen uyku teknisyenleri görev yapmaya başlamıştır (Zerrin, 2020). Son yıllarda ise çoğu uyku merkezlerinde üniversitelerin Meslek Yüksekokulları (MYO) ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulları (SHMYO) bünyesinde kurulan "Elektronörofizyoloji" (ENF) programlarından iki yıl eğitim alarak mezun olan teknikerler uyku teknisyeni olarak görev yapmaktadır. O halde Türkiye'de günümüzde resmî olarak uyku teknisyenliği iki şekilde eğitim alan kişilerce yerine getirilmektedir: (1) ENF programından mezun olanlar, (2) Uyku dernekleri tarafından verilen kurslara katılıp, kurs sonundaki sınavda başarılı olarak uyku sertifikası alanlar. Ancak bu ikinci alternatifte dernekler arasında kurs süresi ve katılan adaylarda aranan şartlar açısından farklılıklar bulunmaktadır. Şöyle ki, kurs süresi sertifikayı veren derneğe göre en az üç gün en fazla bir hafta olabilir, bazı dernekler adayların en az lise mezunu olması şartını koyarken, bazıları ENF programı dışında MYO, SHMYO mezunu olma şartını koymaktadırlar. Ayrıca sertifikasyon için uyku merkezinde pratik uygulama şartı aranmamaktadır. ENF teknikerleri de isterlerse bilgilerini test etmek için bu kurslara katılıp sertifika alabilirler. Derneklerin sertifikasyonları Sağlık Bakanlığı onaylı değildir.

Elektronörofizyoloji teknikerliğinin görev tanımı için 2011 yılındaki 6225 sayılı kanunda MYO'larının ENF bölümünden mezun, elektronörofizyolojik yöntemlerin kullanılmasında ilgili uzman tabibe yardım eden ve tabibin gözetiminde çalışan sağlık teknikeri denilirken (Resmî Gazete, 2011), 22 Mayıs 2014 tarih, 29007 sayılı kanunun Madde 6 Ek-1'inde ENF'de kullanılan cihazlar detaylandırılarak içine uyku tıbbında kullanılan cihazlar da eklenmiştir (Resmî Gazete, 2014). Buna göre ENF teknikeri görev ve sorumlulukları şunlardır:

a. Hekimin talimatı doğrultusunda, elektroensefalografi (EEG), elektronöromiyografi (ENMG), polisomnografi (PSG), pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) titrasyonu, uyarılmış potansiyel çalışmaları gibi elektronörofizyolojik uygulamaları yapar.
b. İşlem süresince hastanın takibini yapar, hastanın durumuyla ilgili gözlemlediği olağan dışı durumları ve komplikasyonları hekime bildirir.
c. İşlemler ve acil durumlar için gerekli cihaz, elektrot, malzeme ve ilaçları hazırlar. İşlem öncesinde cihazların kalibrasyonunu yapar. Ortamın işlemler için uygunluğunu temin eder.
d. İşlem sonunda kullanılan cihaz ve malzemelerin temizlik ve bakımının yapılmasını sağlar, uygun şekilde muhafaza eder.

ENF teknikerliğinin 2014'teki görev tanımından sonra yukarıda da bahsedildiği gibi uyku merkezleri her geçen gün daha fazla uyku teknisyeni olarak ENF teknikerlerini tercih etmektedir. Bu nedenle uyku teknisyenliğine değinmeden önce ENF teknikerliği eğitiminin içeriğinden bir miktar bahsedilecektir.

ENF TEKNİKERLİĞİ EĞİTİMİ

Günümüzde yaklaşık 23-24 üniversitenin bünyesinde iki yıllık ENF teknikerliği programı yer almaktadır. Bu programa giriş temel yetenek testi (TYT) puanı ile olmaktadır. Üniversitelere göre 2021 yılında TYT taban puanları 169 ile 308 arasında değişmektedir (unirehberi internet sitesi, 2021).

Tablo 1. ENF teknikerliği programı birinci sınıf ders programı ve ders içerikleri.

Dönem	Dersler ve İçerikleri
I. Güz	Temel Anatomi Terminoloji, Lokomotor sistem, Sindirim, Dolaşım, Solunum, Ürogenital, Endokrin, Lenfatik, Sinir sistemi, Merkezi sinir sistemi, Periferik sinir sistemi, Otonom sinir sistemi ve duyu organları
	Temel Terminoloji Sağlık kavramı, Terminoloji, Tıbbi terimlerin oluşturulmasında genel kurallar, Kas iskelet, Solunum, Dolaşım, Kardiyovasküler, Üriner, Genital, Endokrin, Sinir, Kulak-burun-boğaz, Göz, Sindirim sistemlerine ilişkin terminoloji (anatomi, fizyoloji, hastalıklar, tanısal işlemler)
	Temel Farmakoloji Yeni ilaçların geliştirilmesi, İlaçların farmasötik şekilleri, İlaç uygulama yolları, İlaçların absorbsiyonu, İlaçların dağılımı, İlaçların biyotransformasyonu, İlaçların atılımı, Doz-konsantrasyon-etki ilişkisi, İlaçların etki mekanizmaları ve Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri, İlaçların etkisini değiştiren faktörler, Farmakogenetik, Farmakovijilans, İlaçlar arasındaki Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler, İlaçların toksik tesirleri ve Toksikolojinin temel kavramları, İlaç alerjisi
	Temel Fizik Fiziksel büyüklükler (ölçme ve birim sistemleri), Vektörel ve skaler büyüklükler, Vektörel ve skaler işlemler, Kinematik değişkenler ve hareket, Atışlar, Newton'un hareket yasaları, Newton'un hareket yasaları uygulamaları, İş-güç-enerji (iş-enerji teoremi ve güç), İş-güç-enerji (iş, güç, enerji uygulamaları), Elektrostatik (Coulomb yasası), Elektrostatik (elektrik alan), Elektrostatik (elektriksel potansiyel ve sığa), Akım ve direnç (Amper yasası), Akım ve direnç (Ohm yasası ve Joule yasası)
	Genel Biyofizik Biyofiziğin tanımı ve kapsamı, uluslararası birimler sistemi ve Boyut analizi, Beden içersinde suyun dağılımı ve suyun vücuttaki başlıca görevleri, Akışkanlar biyofiziği I ve II, Düz ve girdaplı akımların biyofiziksel özellikleri, Basınç kavramı, Hidrostatik basınç ve osmotik basınç, Vücutta ödem ve ödemin oluşma sebepleri, Hücre ve çeşitleri, Hücre zarı ve yapısı, İnsan bedeninde vazife gören iyonlar ve bu iyonların özellikleri, İyon kanalları, yapısı ve çeşitleri, Hücrede aksiyon potansiyelinin oluşumu ve önemi, Aksiyon potansiyelinin aşamaları ve yorumlanması
	Nörofizyolojik Testler Yapılan Tıbbi Cihazlarda Elektriksel Güvenlik ve Elektromanyetik Uyumluluk Elektriksel kuvvetler ve elektrik alan, Potansiyel farkı, Elektriksel akım, Kapasite, Manyetizm, Manyetik kuvvetler, Elektromanyetik indüksiyon, İndüktans, Çevremizdeki elektromanyetik alan kaynakları, Elektromanyetik uyumluluk, Elektromanyetik girişim, Elektromanyetik enerji transferi, İletilen ve ışınan emisyonlar ve iletime ve ışımaya alınganlık, Ekranlama
	Seçmeli Dersler İlkyardım, Davranış bilimleri, Laboratuvar teknikleri ve güvenliği, Radyobiyoloji, Radyasyondan korunma, İş güvenliği, İletişim, Meslek etiği, Bilgi, İletişim teknolojisi, Güzel sanatlar, İlkyardım, Meslek etiği
	Ortak Zorunlu Dersler İngilizce, Türk dili ve Atatürk ilke ve inkılapları
II. Bahar	Nöroanatomi Sinir dokusu; nöron, nöroglia, Medulla oblangata ve pons'un iç yapısı, Medulla spinalis'in iç yapısı (substansiya grisea ve substansiya alba) ve yolları hakkında genel bilgi, Medulla oblangata ve pons'un aferent ve eferent yolları, Mezensefalon iç yapısı ve yolları, Serebellumun iç yapısı ve yolları, 4 karıncık, Otonom sinir sistemi, Telensefalon, Broadman alanları, Serebral korteks, Diensefalon ve yolları, Koku beyni ve koku yolları, Limbik yollar, Yan karıncıklar, Beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımı, Bazal çekirdekler, Ekstrapiramidal sistem
	Klinik Nörofizyolojiye Giriş EEG'nin Teknik ve Nörofizyolojik Özellikleri
	Hastalıklarda EEG Epilepside, Epilepsi olmayan ataklarda, Migrende, Demansta, Beyin damar hastalıklarında, Santral sinir sisteminin enfeksiyonlarında, Diğer dejeneratif hastalıklarda, Kafa travmalarında, Yer kaplayan beyin lezyonlarında, İnfantil beyin hasarında, Psikiyatrik hastalıklarda, Serebral anoksi, Koma, Beyin ölümünde, Çocukluk çağı metabolik hastalıklarda, Metabolik santral sinir sistemi hastalıklarında
	Nörofizyoloji Membran potansiyelleri, Aksiyon potansiyelleri, Sinir hücresindeki elektriksel olaylar, Sinir liflerinin tipleri ve fonksiyonları, Glia fizyolojisi, Sinaptik iletim ve sinaps, Nöromusküler bağlantının fizyolojik özellikleri, İskelet kasının fizyolojik anatomisi, İskelet kası kasılmasının fizyolojik temelleri, Duyu organları ve reseptörler, Reseptörlerdeki elektriksel ve iyonik olaylar, Reflekslerin nörofizyolojik temeli, Görme, işitme fizyolojisi, Retiküler aktivasyon sistemi ve beyin elektriksel aktivitesi, Hipotalamus ve limbik lob fizyolojisi
	Sistem Hastalıkları Solunum, Sinir, Dolaşım, Kan, Üriner, Endokrin, Diğer Sistem Hastalıkları Belirti ve Bulguları
	ENF Testleri Uygulanan Nörolojik Hastalıklar Beyin damar hastalıkları, Başağrıları, Epilepsi, Multipl skleroz ve diğer demyelinizan hastalıklar, Hareket bozuklukları, Demans, Uyku bozuklukları, Omurilik, Periferik sinir sistemi, Kas-sinir kavşağı, Kas hastalıkları, Beyinde yer kaplayan lezyonlar, Kafa travmaları, Sinir sisteminin metabolik, endokrin hastalıkları
	ENF'de Paranteral Uygulamalar Paranteral uygulamaların önemi, Verilen ilacın temel bileşenleri, İlaç etkisinin farmokinetik ilkeleri, Doğru ilaç uygulama ilkeleri, Farklı ilaç ölçüm sistemlerini kullanarak uygun ilaç dozunu hesaplama, Hasta güvenliği, İlaç uygulamasında hastadan alınan verilerin değerlendirilmesi, Hastanın ilaç ile ilgili bilgisini geliştirmek, Güvenli ilaç uygulama teknikleri, İlaç uygulamalarında yönergeler, Paranteral uygulamalar
	Sağlık Kurumlarında İş Güvenliği İş sağlığı ve güvenliği genel kuralları ve güvenlik kültürü, Çalışma mevzuatı ile ilgili bilgiler, Çalışanların yasal hak ve sorumlulukları, Güvenlik ve sağlık işaretleri, Kişisel koruyucu donanım kullanımı, İş kazalarının sebepleri ve korunma prensipleri ile tekniklerinin uygulanması, İş kazası ve meslek hastalığından doğan hukuki sonuçlar, Meslek hastalıklarının sebepleri, İşyeri temizliği ve düzeni, Hastalıktan korunma prensipleri ve korunma tekniklerinin uygulanması, Biyolojik ve psikososyal risk etmenleri, İlkyardım tütün ve tütün ürünlerinin zararları ve pasif etkilenim, Kimyasal, fiziksel ve ergonomik risk etmenleri, Elle kaldırma ve taşıma, Ekranlı araçlarla çalışma, Parlama, patlama, yangın ve yangından korunma, Tahliye ve kurtarma, İş ekipmanlarının güvenli kullanımı, Elektrik, tehlikeleri, riskleri ve önlemleri
	Nörofarmakoloji Santral sinir sistemi farmakolojisine giriş, Genel anestezik ilaçlar ve lokal anestezik ilaçlar, Hipnosedatif ilaçlar, Nöromuskuler bloke edici ilaçlar, Santral etkili kas gevşeticiler, Nöroleptik ilaçlar, antidepresanlar ve antimanik ilaçlar, Opioid analjezikler, nöbet önleyici ilaçlar, Santral sinir sistemi uyarıcıları, Alkoller, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, Otonom sinir sistemi nörotransmiterleri ve ilaçları hakkında temel bilgiler, Parasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar, Parasempatolitik ilaçlar, Sempatomimetik ilaçlar, Sempatolitik ilaçlar, Nikotin ve diğer gangliyon uyarıcı ve engelleyici ilaçlar
	Seçmeli Dersler Sağlıkta kalite yönetimi, Çevre koruma, Bilgi teknolojileri ve araçları, Araştırma yöntem ve teknikleri, Güncel kimyasallar ve ilaçlar

ENF: Elektronörofizyoloji; EEG: Elektroensefalografi.

Bu üniversitelerden ikisinin ENF programındaki birinci sınıfın ders programı ve ders içerikleri Tablo 1'de, ikinci sınıf dersleri ise Tablo 2'de yer almaktadır (ÇOMÜ internet sitesi, 2021; İMÜ internet sitesi, 2021). ENF programında elektronörofizyolojik uygulamalar saatleri yıllara göre değişiklik göstermekle birlikte birinci sınıfta haftada yaklaşık altı saat iken, ikinci sınıfta yaklaşık 16 saat olarak uygulanmaktadır. İlk sene EEG ve elektromiyografi (EMG), ikinci sene EEG, ENMG, uyku (PSG) laboratuvarlarında pratik yapılmaktadır (İMÜ internet sitesi, 2021; kişisel deneyim).

Tablo 2. ENF teknikerliği programı ikinci sınıf ders programı.

Dönem	Ders
I. Güz	EEG
	PSG ve uyku bozuklukları
	Polisomnografinin uyku bozukluklarında kullanımı
	PSG
	EMG
	ENF uygulamaları (EMG-EEG-PSG)
II. Bahar	EEG
	Nörolojik hastalıklar ve ENF
	EMG, Uyarılmış potansiyeller
	Diğer elektrofizyolojik tetkikler (TMU, DAU)
	EEG/Video EEG, invaziv EEG
	PSG ve Diğer objektif ve sübjektif uyku testleri
	ENF uygulamaları (EMG-EEG-PSG)
	Kişilerarası ilişkiler ve hastalarla iletişim
	Enfeksiyon hastalıkları tanıma, korunma teknikleri

ENF: Elektronörofizyoloji; EEG: Elektroensefalografi; PSG: Polisomnografi; EMG: Elektronöromyografi; TMU: Transkraniyal manyetik uyarım (transcranial magnetic stimulation); DAU: Doğru akım uyarımı (direct current stimulation).

ENF bölümünde 2015-2018 yılları arasında EEG ve PSG ile ilişkili derslerden sorumlu öğretim üyesi olarak yazarın verdiği derslere değinerek, bir ENF teknikerinin mezun olduğunda uyku ile ilişkili hangi teorik ve dolayısı ile pratik bilgileri öğrenmiş olduğu netleştirilmeye çalışılacaktır.

ENF öğrencileri, birinci sınıf bahar dönemindeki "Klinik elektrofizyolojiye giriş" dersi ile temel olarak EEG ve EMG'ye yönelik eğitim almakla birlikte uyku teknisyenliği ile de ilişkili olabilecek dersler alırlar. Bunlar, terminoloji, teknisyenin görev tanımı, kendisinden beklenenler, görevleri, hasta karşılama, merkeze ve hastaneye uygun giyim-kuşam, özbakım (saç-sakal-koku), yaka kartı kullanımı, hastayı EEG, EMG veya uyku merkezine kabul etme, hasta iletişim teknikleri, hastaya kendini tanıtma, hasta dosyasını elden geçirme, EEG'nin nörofizyolojik temelleri, EEG'de kullanılan elektrotları tanıma, hastayı tetkikle ilişkili bilgilendirme, hastanın demografik ve klinik bilgilerini alma, hastaya EEG elektrot uygulama işlemi (uluslararası 10/20 sistemine göre ölçme, uygulama yerlerini hazırlama ve yapıştırma), empedans ölçme ve empedans sorunlarını çözme, sistem kalibrasyonu, filtre ayarları, averajlama, EEG çekim montajları (referans, bipolar, transvers, vb), aktivasyon yöntemleri, uyku EEG çekimi, nöbet geçiren hastaya müdahale, artefaktlar, normal ve patolojik EEG patterni olarak sıralanabilir.

İkinci sınıfta "Uyku Teknolojisinin Temelleri" kitabından, AASM'nin "Uyku ve İlişkili Olayların skorlama el kitabı: Kurallar, terminoloji, teknik açıklamalar" adlı kitabının güncel versiyonundan, "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" kitabından ve Türk Uyku Tıbbı Derneği (TUTD) Uyku Tıbbı Tekniker ve Teknisyenliği sertifikası için gerekli olan konular ışığında ders içerikleri oluşturulmuştur (Kushida ve ark., 2008; Rosenberg, 2010; AASM, 2014; Berry ve ark., 2016). Tablo 2'de uyku teknisyenliği ile ilişkili (PSG konulu) verilen derslerin ana başlıkları yer almaktadır. Ders içerikleri kısaca şu şekilde sıralanabilir: Teknik ve dijital özellikler, hastanın dosyasını inceleme, hastayı karşılama, merkeze kabul etme, elektrot uygulamaya hazırlama, EEG, elektrookülografi (EOG), EMG, elektrokardiyografi (EKG) elektrotlarını, sensörleri, kanül, termal sensör, mikrofonu, oksimetreyi, AASM'nin önerdiği şekilde uygulama (versiyonlara göre güncelleme yapılarak), elektrot uygulamasının test edilmesi (empedans, sorun çözme, sistem kalibrasyonu, biyokalibrasyon, belgelendirme ve kayıt kalitesi, sinyal amplifikasyonu, uyku tetkiki montajları, artefaktlar, filtreler), hareket kuralları, uyku evreleme kuralları, uykuda solunum olayları skorlama kuralları, uyanıklık reaksiyonları ve kardiyak olayların skorlanması, PAP titrasyon, sürekli ve iki seviyeli PAP (continuous PAP, CPAP; bilevel PAP, BPAP) modları ve güvenilirlikleri, uyku hastalıkları, uyku bozuklukları merkezinde acil durumlar, kayıt sonlandırma, elektrot ve cihazları, sensörleri temizleme, uyku teknisyeninin yasal sorumlulukları, hasta hakları yönetmeliği, uyku ve EEG teknisyenlerinin yasal sorumlulukları ve yetkileri, onam formları ve önemleri, öznel uyku testleri (Epworth uykululuk skalası, Pittsburg uyku kalitesi indeksi, Horne-Ostberg gündüzcü-gececi anketi, Stanford uykululuk skalası, Berlin anketi, STOP, STOP/BANG test, yorgunluk şiddet ölçeği, Uyku öncesi ve uyku sonrası anket formu), uyku hastalarına klinikte uyguladığımız detaylı anamnez formu, görsel analog skala (visual analogue scale, VAS), aktigrafi, uyku günlüğü, çoklu uyku latans testi (ÇULT), uyanıklığı sürdürebilme testi (UST), önerilmiş hareketsizlik testi

(ÖHT), hasta, teknisyen ve merkezin güvenliği ile ilişkili bilgilendirme (Tablo 3).

Tablo 3. PSG ile ilişkili ders başlıkları.

Teknisyenin uyku laboratuvarındaki yeri
Teknik ve dijital özellikler
Elektrot test kayıt kalitesi
Hareket kuralları
Uyku evreleme kuralları
Solunum skorlama
PAP uygulama kuralları
Kardiyak ve uyanıklık reaksiyonları skorlama
Uyku laboratuvarında aciller
Kayıt sonlandırma
Uyku bozuklukları
Uyku okuma, hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku evresi NREM-1 (N1), NREM-2 (N2), ve NREM-3 (N3), REM (R) örnekleri üzerinden tartışma
Uyku okuma, hareket, solunum örnekleri üzerinden tartışma
Uyku skorlama (uyanıklık reaksiyonları, evre değişimi, solunum, hareketin evrelerle etkileşimi, vb)
Uyku teknisyeninin yasal sorumluluk ve yetkileri
Gündüz aşırı uykululuk testleri
ÇULT
UST
Aktigrafi, uyku günlüğü
Diğer öznel uyku testleri ve formlar
Uykunun nörofizyolojisi
Çocukta uyku ve solunum skorlama
PAP ve modları
Uyanıklıkta periyodik ekstremite hareketleri (PEH), ÖHT, ZHT
Uyku bozuklukları merkezinde acil sorunlar
Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastasının muayene özellikleri (vücut kitle indeksi, Friedman skoru, boyun çevresi, vb)
Uyku hasta (OUAS, narkolepsi, parasomni, hareket bozukluğu) video örnekleri (hasta görüşme videosu eşliğinde anamnez, video-PSG)

PSG: Polisomnografi; PAP: Pozitif hava basıncı; ÇULT: Çoklu uyku latans testi; UST: Uyanıklığı sürdürebilme testi; ÖHT: Önerilmiş hareketsizlik testi; ZHT: Zorlanmış Hareketsizlik testi.

ENF uygulamaları gündüz gerçekleşmesi gerektiği için öğrenciler pratik uygulamaları çoğu zaman birbirleri üzerinde nadiren uyku hastaları üzerinde gerçekleştirirler. Gece çekimlerine (video-EEG monitörizasyon ve PSG) sadece "gönüllü" öğrenciler sırasıyla kıdemli teknisyenler eşliğinde gözlemci ve yardımcı olarak katılıp çekim yapmaktadırlar.

Uyku teknisyenlerinin, Amerikan Uyku Tıbbı Kurulu (American Board of Sleep Medicine, ABSM) tarafından da önerildiği için, ENF bölümü öğrencilerine ikinci sınıf, ikinci dönem altı saatlik Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından verilen "Temel Yaşam Desteği-İlkyardım" kursuna katılmaları ve sertifika almaları teşvik edilmiştir ve edilmelidir (ABSM, 2020). Bu sertifika iki yıl süreyle geçerlidir.

UYKU TEKNİSYENLİĞİ EĞİTİMİ

Amerika'da yetkili uyku teknisyeni olmak yaklaşık bir yıl süreyle kapsamlı eğitimi gerektirir. Ya tam zamanlı bir eğitim kurumunda çalışmayı veya akredite uyku teknisyenliği eğitimi programını (Accredited Sleep Technologist Education Program, A-STEP) tamamlamış olmayı içerir. Onaylı uyku teknisyeni sınavını geçen kişi uyku teknisyenliği için gerekli minimum yeterliliği elde etmiş sayılır. Bu sınava girmek için aday uygunluk şartları beş farklı yoldan gerçekleşebilmektedir. Hangi yoldan başvurursa başvursun adayda aranan iki özellik, lise mezunu olması ve sağlık çalışanları için temel yaşam desteği sertifikasının olmasıdır (ABSM, 2020).

Bu beş farklı yol şöyle özetlenebilir (ABSM, 2020):

1. Akredite edilmiş programlardan birinde polisomnografi eğitimini başarıyla tamamlamış olmak (bunlar mezuniyetten sonraki ilk üç yıl içinde başvurabilmektedirler veya üç yıldan sonra başvuracaklarsa belirlenen krediyi toplamaları gereklidir).
2. A, B ve C'nin tamamını sağlayanlar:
   A. Kaydolduktan sonraki üç yıl içinde 80 saatlik A-STEP programını tamamlamış olanlar
   B. Çevrimiçi A-STEP modüllerini tamamlamış olanlar
   C. Akredite edilmiş bir merkezde minimum deneyimi aşmış olanlar (3-18 ay içinde):
      i. Bağımsız 50 gece çekimi yapmış olmalı
      ii. Bu 50 çekimin en az 25'i PAP titrasyonunu içermeli
      iii. Bir ÇULT veya bir UST uygulaması yapmış olmalı
      iv. Üç aylık skorlayıcılar-arası programı bitirmiş olmalı veya uyku skorlama sınavından %85 veya üstü not almış olmalı.
3. Sağlık çalışanı (Amerika'da doktor, sağlık alanında doktora yapmış, doktor yardımcısı, hemşire, solunumsal bakımda çalışan yardımcı sağlık personeli, EEG teknisyeni, paramedik, radyoloji teknisyeni) olup 2C kriterini karşılayanlar.
4. Onaylı polisomnografi teknisyeni olup (ulusal akredite komisyonu tarafından bu kişilerin girdiği sınav tanınmadığı için) erişkin ve çocuk temel yaşam desteği sertifikası olanlar.
5. Akredite bir uyku merkezinde halihazırda çalışan olup 2B ve 2C kriterini karşılayanlar.

Amerika'da bu sınavın giriş ücreti 250$ civarında olup dört saat süren, çoktan seçmeli 150 sorudan oluşan bir sınavdır. Sınavın içeriği adayın uyku teknolojisindeki genel bilgisini ölçmeye yöneliktir (Tablo 4). Sınavı geçenlere beş yıl geçerli sertifika verilmektedir. Sertifikayı aldıktan sonraki beş yıl içinde uykuyla ilişkili devam eden kredili eğitim oturumlarından 50 puan toplandıysa ve bu belgelenirse sertifikalar beş yıl sonra yenilenebilmektedir (ABSM, 2020).

Tablo 4. Sınav İçeriği ve Konuların Sınavdaki Dağılım Yüzdesi

Ana Konu	Alt başlık	%	%
Çalışma performansı	Elektrot uygulama	10	45
	Müdahale	8	
	Hasta bakımı	5	
	Artefakt tanıma	5	
	Tanı protokoller	5	
	Alet kullanma ve sinyal işleme	5	
	Uyku merkezi acilleri	4	
	Çalışma sonrası aktiviteler	3	
Skorlamayı kaydetme	Uyku evresi skorlama	8	30
	Dalga tanıma	6	
	Solunumsal olayları skorlama	6	
	Hareket skorlama	4	
	Kardiyak olay skorlama	3	
	Pediatrik skorlama	3	
Uyku Bozukluklarını Anlama	Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları	10	25
	Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları	5	
	Hipersomnolansın santral bozuklukları	3	
	Pediatrik uyku bozuklukları	3	
	İnsomni	2	
	Parasomniler	2	

Amerika'daki uyku merkezlerinde çalışmaya başlayan uyku teknisyenlerinin bilmesi ve uygulaması gerekenler Amerika'da form şekline dönüştürülmüştür (Bakos, 2012). Türkiye'deki uyku merkezlerinde de aynıları geçerlidir.

Uyku Merkezine Yeni başlayan Uyku Teknisyeninin Yapması ve Yapmayı Bilmesi Gerekenler

Bu konudaki öneriler, yazarın şahsi deneyimi, TUTD önerileri ve literatür bilgisi ile oluşturulmuştur (Bakos, 2012):

Uykunun Temelleri

- Hastanın karşılanması/kabulü (güleryüz, ilgi)
- Hastaya teknisyenin kendini ve merkezi tanıtma (acil çıkışlar, kontrol odası, hasta odası, banyosu, vb)
- Polisomnografi istem kağıdını gözden geçirme
- Hastanın ilgili bilgilerini girme
- Hastanın tıbbi bilgilerini (allerji, ilaç dâhil) sorgulama
- Tetkik öncesi hastanın kullandığı ilaç, kafein, alkol, tütün, tütün ürünleri, uyuşturucu (marihuana, esrar, vb) sorgulama ve not etme
- Uyku bozukluğuna göre merkez politikasına ve doktor önerisine uygun montajı seçme
- Cihaz kalibrasyonlarını uygulama
- Hastanın biyokalibrasyonu
- Polisomnografi uygulama ve uygun belgelendirmeyi yapma (filtre ve duyarlılık değişikliklerini, artefaktları da içermeli, yorum yazılıyorsa detaylandırmalı)
- Çizelgeleri, polisomnografi istemlerini gözden geçirme
- Çalışma öncesindeki, sırasındaki ve sonrasındaki formları, onamları uygun tamamlanma
- Hastanın çalışmayla ilişkili genel eğitimini sağlama, hastanın sorularını yanıtlama
- Çalışma sonrası hastayı tetkik sonucuyla ilgili bilgilendirirken kuralara ve yönetmeliklere uyma
- Temel sorun giderebilmeyi bilme
- Temel bilgisayar kullanımını bilme
- Kitapçıkları anlayacak düzeyde İngilizceye sahip olma.

Merkezi İşlemler

- Uyku merkezinin güvenliği açısından kapısını kilitlenme
- Çizelgeleri ve hasta formları nereden sağlayacağını bilme
- İnternet üzerinden sesli mesaj, e-posta göndermeyi ve almayı bilme
- Bilgisayarda klasör ve dosya kullanma
- *'Powerpoint'* ve eğitim modüllerini kullanabilme
- Veri tabanına veri girebilme
- Hastanın uyandırma protokolüne (merkeze bağlı; belli bir saat veya hastanın kendi uykusu ile uyanması) uyma.

Evre Tanıma ve Dalga Formları

- Ana dalga formlarını tanıma
- Tüm uyku evrelerini tanıma
- Uyku evrelerindeki değişikliklerinde oluşan çene EMG değişikliklerini tanıma
- Uyku evrelerindeki EOG değişikliklerini tanıma
- Uluslararası 10/20 ölçümünü doğru yapabilme

- Elektrotların yerleştirme işlemine hazırlık, uygulama tekniğini doğru kullanma
- Kolodyum içermeyen metodu kullanarak elektrotları sabitleyebilme
- Sinyal kalibrasyonlarını uygulama ve önemlerini anlama
- Biyokalibrasyonu uygulama ve önemlerini anlama
- Empedans kontrolünü uygulama
- Tüm elektrotların uygun temizleme tekniği ile temizleyebilme, uygun yerlerine kaldırma.

Oksijen Uygulaması

- Oksijen uygulama prensibi ve yöntemini anlama
- Hastanın oksijen alabilmesi için kanülü ve PAP maskesini uygulayabilme
- Oksijen yoğunlaştırıcı cihazı uygun kullanabilme
- Nabız oksimetresi sinyal doğruluğunu onaylayabilme
- Oluşan durumda hipoksiyi düzgün tedavi etmek için çizelgeleri prensiplere ve prosedürlere göre birebir uygulayabilme
- >3 L/dk oksijen kullanım protokolünü tanımlama
- Oksijen güvenliğini sağlama
- Tank güvenliğini sağlama
- Oksijen tank kapasitesini bilme (dolu, yarı dolu, boş)
- Oksijen regülatörünün işlemesini sağlama
- Ambu ile uygun oksijen kullanımını sağlayabilme
- Hava akımı sensörlerini okuyabilme becerisi.

PAP titrasyonu

- Ne zaman PAP başlanacağını tarifleme
- PAP titrasyonunu düzgün belgeleyebilme
- Uygun titrasyon tekniğini uygulama
- Basınç stabilizasyonu için uygun zaman verme
- Hangi olaylar için titrasyon yaptığını bilme (horlama, obstrüktif apne, hipopne, artmış solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları [respiratory effort-related arousals, RERA])
- Kabul edilemez kaçağı farkedebilme
- BPAP kullanımını ve endikasyonlarını tarif edebilme
- BPAP'taki basınç değişimlerinin ne olduğunu açıklayabilme
- CPAP'tan BPAP'a geçme nedenini savunabilme
- Basınç ve mod değişikliklerini yaparken uzaktan doğru çalışabilme
- Filtreleri nasıl kontrol edeceğini ve değiştirebileceği, planlı bakımını yapabileceğini gösterebilme
- Hastanın oksijeni nasıl alacağını gösterebilme
- Uygun şekilde soğuk/ısıtılmış nemlendirici kurulumunu düzgün yapabilme
- Nemlendiricinin uygun kullanımını gösterme
- Hastaya tedaviyi yeterli anlatabilme
- Hastaya maskeyi düzgün yerleştirebilme
- Tüm aletlerin ve maskelerin uygun temizleme tekniği ile temizleyebilme, uygun yerlerine kaldırma
- Tüm maskeleri doğru kullanabilme
- Temel cihazların sorun giderme yöntemlerini anlatabilme.

Solunum ve Hareket

- Solunumsal olayları farketme ve doğru tanımlayabilme
- Solunum sensörlerini uygun yerleştirebilme
- Abdomen, toraks, pozisyon sensörlerini doğru yerleştirme
- Apne >2 dk ise yapılması gerekeni bilme
- Hareket sensörlerini uygulanacak protokole göre doğru yerleştirme
- Tüm sensörlerdeki artefaktları farkedebilme ve düzeltebilme
- Horlama dışı sesleri (inleme, diş gıcırdatma, konuşma, vb) farketme
- Belgelendirme aşamasında anormal motor fenomenleri ayrıntılı tanımlama, bilinç durumu ilişkisini irdeleme
- Uzuvlardaki, gövdedeki, baş, yüzdeki hareketleri farketme, tanıma, gerekirse yakından gözleme ve belgeleme
- Klinik nöbet ve elektriksel nöbet aktivitelerini tanıma ve müdahale etme.

EKG

- EKG elektrotlarını doğru yerleştirme
- Normal sinüs ritmini (NSR) tanıyabilme
- EKG verisini önceki sayfalara bakarak kontrol edebilme
- NSR dalga tipini tanıyabilme
- Aşağıdakileri farkedebilme, değerlendirme, gerektiği durumda "ACİL" kodu verme
    - Atrial erken atım
    - Ventriküler erken atım
    - Ventriküler taşikardi (>10 sn----ACİL)
    - Ventriküler fibrilasyon (>10 sn----ACİL)
    - Supraventriküler taşikardi
    - Bradikardi, taşikardi
    - Sinüs duraklaması (>10 sn----ACİL)
    - Ektopi ile ilişkili olaylar
    - QRS dalgasının normal varyantları
    - Artefaktlar
- Hastanın tıbbi geçmişini ve ilaçlarını gözden geçirebilme
- Hastanın vitallerini bakabilme (kan basıncı [KB], nabız, ateş, vb)
- Ölçtüğü KB'nin normal aralıkta olup olmadığını bilme
- Prensiplere ve prosedürlere göre ne zaman doktora haber vermesi gerektiğini bilme.

Diğer gereksinimler

- Uygun kıyafet giyme ve kimlik kartını uyku merkezi prosedürüne uygun takma
- Hastanın bilincindeki, mental durumundaki, konuşmasındaki değişiklikleri farketme
- Elektrotları ve sensörleri uygun teknikle çıkartma
- Malzemeleri depolama ve düzenleme
- Odaların temizliğini sağlama
- Malzemelerin ve aletlerin iyi muhafaza edilmesi ve bakımı
- Mesaiye riayet etme
- Toplantılara, vizitlere katılma
- Uyku merkezinin sorumlu hekimiyle ne zaman ve nasıl iletişime geçeceğini bilme
- Temel yaşam desteğini (kardiyopulmoner resüsitasyon) bilme
- Elektrik sigortalarının, panellerinin yerini bilme
- Yeni bilgileri takip edip uygulayabilme
- Merkezi güvenli tutma (dış kapıyı kilitleme, vb)
- Hasta ve çalışan güvenliğine dikkat etme (el yıkama, allerji, keskin batıcı madde imhası, tehlikeli ve kimyasal maddelerin depolanması)
- Hasta hakları yönetmeliğini bilme (özellikle yönetmeliğin hasta mahremiyeti, tedaviyi ret, tetkikle ilişkili bilgilendirme, hastalığı ile ilişkili bilgilendirme ve onam maddeleri)
- Hasta tetkiki yaptırmak istemiyorsa, tetkikin gerekliliği ve faydası tekrar hastanın kendisine veya vasisine anlatılıp, hâlâ istemiyorlarsa yazılı onam (tetkikin reddi onamı) al–

madan hastayı laboratuvardan göndermeme ve laboratuvardan çıkış saatini hasta dosyasına işleme
- Acil protokolüne hakim olma
- Uyku merkezi ekibiyle anlaşabilme.

Bu bilgilerden de anlaşılacağı gibi ENF teknikeri mezun olduktan sonra ABSM'nin üç nolu aday şartlarını karşılıyor görünmektedir, ancak bölümde okurken gece çalışmaları resmî olarak mümkün değildir. Yukarıdaki formda belirtilenlerin hemen hemen hepsini yapabilmekle birlikte, pratik deneyimleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle eğitimlerine mutlaka yukarıdaki ABSM'de (2020) belirtilen 2C benzeri bir kriterin eklenmesi uygun gibi görünmektedir. Bunun dışında MYO'ların ENF programları arasında da fark olabileceği göz önünde bulundurularak Türkiye'deki uyku derneklerinin açtığı uyku teknisyenliği sertifikası programları Amerika'daki gibi merkezileştirilerek uyku teknisyenliği standardizasyonu sağlanabilir. Resmîleştirilmiş, biçimlendirilmiş bir eğitim programı mükemmel teknisyenler yetiştirmenin en ideal yolu görünmektedir. Bu sayede kayıtların kalitesi artar, hastaya uyku merkezinin vereceği tanı ve tedavi imkânı yükselir ve uyku merkezi ekibinin kabiliyetleri artar (Bakos, 2012).

Resmî bir eğitim sonrası çalışılacak uyku merkezinin amacına göre uyku teknisyenliği eğitimi devam eder. Örneğin, birinin amacı toplumun uyku sağlığını düzeltmek için üst düzey bakımı sağlamak iken, diğerinin amacı, bölgedeki uyku eğitiminde liderliği yakalamak olabilir. Bu amaçlara göre de çalışanlardan beklentiler değişir. Amacı ve vizyonu destekleyenler ise alaka, saygı ve mükemmellik gibi değerlerdir. Değerleri gözlemlenebilir ve ölçülebilir davranış standartları belirler. Bunlar sıklıkla çalışanların iş tanımında veya performans göstergelerinde belirtilir. Davranış standardı mutlaka teknikerin eğitiminin bir parçası olmalıdır. Örneğin, değerlerimizden "ilgi/alaka" yı gösteren davranış standardı teknikerin kendini hastaya tanıtması, hastaya nasıl hitap edilmesini istediğini sorması, tanıtıcı yaka kartını sürekli görünür bir şekilde takması olabilir (Bakos, 2012).

Eğitimdeki devamlılık elzemdir. Teknik ekipman merkezlerin uyguladığı prosedürler, merkezin içinde bulunduğu hastane kompleksinin uyguladığı prosedürler farklı olduğu için gerek çalışma hayatına yeni başlayan teknisyenin gerekse de iş değiştirip başka merkeze başlayan teknisyenin kafası karışabilir. Eğer imkân varsa, merkezde çalışan deneyimli bir teknisyen bu teknisyenin eğitimiyle görevlendirilir, imkân yoksa tüm merkezde çalışanlarla bir toplantı yapılarak hem teknisyenin soruları cevaplandırılır, hem de yeni teknisyenden beklenenler, uygulanacak prosedüler, danışabileceği kişiler ve benzeri konular hakkında konuşulur. Eğitim için mutlaka zaman çizelgesi uygulanmalı ve bu kişiden kişiye değişmemelidir. Eğitim verilecek konunun ne zamana kadar öğrenilmesi ve düzgün uygulanması gerektiğine ekip karar vermelidir. Örneğin, bir ENF teknikeri uyku merkezinde ilk hafta içinde hastayı uygun şekilde karşılayabilmeli, hastanın anamnezini gözden geçirebilmeli, hastaya hangi işlemin uygulanacağını bilmeli, hastaya tetkik öncesi hangi formları, onamları, öznel testleri vereceğini bilmeli, varsa çalışma hastalarını ayırdederek onlara uygun ekstra testleri verebilmeli, hastanın istenen işleme uygun şekilde tüm elektrotlarını düzgün yerleştirebilmelidir. Eğitimle görevlendirilmiş her kıdemli teknisyenin kişilerarası ilişkileri yeterli olmayabilir. Bu durumda ekip içi uyumsuzluk oluşmaması için ilk ay haftada bir, sonra ayda bir ekip toplantısı uygundur. Böylece eğitici ve eğitilene geribildirim verilebilir (Bakos, 2012).

Uyku teknisyenleri hem gece hem de gündüz çalışırlar. Gece ve gündüz çalışan teknisyenlerin sorumluluk sınırları belirgin olmalıdır. Uyku merkezlerinde bir uyku teknisyeni en fazla dört hastadan sorumlu olabilir, titrasyon işlemi yapılıyorsa en fazla iki hasta verilebilir (TUTD,2021). Gece teknisyeni hasta gelmeden ön hazırlık çalışmasını ve test sonunda da çalışmayı sonlandırma işini gözden geçirmiş olmalı, geliş gidiş saatlerine özen göstermelidir. Uyku merkezine yatacak hastaların normal uyku saatlerine özen gösterilmelidir. Eğer yatacak hastalardan birinin yatma saati mesai ile uyuşmuyorsa gecede iki teknisyenin çalıştığı bir merkezde çalışma saatleri hemen hastaya göre düzenlenmeli, bir teknisyen erken gelip erken çıkmalı, diğeri biraz daha geç gelip geç çıkmalıdır. Gündüz teknisyenlerine PAP uyum çalışmaları, PAP sonrası gündüz kestirmeleri, taşınabilir uyku testi yerleştirme ve skorlama, ÇULT, UST'den sorumlu oldukları anlatılmalıdır. Teknisyenlerin sayılarına göre bu çalışmaların süreleri ve sayıları bölünebilir (Bakos, 2012).

Her ne kadar uyku teknisyeninin eğitimi performansla ilişkili görünse de yaptığı her bir işin altında yatan sebebi çok iyi bilmeli ve anlamalıdır. Bu nedenle uyguladığı her görevin ne işe yaradığı örneklendirilmelidir. Örneğin, bacak EMG'sinin öneminin periyodik ekstremite hareket bozukluğunun saptanmasına ve dolayısı ile hastanın uykusuzluğunu açıklayacağı bilgisine sahip olmalıdır. Bu şekilde eğitilirse yaptığı işe gösterdiği özen artar (Bakos, 2012).

Uyku teknisyenlerinin çoğu genellikle gece çalışırlar bu nedenle eğitimin bir parçasını da gece vardiyasında çalışmanın güçlükleriyle başetmek oluşturur. Aşırı kafein kullanımından kaçınmaları, vardiyadan ayrılırken koyu camlı gözlük takmaları, evlerinde uyuyacakları odayı karartma teknikleri gibi bilgiler eğitimleri sırasında verilmeli ve uygulayıp uygulamadıkları takip edilmelidir (Rosenberg, 2010).

Her eğittiğimiz teknisyenin anlama hızı ve anladığı alan aynı olmayabilir. Bu nedenle doğru yapılmayan bir görevde yetiştirilen teknisyenin yetersizliği, ekibin kendisini sorgulamasına ve eğitimcilerin farklı eğitim yöntemlerine yönelmesine, kendilerini geliştirmelerine olanak sağlar. Örneğin, bağlantıları yaparken mikrofonu takmayı her seferinde unutuyorsa, baş ve kafaya takılması gerekenleri bir baş resmi üzerine işaretlemesi ve her taktığında yanına işaret koyması önerilebilir veya elektrotları temizlerken aşırı sert davranan teknisyene daha kibar olunabileceği veya güç kullanmasına gerek olmadığı gösterilerek anlatılabilir (Bakos, 2012).

Uyku teknisyenlerinin mutlaka eğitimleri ve çalışma hayatları boyunca gerektiğinde arayabilecekleri kıdemli teknisyen ve sorumlu doktorlarına ait icap çizelgeleri olmalıdır. Gece teknisyeninin gerektiğinde icapçıyı aramaktan çekinmemesi gerektiği öğretilmelidir.

Uyku teknisyenliği uzmanlık gerektiren bir alan olduğu için, uzmanlık ise bilginin yanı sıra profesyonel davranışı gerektirdiği için profesyonel davranış öğretilmelidir. Profesyonel davranış kategorileri; altruizm (örn., ekip arkadaşlarını ve diğer sağlık çalışanlarını anlama, koruma ve yardım etme), onur ve dürüstlük (örn., güç kazanmak için bilgiyi kendine saklamama, hatalarını kabul etme), sorumluluk ve hesap verebilirlik (örn., zamanında gelme, işte kendine düşen sorumluluğu alma), kurslarda başarılı olma (örn., kendi hedeflerini belirleme, öğrenmede teknik ve teknolojilerde ustalaşma), saygı (örn., hastaya, ekip arkadaşlarına saygılı olma, pek çok davranış ve inanışa tolerans gösterme), liderlik (örn., başkalarına öğretme, profesyonellik kültürünü sürdürme), şefkat ve sevecenlikten (örn., hastalara yakını gibi davranma) oluşur (Woidtke, 2012). Bu kategoriler eğitim süresince ve sonrasında mutlaka teknisyenin davranış kodlarına yerleşmelidir.

Avrupa ve Amerika'da uyku teknisyenlerinin yeterlilik için girdikleri bir sınav bulunmakta, bu sınavlarda başarılı olan uyku teknisyenlerinin polisomnografi kaydı değerlendirme ve rapor yazma yetkinlikleri de bulunmaktadır. Türkiye'de henüz bu yeterliliğin verildiği bir sınav bulunmamaktadır (Zerrin, 2020). Ayrıca yurtdışındaki teknisyenler yukarıda da bahsedildiği gibi her beş yılda bir sertifika yenileme işlemine tabidir (Bakos, 2012).

Sonuç olarak, Amerika'daki uyku teknisyenleri eğitimlerine göre üç ana gruptan (1. Eğitim aşamasındaki öğrenci teknisyen, 2. Uyku teknisyeni, 3. Onaylı uyku teknisyeni) oluşurken, Türkiye'de resmî olmamakla birlikte deneyimlerine göre iki gruptan oluşmaktadır: 1. Uyku teknisyenliğine yeni başlayan uyku teknisyeni, 2. Kıdemli veya bazı uyku derneklerin tanımladığı şekliyle uzman uyku teknisyeni; uyku merkezlerinde uzun yıllardır çalışan eğiticilik görevini de yapan uyku teknisyenleridir. Daha önce de belirtildiği gibi mükemmel bir teknisyen yetiştirmenin en ideal yolu resmîleştirilmiş teorik ve pratikten oluşan bir eğitimle olabilir. Ancak bu mümkün olursa tüm uyku teknisyenlerinin semiyolojik olarak ortak profesyonel kimliği oluşabilecek ve uzun vadede diğer yardımcı sağlık hizmet uygulayıcıları tarafından kabul görürlükleri ve güvenilirlikleri sağlanabilecektir.

TEŞEKKÜR

İstanbul Medipol Üniversitesi bünyesindeki Elekronörofizyoloii Bölüm derslerinin 2015 yılında yeniden oluşturulma safhasında ders programı ve içerikleri konusundaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Handan Özışık Karaman'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
- *American Academy of Sleep Medicine (AASM). Sleep Team Training. Alıntı https://aasm.org (halka açık erişim, son erişim: Eylül 2021).*
- *American Association of Sleep Technologist (AAST). What is a sleep technologist? History. Alıntı: https://www.aastweb.org (halka açık erişim; son erişim: Eylül 2021).*
- *American Board of Sleep Medicine (ABSM). Candidate handbook for the sleep technologist registry examination. Darien, IL, 2020.*
- *Atkinson JW. Sleep Technology: Past, Present and Future. In: Fundamentals of sleep technology. 2nd ed. Mattice C, Brooks R, Lee-Chiong T (eds). China: Lippincott Williams & Wilkins, 2012;1-7.*
- *Bakos LA. Staffing a sleep center. In: Fundamentals of sleep technology. 2nd ed. Mattice C, Brooks R, Lee-Chiong T (eds). China: Lippincott Williams & Wilkins, 2012;595-608.*
- *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2016.*
- *Çanakkale 18 Mart Üniversitesi (ÇOMÜ). Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Ders İçerikleri, Aktif Programlar, Elektrofizyoloji. Alıntı: https://shmyo.comu.edu.tr (halka açık erişim, son erişim: Eylül 2021).*
- *İstanbul Medipol Üniversitesi (İMÜ). Elektronörofizyoloji, program bilgileri, ders planı. Alıntı: https://www.medipol.edu.tr (06.Haziran.2021 tarihine kadar halka açık erişim, son erişim: Eylül 2021).*
- *Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive apnea. JCSM. 2008;4(2):157-171.*
- *Pelin Z. Uyku Teknisyenleri: Gecenin Uykusuzları. JOHSE. 2020;3(2):33-34.*
- *Resmî Gazete: 26/4/2011 sayı 27916: Kanun No: 6225: Bazı Kanun ve kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Madde 9t.*
- *Resmî Gazete: 22/5/2014 sayı 29007: Sağlık Meslek Mensupları ile Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik Madde 6 Ek-1.*
- *Rosenberg RS. Essentials of Sleep Technology. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2010.*
- *Unirehberi. Elektronörofizyoloji bölümü 2021 taban puanları ve başarı sıralaması. Alıntı: https://www.unirehberi.com (halka açık erişim, son erişim: Eylül 2021).*
- *Woidtke R. Professionalism. In: Fundamentals of sleep technology. 2nd ed. Mattice C, Brooks R, Lee-Chiong T (eds). China: Lippincott Williams & Wilkins, 2012;615-619.*

BÖLÜM 48
Uyku Laboratuvarlarının Yönetimi

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0048

Uyku Laboratuvarlarında Kullanılan Cihazlar ve Bakımı

Doç. Dr. Burcu Oktay Arslan[1], Prof. Dr. Sadık Ardıç[2]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Bozuklukları Merkezi, İzmir

[2] Ankara Özel Koru Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Uyku Bozuklukları Merkezi, Ankara

Yaşam için bir vazgeçilmez olan uyku ile ilgili ilk bilimsel araştırmalar 1907 yıllarına uzanmaktadır (Legendre ve Pieron, 1910). Berger'in çalışmaları ile ilk kez 1930'lu yıllarda elektroensefalografi (EEG) kayıtları yapılmaya başlanmış ve uyku araştırmalarında önemli bir aşama kaydedilmiştir (Berger, 1930). Rechtschaffen ve Kales tarafından 1968 yılında "İnsan uyku evrelerinde standart terminoloji, teknik ve skorlama" el kitabı yayınlanmış, 1974 yılına gelindiğinde ise Holland, Demet ve Raynal tarafından ilk kez polisomnografi (PSG) terimi kullanılmıştır (Rechtschaffen ve Kales, 1968; Holland ve ark., 1974). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından uyku kayıt teknikleri ve skorlamada standardizasyon sağlamak amacıyla ilk uyku evreleri skorlama el kılavuzu yayınlanmış, 2012 yılında ise revize edilmiştir (versiyon 2). Bu kılavuz son olarak 2020 yılında güncellenmiştir (versiyon 2.6) (Berry ve ark., 2020).

Uyku kayıtlarının yapılabilmesi ile hem normal uyku, hem de uyku bozukluklarının araştırılması olanaklı hale gelmiştir. AASM tarafından uyku kaydı yapılmasına olanak sağlayan dört tip cihaz tanımlanmıştır (Ferber ve ark., 1994). Uyku kaydı yapılmasını sağlayan cihazların yanı sıra pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) titrasyonu amacı ile kullanılan PAP cihazları ve uyku-uyanıklık döngüsünün takibini sağlayan aktigrafi cihazı da uyku merkezinde kullanılan cihazlar arasında sayılabilir.

UYKU KAYDI YAPILMASINI SAĞLAYAN CİHAZLAR

Tip 1 Cihazlar

Standart PSG incelemesidir. Bir gece süren, laboratuvar ortamında ve teknisyen gözetiminde gerçekleştirilen uyku çalışmasıdır. Kanal sayısı en az yedi olmalıdır. Standart PSG tetkiki uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB) tanısında tartışmasız kabul edilen altın standart tanı yöntemdir.

PSG tetkiki esnasında hastaya bağlanacak olan elektrotlar AASM tarafından yayınlanan kılavuzda kurallar ile belirlenmiştir (Berry ve ark., 2012). Standart bir PSG incelemesinde mutlaka bulunması gereken elektrotlar; EEG, elektrookülografi (EOG), çene elektromiyografi (EMG), bacak EMG, hava akımı, solunum eforu, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarını içerir. Özofagus basınç manometresi / pH ölçümü, transkutan karbondioksit (CO_2) / ekspiryum sonu (endtidal, Et) CO_2 ve horlama sensörü ise tercihe bağlıdır.

EEG

PSG incelemesinde uyku-uyanıklık dönemleri ve uyku evrelerini kaydetmek ve yorumlamak amacı ile kafa bölgesine uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotlar yoluyla EEG kayıtları yapılır (Ferber ve ark., 1994; Berry ve ark., 2012). Uyku EEG'sinde tercihen altın ya da gümüş elektrotlar kullanılır. Deri ile elektrot arasındaki direnci düşürmek amacıyla elektrot yapıştırılacak bölgenin temizliği yapılır ve iletkenliği artırmak amacı ile araya jel/pasta konularak saçlı kafa derisine bir gazlı bez yardımı ile %4'lük kolodyum ile yapıştırılır. Kendinden yapıştırıcılı, katı jelli EKG paletleri ile birbirine geçme (snap-on) özelliğindeki çıtçıtlı elektrotlar saçsız bölgelerde kullanılabilir (Berry ve ark., 2012; Fırat, 2017).

EOG

PSG'de göz hareketlerini belirmek amacı ile EOG kaydı yapılır. Bu kayıt kornea ile retina arasındaki voltaj farkının kaydıdır. EOG kaydında da altın veya gümüş elektrotlar kullanılır (Berry ve ark., 2012). Göz çevresi hassas bir bölge olması nedeni ile elektrotları sabitlemek için kolodyum kullanılmaz. Kolodyum yerine dayanıklı bantlar kullanılır (Aksu, 2011).

EMG

PSG'de çene ve bacak bölgesinden EMG kaydı yapılır. Yapılmasının amacı, çizgili kas tonusunu belirlemektir (Berry ve ark., 2012).

Termistör ve Nazal Kanül

PSG tetkikinde solunum kaydı için termistör veya termokupl (ısıl çift sıcaklık sensörü [thermocouple]) ile nazal kanül kullanılır. Termistör oro-nazal solunum havasındaki ısı değişimine duyarlıdır. Nazal kanül yerleştirildiği burun deliklerinin içindeki basınç değişikliklerini algılar (Hosselet ve ark., 1998). Termistör ile apne, nazal kanül ile ise hipopne ayrımı daha doğru yapılır. Bu nedenle her ikisinin de birlikte kullanılması önerilmektedir (Berry ve ark., 2012).

Torakoabdominal Hareketler

AASM solunum monitörizasyonu için özofageal manometre ya da solunumsal hareketlerin indüktans kapasitesine bağlı basınçölçer (respiratuvar indüktans pletismografi, RİP) kemerlerinin kullanılmasını önermektedir. Özofageal manometre solunum monitörizasyonu için altın standart yöntemdir. Ancak invaziv olması ve hasta rahatsızlığı nedeni ile klinikte çok nadir olarak kullanılmaktadır. Efor kemerlerinin (torakoabdominal kemerler) AASM tarafından solunum çabasının tespiti için kullanımı belirtilmemiştir ancak bu kemerler pek çok nedenden dolayı standart bir klinik uygulamadır. Solunum çabası ölçmek için kullanılan kemerler farklı teknolojik özellikler taşıyabilirler. Bunlar; gerinim ölçerleri, empedans pletismografisini, RIP kemerlerini ve piezoelektrik veya poliviniliden florür (PVDF) sensörlü kemerleri içerir. Piezoelektrik bantlar solunum çabası süresince, göğüs ve karında meydana gelen genişleme ve daralma hareketleri sırasında oluşan gerginliği kaydederler. Geçmiş yıllarda piezoelektrik bantlar yaygın olarak kullanılmıştır. Günümüzde ise pek çok uyku merkezinde RIP kemerlerinin kullanımı, piezoelektrik bantların yerini almıştır. RIP teknolojisinin bir avantajı, bandın endüktansının ve sinyal çıkışının, bant tarafından çevrelenen tüm yüzey alanına bağlı olmasıdır. Piezoelektrik veya PVDF sensörlü efor kemerleri ise tipik olarak göğüs veya karın bölgesini çevreleyen kemer malzemesi arasında tek bir sensör kullanır (Berry ve ark., 2012). Çalışmalar, RIP kemerlerinin solunum çabasındaki ince değişiklikleri ve toraksın paradoksal hareketini tespit edebildiğini göstermiştir (Masa ve ark., 2003).

Oksijen Satürasyonu

Kandaki oksijen satürasyonunu ölçmek için, oksihemoglobinin renk spektrumundaki değişiklikleri fotoelektrik yöntemle kaydeden, genellikle parmak ucuna, daha az sıklıkla da kulak memesine takılan oksimetre sensörleri (prob) kullanılmaktadır. Parmakta oje ve kına benzeri maddeler ölçümde hataya neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (Fırat, 2017; Berry ve ark., 2020). Transkutan yolla doğru ölçüm elde edilebilmesi için erişkinlerde sensörün 44 santigrat dereceye kadar ısıtılması gerektiğinden termal hasara karşı dikkatli olunmalıdır (Restrepo ve ark., 2012).

Vücut Pozisyonu

PSG kaydında hastanın göğüs ortasına yerleştirilen pozisyon sensörü aracılığı ile gece boyunca yatış pozisyonlarının kaydedilmesi sağlanır (Culebras, 1996).

EKG

Tek kanallı EKG kaydı yeterlidir. Kayıt için EKG elektrotları, sağda klavikula orta hat altına ikinci interkostal boşluğa ve solda ön aksiler hat hizasında altıncı-yedinci interkostal hizasında yerleştirilir (Littner, 2007).

Horlama Sensörü

Tercihe bağlıdır. Horlamayı izlemek için bir akustik sensör (ör., mikrofon), piezoelektrik sensör veya nazal basınç dönüştürücü kullanılması önerilmektedir (Berry ve ark., 2012).

Transkutan CO_2 / $EtCO_2$ Ölçümü

Tercihe bağlıdır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi uyku tıbbı merkezinde tanısal PSG tetkik esnasında hipoventilasyonun tespiti için arteriyel kısmi karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), $EtPaCO_2$ veya transkutan $PaCO_2$ monitörizasyonunun yapılmasını, PAP titrasyonu esnasında ise $PaCO_2$ monitörizasyonu için $PaCO_2$ basıncı veya transkutan $PaCO_2$ monitörizasyonu yapılmasını önermektedir (Kapur ve ark., 2017). Karbondioksit kısmi basıncının solunum sırasında hava yolundan ölçerek, zaman veya hacme karşı grafik olarak gösteren cihazlara kapnograf denir. Karbondioksit kısmi basıncının monitörizasyonu için kullanılan yöntemlerden bir diğeri de transkutan $PaCO_2$ ($TkPaCO_2$) ölçümüdür. Transkutan yolla $PaCO_2$ basıncı bir sensör aracılığıyla elektrokimyasal olarak ölçülmektedir. Sensörün ısınmasından kaynaklı deride yanık ve hasar oluşmaması için takip ve önlem gerekir, deri sensörünün yeri 4-6 saatte bir değiştirilmelidir (Tunçay ve Güngör, 2018).

Ses ve Video Kayıtları

Tercihe bağlıdır. Video kamera ya da kapalı devre kayıt sistemleri kullanılabilir (Berry ve ark., 2016).

Noktürnal Penil Sertleşme (Nocturnal Penile Tumescence, NPT)

Tercihe bağlıdır. İmpotans ayırıcı tanısında kullanılabilir. Penis tabanı ve glansın ucuna yerleştirilen elektrotlar ile gerginliğe bağlı oluşan elektriksel akım kaydedilir.

Özofageal pH Ölçümü

Tercihe bağlıdır. Özofagus sonu pH ölçme sensörü özofagus distaline yerleştirilir. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle rutin kullanılmamaktadır (Berry ve ark., 2016).

Tip 2 Cihazlar

Bu cihazlar ile tip 1 cihazların kaydettiği tüm parametreler kaydedilebilir. Uyku laboratuvarı dışında kullanılabilmeleri ve kayıt esnasında bir teknisyen takibi olmaması yani gözetimsiz olmaları, tip 2 cihazların tip 1 cihazlardan temel farklılıklarıdır. Minimum kanal sayısı yedi olmalıdır (Kapur ve ark., 2017).

Tip 3 Cihazlar

Tip 3 cihazlar, iki solunumsal değişken (solunumsal hareket ve hava akımı), bir kardiyak değişken (kalp hızı veya elektrokardiyogram) ve arteriyel oksijen satürasyonu dâhil olmak üzere dört fizyolojik değişkeni ölçen monitörizasyon cihazlarıdır. Kanal sayısı en az dört olmalıdır. Bazı cihazlarda horlama, vücut pozisyonu ya da hareketini saptayan ek kanallar bulunabilir. Kayıt sırasında bir teknisyen bulunmaz, gözetimsiz olarak gerçekleştirilir (Kapur ve ark., 2017).

Tip 4 Cihazlar

Bir veya iki kanallı teknisyen gözetimi olmaksızın kullanılan cihazlardır. Genel olarak arteriyel oksijen satürasyonu ve solunumsal çaba ile hava akımı ölçümünün kombinasyonu şeklinde monitörizasyon yaparlar (Kapur ve ark., 2017).

PAP TİTRASYONU CİHAZLARI

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tedavisinde etkin ve standart bir yöntemdir. PAP dağıtım sistemi üç ana bileşenden oluşmaktadır; bir maske, düşük dirençli bir hortum ve PAP cihazı. PAP cihazı temel olarak harici, filtrelenmiş havayı çeken ve basınç valfi çapı veya fan/türbin hızı değiştirilerek ayarlanabilen basınçlı hava akışı sağlayan bir hava pompasıdır. Standart uyku tıbbı uygulamasında PAP titrasyonu solunumla ilgili tıkayıcı olayları ve horlamayı ortadan kaldırarak üst hava yolu açıklığını sürdürebilen en uygun basıncın kayıt süresi boyunca bir uyku teknisyeni tarafından elle (manuel) ayarlandığı gözetimli laboratuvar polisomnografisini içermektedir. PAP cihazları basınç dağıtım sistemlerine göre farklı tiplere ayrılmaktadır (Kushida ve ark., 2008).

Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

Sürekli PAP (continuous PAP, CPAP), gece boyunca inspirasyon ve ekspirasyon esnasında sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulayan cihazlardır. Gece boyunca hastaya tek, sabit bir basınç uygulanır.

İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı

İki seviyeli PAP (bilevel PAP, BPAP) ve spontane zamanlı modülü (spontaneous timed, ST) iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı uygulayan cihazlardır. Solunum siklusu süresince inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava verilir. BPAP ST cihazlarında BPAP'dan farklı olarak solunum sıklığı cihaz tarafından ayarlanabilmektedir (Kushida ve ark., 2008; TTD, 2012).

Otomatik Pozitif Hava Yolu Basıncı

Otomatik PAP (automatic PAP, APAP) otomatik olarak ayarlanan pozitif hava yolu basıncı üreten cihazlardır. Cihaz önceden ayarlanan alt limit ve en yüksek üst limit arasında basınç uygular. Hava yolu açıklığını sağlamak için gerektiğinde CPAP veya BPAP (inspiratuar PAP, İPAP ve/veya ekspiratuar PAP, EPAP) basıncını artırır ve daha sonra belirli bir süre içerisinde anormal solunum olayı tespit edilmez ise basıncı düşürür (Kushida ve ark., 2008).

Adaptif Servoventilasyon

Adaptif servoventilasyon (ASV), sabit bir dakika ventilasyonu sağlamak için her solukta analizle basıncı otomatik olarak ayarlayan bir servo kontrolör içeren cihazlardır (Kushida ve ark., 2008). Hastadaki değişen basınç ihtiyacını sürekli kontrol ederek en düşük basınçlarda tutarak gereksiz santral apne oluşumunu önler. İlk geliştirilen cihazlarda sadece İPAP ayarları değiştirilirken, sonradan geliştirilenlerde hem İPAP hem de EPAP ayarları ihtiyaca

göre değiştirilebilmektedir (Storre ve ark., 2006; Antonescu-Turcu ve Parthasarathy, 2010). ASV özellikle santral uyku apne sendromu ve/veya Cheyne-Stokes solunumu olan kalp yetmezliği hastalarında olmak üzere birçok santral uyku apne sendromu (SUAS) alt tipleri için önerilen tedavidir (Aurora ve ark., 2016).

Hacim Güvenceli Basınç Desteği

Hacim güvenceli basınç desteği (average/intelligent volume-assured pressure support, AVAPS/iVAPS) cihazları otomatik hacim garantili basınç desteği sağlayan cihazlardır. Hastanın her soluğunda tidal hacmi hesaplayarak, hedeflenen sabit tidal hacim desteğini sağlamak için basınç ayarlaması yapılır (Antonescu-Turcu ve Parthasarathy, 2010). Tidal hacmi pozisyon ve uyku evreleri ile değişen, hipoventilasyonu olan olgularda kullanılması önerilmektedir (Storre ve ark., 2006; Antonescu-Turcu ve Parthasarathy, 2010).

AKTİGRAFİ

Aktigrafi, ekstremite hareketi aktivitesinin oluşumunu ve derecesini kaydeden entegre bir prosedürdür. Ekstremite motor aktivitelerini hassas bir şekilde kaydeden küçük ve taşınabilir cihazlardır (Smith ve ark., 2018). Farklı mekanik sistemlere dayalı çalışan aktigrafi cihazları bulunmakla birlikte ortak noktaları harekete duyarlı sistemler olmalarıdır (Ertan ve Alkan, 2012). Uyku çalışmalarında aktigrafi cihazları el veya ayak bileğine takılarak uyku uyanıklık siklusunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadırlar (Smith ve ark., 2018). Aktigrafi ile inceleme süresinin en az 72 saat, en fazla da 14 gün olması önerilmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsünün izlenmesini sağlamaktadır. AASM tarafından 2018 yılında yayınlanan rehberde aktigrafinin insomni, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, yetersiz uyku sendromu, hipersomnolansın santral bozuklukları ve evde uyku testleriyle uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (Kushida ve ark., 2005).

CİHAZLARIN BAKIMI

Hastayla temas eden tüm ekipman ve sensörler, maskeler ve kemerler, uyku merkezi politikası ve prosedürü gereğince kirli olarak ele almalıdır. Temiz ve kirli ekipmanlar, temiz veya kirli olarak belirlenmiş ayrı alanlarda tutulmalıdır. Tüm kirli ekipman, üretici yönergelerine göre her kullanımdan sonra temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Tek kullanımlık ürünler her kullanımdan sonra atılmalıdır (STTG, 2012).

PAP cihazlarının ise bakımı temel olarak üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmalıdır. Her marka PAP cihazının belli aralıklarla değişmesi gereken filtreleri bulunmaktadır. Üretici firma önerilerine göre filtre değişim ve temizliği belirtilen zaman aralığında gerçekleştirilmelidir. PAP cihazları genel olarak özel bir temizliğe ihtiyaç duymamaktadır. Tozlanmayı önlemek amacı ile hafif bir nemli bezle dışından silinebilir. Hastaların, kafa bandı, maske ve hortumlarını haftada bir kez su ile yıkaması ve sonrasında kurutması önerilir. Hortum içinde su kalmamasına özen gösterilmelidir. Cihazlar asla suya sokulmamalı ve direkt güneş ışığından uzak tutulmalıdır (TTDEKS, 2017).

KAYNAKLAR

- *Aksu M. Uykunun kaydedilmesi ve skorlanması. In: Uyku fizyolojisi ve hastalıkları. Kaynak H, Ardıç S (eds.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2011;431-438.*
- *Antonescu-Turcu, A Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. Respir Care. 2010;55:1216-1228.*
- *Aurora R, Bista S, Casey K, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses. J Clin Sleep Med. 2016;12(5):757-761.*
- *Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menshen. J Psychol Neurol. 1930;40:160-179.*
- *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine.The AASM Manual for the Scoring of S leep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0,. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.*
- *Berry R, Brooks R, Gamaldo C, Harding S, Lloyd R, Marcus C. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. Darien, Illinois, 2016.*
- *Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Deliberations of the Sleep Apnea Defi nitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med [Internet]. 2012;8(5):597-619.*
- *Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.6. Darien, CT: American Academy of Sleep Medicine, 2020.*
- *Culebras A. Polisomnography. In: Clinical handbook of sleep disorders. Savard J, Ouellet MC (eds). Butterworth-Heinemann, Boston, 1996;91-117.*
- *Ertan P, Alkan S. Actigraphy applications in children. Turkish J Pediatr Dis. 2012;6(1):59-64.*
- *Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. ASDA standards of practice: Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Sleep. 1994;1994(17):378-392.*
- *Fırat H. Polisomnografi. Türkiye Klin Uykuda Solunum Bozukluklarında Güncel Gelişmeler Özel Sayısı. 2017;10(1):14-22.*
- *Holland J, Dement W, Raynal D. Polysomnography A response to a need Improv Commun Present 14th Annu Meet Assoc Psychophysiological Study Sleep Jackson Hole, WY Assoc Psychophysiological Study Sleep. 1974;121.*
- *Hosselet J, Norman R, Ayappa I, Rapoport D. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1461-1467.*
- *Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504.*
- *Kenan S. Polysomnographic technique: An overview. In: Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical aspects. 2nd ed. Chokroverty S (ed). Boston: Butterworth-Heinemann, 1999;151-169.*
- *Kushida C, Chediak A, Berry R, et al. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2008;4:157-171.*
- *Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep (Rochester). 2005;28(4):499-521.*
- *Legendre R, Pieron H. LE probleme des facteurs du sommeil: Resultats d'injections vascularies et intracerebrales de liquides insomniques. C R Soc Biol. 1910;68:1077-1079.*
- *Littner MR. Polysomnography and cardiorespiratory monitoring. In: Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Treatment. Culebras A, Ivanenko A, Kushida CA (eds). Informa Healthcare USA, 2007;35-60.*
- *Masa JF, Corral J, Martín MJ, et al. Assessment of thoracoabdominal bands to detect respiratory effort-related arousal. Eur Respir J. 2003;22(4):661-667.*
- *Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968.*
- *Restrepo R, Hirst K, Wittnebel L, Wettstein R. AARC Clinical Practice Guideline: Transcutaneous Monitoring of Carbon Dioxide and Oxygen. Respir Care. 2012;57(11):1955-1962.*

- *Sleep Technology: Technical Guidline. Summary of AASM Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea - Updated July 2012. Am Assoc Sleep Technol [Internet]. Available from: www.aastweb.org (son erişim: Eylül 2021).*
- *Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2018;14(7):1209-1230.*
- *Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. Chest. 2006;130(3):815-821.*
- *Tunçay E, Güngör G. Respiratory Monitoring in Intensive Care Unit; New Concepts and Highlights. Güncel Göğüs Hast Serisi. 2018;6(1):31-51.*
- *Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi (TTDEKS). Uyku Apne Hastalarının PAP Tedavisi hakkında Merak Ettikleri, Türk Toraks Derneği Uyku Bozuklukları Çalışma Grubu, 2017.*
- *Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. PAP Tedavisi, Türk Toraks Dergisi. 2012;13(13, Supplement 1):44-49.*

KISIM 9

UYKU TIBBINA DAİR EK NOTLAR

Bölüm 49. Uyku ve Kognisyon 444

Bölüm 50. Uyku ve Bağışıklık sistemi 451

Bölüm 51. Uyku ve Genetik 465

Bölüm 52. Adli tıp ve uyku bozuklukları 473

Bölüm 53. Uyku tıbbının geleceği 482

BÖLÜM 49
Uyku Tıbbına Dair Ek Notlar

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0049

Uyku ve Kognisyon

Prof. Dr. Deniz Tuncel Berktaş

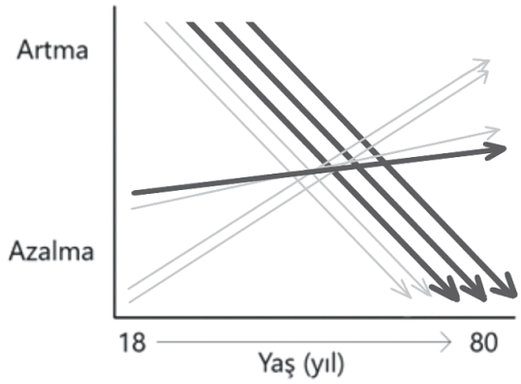
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Uyku beynin bir fonksiyonu olup, fizyolojik sağlık ve kognitif performans için hayati öneme sahiptir. Uykunun fonksiyonları ilgili çeşitli teoriler vardır ancak bunların hiçbiri uykunun tam biyolojik fonksiyonlarını açıklamak için yeterli değildir. Uykunun nörometabolik, somatik (doku ve bağışıklık ve endokrin sistemlerin restorasyonu), onarıcı, boşaltım ve kognitif düzeyde işlevleri olduğu kabul edilmektedir (Schneider, 2020).

Deneysel veriler, uykunun beyin plastisitesi ve öğrenme üzerindeki etkisini, öğrenmeye bağlı sinaps oluşumunu ve korunmasını teşvik ederek rol oynadığını göstermektedir. İnsanların yeterince uyumadıklarında daha az öğrendiklerinin keşfedilmesinden sonra, uykunun kognitif işlev ve hafıza üzerinde bir etkisi olduğu fikri daha çok önem kazanmıştır. Yenidoğanlar uykuda daha fazla zaman harcarlar ve özellikle daha yüksek oranda hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusuna sahiptirler. Bazı araştırmacılar, rüya sırasında meydana gelen duysal girdinin yanı sıra motor korteks aktivitesinin beyin gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanmaktadır. REM olmayan (non-REM, NREM) uykusu da doygun öğrenme devrelerini temel seviyelere geri döndürerek öğrenmeyi etkileyebilmektedir (Scullin ve ark., 2015).

Yaşla birlikte; uyku kalitesi ve süresi, uyku mimarisinde ve sirkadiyen ritimde değişiklikler olmaktadır. Toplam uyku süresi, hayatın ortasından başlayarak on yılda ortalama yaklaşık 30 dakika azalmaktadır. Artan daha kötü uyku kalitesine ilişkin öznel veriler, hücresel ve diğer yaşlanma göstergeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, uyku kalitesini ve süresini etkileyebilecek uyku bozukluklarının prevalansında da yaşa bağlı bir artış vardır. Uyku mimarisi, genellikle yaşlandıkça daha yüzeysel ve parçalı hale gelmektedir. Gece boyunca daha fazla uyanıklık reaksiyonu ve uyanıklık olduğu gibi, uyanıklık reaksiyonlarına bağlı olarak artan sayıda uyku evre geçişi vardır. Yine yaşla birlikte REM ve yavaş dalga uyku yüzdesi azalmaktadır. Sirkadiyen ritimler de yaşa bağlı zayıflama, daha fazla uyumsuz hale gelme ve genliği azalma eğilimindedir. Suprakiazmatik çekirdeğin bozulmasının, fonksiyon bozukluğuna yol açtığı varsayılmaktadır. Bu değişiklikler daha parçalanmış uykuya, uyku etkinliğinin azalmasına ve gündüz uykululuğunun artmasına neden olabilmektedir. REM uykusunda harcanan zaman azalırken, uykunun daha yüzeysel evrelerinde harcanan zaman artrmaktadır. Yavaş dalga uykusu ise (derin uyku olarak da adlandırılır), erken ve orta yetişkinlik döneminde başlayan ve yedinci on yılda kararlı hale gelen, yaşamın on yılı başına kabaca %2'lik doğrusal ve kademeli bir düşüş sergilemektedir (Şekil 1) (Dzierzewski ve ark., 2018).

Yaşa bağlı kognitif değişiklikler, gelişimsel olgunlaşmanın sonucudur. Artan yaşla birlikte; reaksiyon süresi, duysal işleme, dikkat, hafıza, muhakeme ve yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlarda gerileme mevcuttur. Kognitif işlevsellikteki gelişimsel değişiklikler hakkında çok şey bilinirken, uykunun ileri yaştaki kognitif işlevlerle ilişkisi hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Uyku, gelişimsel olgunlaşmanın bir sonucu olarak yaşa bağlı tutarlı değişiklikler göstermiştir. İlginç bir şekilde, bu gelişimsel değişikliklerin çoğu, kognitif işlevlerde gözlemlenen yaşa bağlı değişikliklerle paraleldir (Pace-Schott ve ark., 2011; Scarpelli ve ark., 2019; Li ve ark., 2018).



Şekil 1. Hem kognitif işlevlerde hem de uykuda yaşla birlikte görülen normal değişiklikler (Düz oklar genel kognitif değişiklikleri, kesikli oklar ise genel uyku değişikliklerini temsil eder; Joseph M. Dzierzewski'den uyarlanmıştır, Sleep Medicine Clinics, 2018).

ÇOCUKLARDA UYKU YAPISININ GELİŞİMİ

Uyku, yaşamın ilk döneminde yenidoğanın ana aktivitesini oluşturmaktadır. Doğumdan sonraki ilk saatlerden itibaren, yenidoğanlarda uyku, belirgin davranışsal ve kortikal aktivite yapıları olan iki farklı durum göstermektedir. İlki; hızlı göz hareketleri, karışık hızlı, düşük genlikli teta ve alfa aktivitesinin oldukça kararlı bir elektroensefalografik (EEG) arka planı ile nitelenen REM uykusunun önceki halini temsil eden aktif uykudur (AU). Buna, esas olarak senkronize oksipital delta aktivitesi ve yüz ve kafa hareketleriyle ilişkili düzensiz kalp hızı ve solunum hareketleri eşlik etmektedir. İkincisi ise; NREM uykusunun önceki halini temsil eden sessiz uykudur (SU). Bu uyku dönemine, düzenli bir kardiyorespiratuar yapı ve az miktarda vücut hareketi ile ilişkili, yüksek amplitüdlü, karışık frekanslı EEG ve trase alternan EEG aktivitesi eşlik etmektedir.

Yaşamın ilk haftalarında, uyku kontrol süreçlerinin kararlılığına işaret eden, giderek kaybolan belirsiz uyku (BU) adı verilen dönemde, AU ve SU belirtileri aynı anda ortaya çıkabilmektedir. Yenidoğanlarda uyku dönemi aktif uyku ile başlarken, NREM uykusu ile uyku döngüsüne giriş 3-6 ayda başlamaktadır. Yaşamın ilk ayları beyin gelişimi için kritik bir dönemi temsil etmektedir. Kortikal alanların olgunlaşma yolu, önce birincil duyusal-motor korteksin geliştiğini görülmektedir ve daha sonra, daha karmaşık çağrışımsal (assosiasyon) işlevlerle bağlantılı alanları içeren, yavaş yavaş öne ve yana doğru kayma göstermektedir. Santral sinir sisteminin olgunlaşması, sırasıyla SU ve AU kararlılığı ve sırasıyla olgun NREM ve REM uykusunu nitelendiren özelliklerin kademeli gelişimi ile paralel olduğu bilinmektedir.

Uyku olgunlaşmasının ilk işareti, SU/NREM uykusu sırasında iki aylıkken ortaya çıkan ilk uyku iğciklerinin ortaya çıkmasıdır. Uyku iğciklerinin oluşumu, ilk yaşın ikinci yarısında zirveye ulaşırlar ve daha sonra azalırlar. Uyku iğcikleri, talamo-kortikal sistem içinde üretilen sigma frekans bandı (11-16 Hz) içindeki fazik olay–

lardır. İğcik yoğunluğundaki artışın, talamo-kortikal devre içinde meydana gelen bu süre boyunca fonksiyonel değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir. İğcik aktivitesi, uzun süreli hafıza konsolidasyonu ve kognitif yeteneklerle ilgilidir. Buna göre, iğciklerin gelişimsel evrimi, talamo-kortikal ağın yanı sıra işleyişiyle ilgili kognitif işlevlerin olgunlaşmasının bir göstergesi olabileceği kabul edilmektedir.

Yaklaşık altı ayda, muhtemelen kortikal düzeyde oluşturulan yüksek genlikli ve düşük frekanslı (<1 Hz) K kompleksleri gibi fazik olaylar da NREM uyku EEG'sinde görünmeye başlamaktadır. Ayrıca, bebeklik, çocukluk ve ergenlik döneminde uyku EEG'sinin nicel analizleri, SU/NREM uykusu sırasında kortikal aktivitenin, kortikal olgunlaşma süreçlerini yansıtan önemli değişikliklere uğradığını göstermektedir. Bebeklik döneminden ve çocukluktan ergenliğe kadar olan dönemdeki sessiz/NREM uyku aktivitesindeki büyük değişiklikler, daha önceki değişikliklerin teta aktivitesi tarafından yansıtıldığı düşük frekans bantlarını içermektedir ve sonraki değişiklikler ise esas olarak yavaş dalga aktivitesini (YDA) içermektedir. Bu modifikasyonlar, teta/YDA prevalansının arkadan öne yayılması olarak özetlenebilir ve bu, aynı anda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel kortikal olgunlaşma yoluyla da paraleldir.

Doğumdaki aktif/REM uykusu, yenidoğanda uykunun başlangıç evresini ve uykunun %50'sini temsil etmektedir. Bu yüzde, yaklaşık beş yaşında %20-30 düzeyine düşmektedir. Bu değişiklik modeli, bebeklik döneminde REM uykusunun oynadığı hala tanımlanmamış özel bir role işaret etmektedir. Gelişimsel dönemde aktif/REM uykusunun, sistemin çevreden dış duyusal uyarılar almadığı sinaptik çoğalma döneminde yoğun kortikal plastisite sürecine rehberlik eden sabit aktivasyon girdileri sağladığı öne sürülmektedir.

REM uykusu sırasında kortikal aktivitedeki değişiklikler delta/teta salınımlarını da içermektedir. İkinci yılda zirveye ulaşan EEG gücündeki ilk artışı, ardından ergenliğe kadar devam eden kademeli bir azalma izlemektedir. Hızlı delta/yavaş teta frekansı içinde salınım olaylarının patlamalarının yaşamın ikinci yılında REM uykusu sırasında meydana geldiği ve daha sonra yaşla birlikte azaldığı ve yaklaşık beş yılda yetişkin düzeyine ulaştığı bildirilmektedir.

Uyku sırasında kortikal salınımlardaki bu değişikliklerin sıklığı ve bölgesel özgüllüğü ve bunlara eşlik eden fonksiyonel bağlantıdaki değişiklikler göz önüne alındığında, bazı yazarlar kortikal ritimlerdeki bu değişikliklerin bilişsel gelişimde kilit bir rol oynadığını ve uykunun aracılık ederek ve yönlendirerek anahtar bir rol oynadığını öne sürmektedirler. Kritik dönemlerdeki kortikal plastisite süreçleri, motor-duysaldan öz-farkındalık, semantik bellek, yanıt inhibisyonu ve öz-düzenleme stratejileri gibi daha karmaşık kognitif ve sosyo-duygusal işlevlere kadar yeni yeteneklerin kazanılmasını teşvik etmektedir (Scarpelli ve ark., 2019).

GENÇ YETİŞKİNLERDE UYKU YAPISININ GELİŞİMİ

Geç ergenlik döneminde, farklı beyin bölgeleri olgunlaşma sürecini tamamlarken, daha yüksek dereceli assosiyasyon alanları gelişimlerini en son olarak tamamlamaktadır. En uzun olgunlaşma sürecine ihtiyaç duyan alanlar, ergenliğin sonuna kadar gelişmeye devam eden temporal korteks ve dorsolateral prefrontal korteksin parçalarıdır. Aslında olgunlaşma, en basit duysal motordan başlayarak, uzamsal yönelim, dil ve konuşma yeteneklerinin gelişiminden geçen ve ergenlik döneminde yürütücü işlevlerin gelişimi ile biten giderek daha karmaşık kognitif işlevlerin kademeli olarak edinilmesinden oluşmaktadır.

Kortikal olgunlaşma, yetişkinlerin tüm tipik EEG belirtilerini gösteren uyku özelliklerinin kararlılığına yol açmaktadır. Uyku dönemleri esas olarak gece saatlerinde meydana gelmektedir ve yaşın bir fonksiyonu olarak yatma vaktinde gecikme olmaktadır. Uyku içi uyanmaların sayısı ve süresi azaldıkça uyku daha sürekli hale gelmektedir. Uyku başlangıcı, NREM uykusuna girilerek gerçekleşir ve uyku döngülerini tanımlayan NREM-REM uyku değişimi tüm gece dönemini kapsamaktadır. Çocukluktan ergenliğe geçiş, REM uykusu miktarında ılımlı ama önemli bir artış ve yavaş dalga uykusu (YDU) yüzdesinde bir azalma ile ilişkili görülmektedir. Ergenlik döneminde, erken bebeklik dönemindeki ilk büyümeyi takiben gri maddedeki azalmanın, uyku sırasında, kortikal salınım gücü ve amplitüdünde belirgin bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

NREM uykusu sırasında tutarlı YDA-maksimal kayması ile yansıtılan kortikal olgunlaşmadaki arkadan öne yayılım, seyrini tamamlar. Gri madde hacminin aksine, beyaz cevher hacmi ergenlik döneminde büyür. Kortikal bağlantıdaki iyileşme, uyku sırasında artan EEG tutarlılığı ile yansıtılır, tüm uyku aşamalarını ve frekans bantlarını kapsar ve bu da yeni ve daha karmaşık kognitif işlevlerin altında yatan kortikal iletişimde genel bir iyileşmeye işaret etmektedir.

Uyku sırasındaki EEG aktivitesi, yapısal ve işlevsel beyin değişiklikleri ve kognitif işlevler arasındaki güçlü ilişki, uyku elektrofizyolojisinin belirli boyut benzeri özelliklerine bakarak yetişkin kognitif işleyişini araştırma olasılığını akla getirmektedir. Örneğin, uyku iğcik aktivitesi, kadınlarda erkeklere göre daha güçlü olan zekâ bölümü (muhakeme ve öğrenme yetenekleri ve görsel-uzaysal çalışma belleği) ile pozitif bir ilişki göstermektedir.

NREM uykusu sırasındaki YDA, uyanıklık sırasında meydana gelen deneyime bağlı plastisiteyi lokal olarak yansıtmaktadır ve bunun uykuya bağlı hafıza konsolidasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Birkaç çalışma, algısal ve görsel-motor öğrenmede, çalışan bellek görevlerinde, bildirimsel bellekte ve genel olarak hipokampal bağımlı öğrenme görevlerinde uykuya bağlı gece kazanımına YDA'nın aracılık ettiğini göstermiştir.

Kısaca, ardışık döngülerde NREM ve REM uykusu arasında tekrarlanan geçişin öğrenmeyi pekiştirdiği öne sürülmektedir. NREM-REM uyku dizileri sırasında, iki tamamlayıcı süreç meydana gelecektir. İlki; YDA yoluyla öğrenmeye bağlı bir şekilde kortikal plastisitenin boyutunun küçültülmesidir. Diğeri ise; iğcikler ve hipokampal dalgalanmalar gibi aktiviteler veya REM uykusu sırasındaki daha yüksek frekanslı aktiviteler sırasında yeniden etkinleştirilmeleri (tekrarlama) yoluyla belirli devreler içinde güçlenen bağlantılardır.

Bu süreçler, öğrenme ile sonuçlanan kortikal iletişimin sinyal-gürültü oranında artışa yol açmaktadır. Ayrıca, REM uykusu, yeni anıların genelleştirilmiş bilgi ve yaratıcılığın altında yatan ortak bir şemada özümsenmesi ve genellenmesi süreçlerinde de rol oynuyor gibi görünmektedir. REM uykusunun bu üst düzey rolü, uyku sırasındaki zihinsel aktivitenin özellikleriyle de bağlantılıdır, bu da genellikle rüyalarla ilişkilendirilen tuhaflığı ve somutluk eksikliğini potansiyel olarak açıklamaktadır (Tarokh ve ark., 2016; Scarpelli ve ark., 2019).

YAŞLILARDA UYKU YAPISININ GELİŞİMİ

Yetişkinlikte ulaşılan uyku özellikleri ve dinamiklerindeki istikrar ve düzen, yaşamın beşinci on yılında bozulma eğilimindedir. Yaşlanmayla ilişkili uyku değişiklikleri, genellikle gelişim sırasında gözlenenlere göre ters yönde hem makro hem de mikroyapısal özellikleri içermektedir. Yaşlı yetişkinlerin yatıp uyanma zamanı erkene kaymakta olup, toplam uyku süresi azalmakta ve uykuda daha sık uyanma veya uyarılmalarla birlikte uyku daha hassas ve parçalı hale gelmektedir.

NREM-REM uyku döngüsü giderek kısalmakta ve gece boyunca döngü sayısı azalmaktadır. Gündüz uykuda geçirilen zaman artmaktadır. Yaşlılarda gündüz uykularının yaklaşık yarısı plansız olmaktadır. Yaşlanma ile ilişkili en kararlı ve belirgin farklılık, derin YDU'nun azalması ve bunun yerine daha yüzeysel NREM evreleri 1-2 ile yer değiştirmesidir. NREM uykusu sırasında nicel EEG değişikliklerine ilişkin bulgular ise, YDA'nın genç yaştan orta yaşa doğru önemli ölçüde azalmasıdır. Yaşlı insanlarda daha belirgin bir YDA bozukluğu ortaya çıkarak, genç yetişkinlere kıyasla ortalama %75-80'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Bu değişiklikler en çok prefrontal bölgelerde belirgindir ve EEG aktivitesi dışındaki özellikleri de etkilemektedir. Gerçekten de, YDA'nın genliği ve yoğunluğu, genç yaştan orta yaşa doğru giderek azalmakta ve ana farklılıklar ilk 1-2 döngüyü etkilemekle birlikte, ileri yaşlarda azalmaya devam etmektedir. Ayrıca, yavaş dalganın eğimi daha sığ hale gelirmektedir, bu da büyük nöron gruplarının nöronal ateşlemeyi senkronize etme yeteneğinde, yani bu tür salınımları üreten mekanizmada bir bozulmaya işaret etmektedir.

İşlevleri ve özellikleri YDA'ya sıkı sıkıya bağlı olan uyku iğcikleri, normal yaşlanma sırasında benzer bir değişiklik paternini takip etmektedir. Orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde 12-15 Hz iğcik aralığında spektral güçte önemli bir azalma bildirilmiştir. Aynı şekilde, normal yaşlanmada uyku iğciklerinin sayısı (yoğunluğu), genliği ve süresi de azalmaktadır, yoğunluk ve genlik en fazla frontal bölgelerde değişirken, parieto-oksipital bölgelerde iğcik sürelerinde önemli farklılıklar bildirilmektedir. YDA'daki değişikliklerden farklı olarak, uyku iğciklerinin bu ölçümlerinin bozulması esas olarak uyku periyodunun son döngülerini etkilemektedir.

Bir yandan çocukluk-ergenlikten erişkinliğe-orta yaşlılığa geçen uyku değişiklikleri yönündeki bu ters çevirme, beyinde meydana gelen yapısal ve işlevsel değişikliklerin tersine çevrilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Uyku-uyanıklık düzenleyici sistemin kademeli olarak bozulması ve gri maddenin yaşa bağlı olarak incelmesi, uyku dengesizliği ve parçalanması ve yaşlılarda bildirilen beyin salınımlarının bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre, bu değişiklikler, uyku kontrol devrelerinin gelişiminin ve yaşamın ilk yıllarında kortikal bölgelerin olgunlaşmasının, uyku sürekliliğine ve beynin uyku sırasında kortikal salınımları ifade etme yeteneğini geliştirdiği gelişim döneminde görülenlere simetrik olarak geliştiği kabul edilebilir.

Öte yandan, bu uyku salınımlarının bellek süreçlerindeki kritik rolü düşünüldüğünde, bozulmalarının normal yaşlanmada gözlenen kognitif ve bellek azalmasıyla bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. Yaşlı erişkinlerde sadece birkaç çalışma REM uykusunda değişiklik bildirmiştir. Gece uykusundaki yüzdesi 60 yaşına kadar azalır. Sadece bir çalışmada, normal yaşlanmada REM uykusunda mikroyapısal değişiklikler bildirilirken, bu uyku evresindeki majör frekans ve bölgeye özgü değişiklikler, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.

Bir çalışmada düşük frekans bantlarında (delta, teta, alfa) EEG aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Bölgesel özgüllüğe bakıldığında, alfa ve beta frekans aralığındaki kortikal aktivitenin esas olarak santro-oksipital alanlarda azaldığı görülürken, teta aktivite gücünün yaşla birlikte frontal bölgelerde arttığı bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmadaki çok düşük örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında (yedi genç ve yedi yaşlı yetişkin), bu bulguların doğrulanması gerekmektedir (Dzierzewski ve ark., 2018; Scarpelli ve ark., 2019).

UYKU VE BELLEK KONSOLİDASYONU

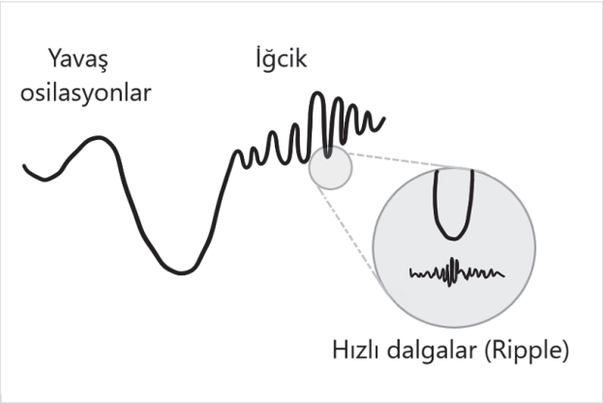
Kognitif performansın gelişmesinde ve sürdürülmesinde uykunun önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Özellikle uyku kalitesi ve sürekliliğinin beyin sağlığını sağladığı kanıtlanmıştır. Sağlıklı uyku alışkanlıkları, hem NREM hem de REM uyku evrelerinin olumlu etkileri göz önüne alındığında, daha iyi kognitif performansı desteklemektedir. NREM uykusu, özellikle YDU, uyanık bir öğrenme periyodu sırasında aktifleşen hipokampal-neokortikal devreleri yeniden aktif hale geçirir. REM uykusu ise, yeni öğrenme materyallerinin ve becerilerinin pekiştirilmesinden sorumludur. Gece boyunca NREM ve REM uykusunun bu birleşik eylemi, bellek birleştirme ve depolamaya izin vermektedir. Ayrıca, beynin kolinerjik aktivitesi, zamanlaması ve REM uykusunun yoğunluğu ile kognitif işlevler arasında bir bağlantı da bulunmuştur (Goerke ve ark., 2017; Dzierzewski ve ark., 2018; Klinzing ve ark., 2019).

Uyku, yeterli beyin işleyişi için temel bir biyolojik durumdur: Bireysel entelektüel yeteneklerle özel bir bağlantı ile genel kognitif performansın sürdürülmesini sağlayarak, sinir sisteminin işlevini, yapısını yeniden düzenleme yeteneği olarak tanımlanan nöral plastisitede çok önemli bir rol oynar. Uykunun, yakın zamanda kodlanmış hatıraları kararlı hale getiren ve geliştiren, onları mevcut ilişkisel ağlarla birleştiren ve içeriklerinden genellemeler çıkaran süreçler gibi hafıza konsolidasyon mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yapılan son çalışmalar, uyku sırasında farklı hafıza türlerinin konsolidasyonunda uyku iğcikleri de dâhil olmak üzere belirli beyin salınımlarının önemini göstermiştir.

İnsanlarda sağlıklı uyku, REM ve NREM uykusunun dönüşümlü periyotlarından oluşmaktadır. Gecenin ilk yarısında YDU baskındır, oysa gece ilerledikçe YDU miktarı azalmakta ve REM uykusu miktarı artmaktadır. Buna karşılık, NREM evre 2 uykusu gece boyunca neredeyse eşit olarak dağıtılmaktadır. Uyku döngüsü boyunca beyin dramatik nörokimyasal değişikliklere uğramaktadır. Uyanıklık sırasında beyin sapı ve bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların yanı sıra serotonerjik rafe nöronları ve noradrenerjik lokus seruleus nöronları en yüksek oranda ateşlenmektedir. NREM uykusu sırasında, uyanıklığa göre hem kolinerjik hem de aminerjik aktivite azalmaktadır. REM uykusu sırasında, aminerjik aktivite engellenirken, kolinerjik nöronlar uyanıklıktaki kadar aktif hale gelmekte ve REM uykusunda asetilkolinin baskın olmasına neden olmaktadır.

Bildirimsel bellek, gerçekleri ve olayları bilinçli olarak hatırlama kapasitesi ile ilgili iken, bildirimsel olmayan bellek davranış yoluyla ifade edilen ve herhangi bir bellek içeriğinin farkındalığını sağlamayan heterojen, bilinçli olmayan öğrenme kapasiteleri ile ilgili bulunmuştur. Bildirimsel olmayan bellek, prosedürel belleği (beceriler ve alışkanlıklar için bellek), hazırlama, koşullandırma ve ilişkisel olmayan öğrenmeyi içermektir. Ayrıca bellek, edinme, birleştirme ve geri getirme gibi çeşitli aşamaları olan bir süreç olarak kabul edilir. Başlangıçta, yeni edinilen bilgiler kararsız durumdadır, müdahaleye ve zayıflamaya karşı savunmasızdır. Konsolidasyonun sonraki aşamasında bilginin kararlı hale geldiği ve dolayısıyla müdahaleye karşı dirençli olduğu düşünülmektedir. Klasik olarak, konsolidasyon sürecinin zamana bağlı bir şekilde geliştiği kabul edilmekteyken, uykuya bağlı mekanizmaların da bellek konsolidasyonunda yer aldığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Goerke ve ark., 2017; Klinzing ve ark., 2019; Paller ve rak., 2021).

Uykunun bellekle ilgilii süreçlere katkısının ayrıntıları hâlâ belirsizliğini koruyor olsa da, NREM uykusu sırasında talamokortikal yavaş salınımların, talamokortikal uyku iğciklerinin ve hipokampal keskin dalgaların (hipokampal nöronların yüksek frekansta senkronize ateşlemeleri; hızlı dalga salınımları [sharp wave ripples, SWR]) yanı sıra REM uykusu sırasında teta salınımlarının ve pontogenikülo-oksipital (PGO) dalgaların bellek konsolidasyonunu desteklediğine dair karşılayan kanıtlar vardır (Şekil 2) (Klinzing ve ark., 2019; Marshall var ark., 2020).



Şekil 2. Sistem konsolidasyonunu sağlayan uyku salınımları (Jens G. Klinzing'den uyarlanmıştır, Nature Neuroscience, 2019).

Uyku ve bellek ilişkisi için ön plana çıkmış iki hipotez mevcut olup, biri aktif sistem konsolidasyonu hipotezi, diğeri ise, sinaptik homeostaz hipotezidir. Aktif sistem konsolidasyonu hipotezine göre, bellek temsilleri sonraki NREM uykusu (tekrar oynatma) sırasında yeniden işlenir. Hipotez, başlangıçta hipokampusa kodlanacak yeni bilgiler gönderir. NREM uykusu sırasında ise, bellek temsillerinin tekrar tekrar etkinleştirildiği ve önceden var olan bilgi ağlarının birleştikleri neokortikal bölgelere aktarıldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, son konsolidasyon modelleri, hem yeni bilgilerin kodlanması hem de konsolidasyonu sırasında medial prefrontal korteksin rolünü vurgulamaktadır. Hipokampal SWR, bu bölgeden kaydedilen yavaş dalga iğcikleriyle zamansal bir korelasyon göstermektedir. NREM uykusu sırasında ortaya çıkan bu şekildeki bir hipokampal-kortikal diyalog, kortekste bulunan anıların dereceli olarak konsolide olmasına katkı sağlayabilir (Marshall ve Born, 2007; Diekelmann ve Born, 2010).

Tononi ve Cirelli tarafından önerilen bir başka hipotez ise, YDU'nun bellek performansını dolaylı olarak etkilediğini varsaymaktadır. Bu "sinaptik homeostaz" hipotezine göre, bilginin kodlanması sırasında güçlenen sinapsların boyutları YDU sırasında küçültülmekte, böylece zayıf bağlantılar seçici olarak elimine edilmektedir. Ancak her iki hipotez de birbirini dışlamamaktadır. Farklı neokortikal bölgelerde kodlanmış farklı duyu yollarından gelen yeni bilgilerin hipokampus yoluyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Sonraki NREM uykusu sırasında, neokortikal ağlardan kaynaklanan yavaş salınımların (<1 Hz) tekrarlamasını sağlamak için hipokampal keskin dalgaların (SWR) (150-300 Hz aktivite patlamaları) sürüklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Hipokampusta ve prefrontal kortekste aktif bir hafızanın yeniden organizasyonu, kalsiyum akışı yoluyla lokal kortikal işleme için uyku iğcikleri tarafından takip edilmektedir. Sonraki YDU sırasında, sinyal-gürültü oranının lokal boyut küçültme ile arttırılması ve böylece hipokampusu gelecekteki kodlama için hazırladığı düşünülmektedir. Bu süreçlerin bildirimsel ve motor beceri belleğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, teta salınımlarının (4-8 Hz), PGO dalgalarının ve REM uykusu sırasındaki yüksek kolinerjik aktivitenin de hafıza konsolidasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür (Tononi ve Cirelli, 2006).

REM uykusunun, algısal becerilerin bellek konsolidasyonunda, algısal bir bileşen içeren daha karmaşık becerilerin konsolidasyonunda ve duygusal bellek konsolidasyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, REM uykusunun bellek konsolidasyon süreçlerine kesin katkısı bugüne kadar belirsizliğini korumaktadır. REM uykusunun beyin sapı, limbik ve prefrontal beyin bölgelerinde, duygusal olarak göze çarpan olaylar ve göze çarpmayan uyaranlar arasında ayrım yapmak ve bunlara uygun şekilde tepki vermek için gerekli olan ertesi gün duygusal beyin duyarlılığını ve özgüllüğünü yeniden ayarlamak için bir gecede sıfırlama işlevi sunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar, duygusal bilginin hangi yönlerinin güçlendirildiği ve hangilerinin REM uykusu yoluyla zayıflatıldığı hala belirsizdir. Duygusal bellek konsolidasyonunda hem REM hem de NREM uykusunun farklı fakat tamamlayıcı işlevlere hizmet ettiğini gösterilmiştir. NREM uykusu sırasında ilk önce duygusal bilgilerin işlenmesi gerektiği düşünülmektedir. İkinci adımda, amigdala ve beyin sapının REM uykusu sırasında bilgiyi pekiştirmek ve/veya duygusal olarak yeniden değerlendirmek için dâhil olduğu düşünülmektedir. bildirimsel veya duygusal hafıza konsolidasyonunda, koku ve işitsel ipuçlarının, korku koşullandırmalarının ve bazı farmakolojik müdahalelerin rolü olduğuna dair çalışmalar vardır (Diekelmann ve ark., 2010; Goerke ve rak., 2017; Baran ve ark., 2018; Klinzing ve ark.,2019).

UYKU BOZUKLUKLARININ KOGNİSYON ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kognitif performansın gelişmesinde ve sürdürülmesinde uykunun önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Özellikle uyku kalitesi ve sürekliliğinin beyin sağlığındaki yeri kanıtlanmış olup, her türlü uyku bozukluğu da çeşitli kognitif alanlarda bozukluklarla kendini gösterecektir.

Uyku Yoksunluğu ve Uykusuzluk

Eksik veya yetersiz uyku, toplam uyku süresinin azalması (azalan miktar), uykunun kısa uyanıklık reaksiyonlarıyla parçalanması (düşük kalite) veya yanlış zamanlama (sirkadiyen yanlış hizalama) nedeniyle olabilmektedir. Herhangi bir nedenden kaynaklanan uyku eksikliği, uyanıklığın azalmasına, performansın düşmesine ve sağlığın tehlikeye girmesine neden olur.

Akut uyku yoksunluğu, genellikle bir veya iki gün süren normal toplam uyku süresinde azalma veya uykusuzluk anlamına gelir. Kronik uyku yetmezliği (aynı zamanda uyku kısıtlaması olarak da adlandırılır), bir kişi rutin olarak optimal işlev için gereken miktardan daha az uyuduğunda ortaya çıkar. Akut ve kronik uyku eksikliğinin, kognitif performans, uyanıklık, davranışsal işlev ve duygusal düzenlemede ölçülebilir değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu etkiler, bireyler arasında değişiklik göstermekle birlikte; yaş, sirkadiyen tercih ve genetik farklılıklar gibi birçok faktöre bağlı olarak da belirlenebilmektedir (Scullin ve ark., 2015; Krause ve ark., 2017).

Akut ve kronik uyku kaybı veya bozulması sürekli olarak dikkat, uyanıklık ve tepki süresinde bozulmaya neden olmaktadır. Uyku kaybı, karmaşık bilişsel veya "yürütücü" işlevleri (örneğin, zaman yönetimi, karar verme, organizasyon, seçici dikkat, yargılama, motivasyon, kendi kendini izleme ve davranışı değiştirme, sonuçları tahmin etme, problem çözme, planlama, çoklu görev, dürtü kontrolü ve duygusal düzenleme) seçici olarak bozmaktadır. Uyku kaybının seçici olarak bu yürütücü işlevlerin bulunduğu prefrontal korteksi (PFK) etkilediğini gösteren fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları bulunmaktadır.

Uykunun artık, göze çarpan bilgileri organize etmek ve seçici olarak saklamak için çok önemli olan aktif bir süreç olduğu bilinmektedir; özellikle öğrenmeden sonra hafızanın yeniden etkinleştirilmesi ve yeniden düzenlenmesi uyku sırasında gerçekleşmektedir. Hem yavaş dalga uykusu hem de REM uykusu, hafıza, özellikle hafıza konsolidasyonu açısından aktif ve önemli roller oynamaktadır. REM uykusu, duygusal hafıza işleme ve motor becerileri pekiştirme için özellikle önemli olabilirken, yavaş dalga uykusu gerçekler ve bilgiler hakkında öğrenmeyi pekiştirmede önemli bir role sahiptir. Bozulmuş uyku, akademik işlevsellikte genel bir düşüşle ilişkilidir. Bu ilişki, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)

gibi uyku bozuklukları varlığında daha belirgin olarak tespit edilmiştir.

PFK ve amigdala (bazen "duygusal beyin" olarak adlandırılır) duygusal tepkilerin üretilmesine ve düzenlenmesine katılmaktadır. Uyku kaybının hem amigdala hem de PFK'deki duygusal düzenlemeyi bozduğu ve bu bölgeler arasındaki bağlantıları bozduğu görülmektedir. Bu, fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile de gösterilmiştir. Uyku kaybı, duygusal tepki düzeyini, hem olumlu hem de olumsuz duyguları düzenleme yeteneğini ve tepkileri doğru bir şekilde değerlendirme yeteneğini etkiler. Uyku kaybı olan bireylerde; huysuzluk, sinirlilik, duygusal değişkenlik, artan olumsuz duygular, depresyon, öfke şikâyetleri, düşük enerji, libido azalması, muhakeme güçlüğü ve diğer psikolojik işlev bozukluğu belirtileri bildirilmektedir. Bu semptomlar genellikle normal uyku geri yüklendiğinde kaybolmaktadır (Krause ve ark., 2017; Taillard ve ark., 2021).

Bilişsel bozulma, toplam uyku yoksunluğunun yanı sıra birkaç gece uyku kısıtlamasının en belirgin etkisidir. Laboratuvar ortamlarında, gece başına yedi saatten az uyumak, davranışsal uyanıklık ve ihtiyatlı dikkatte birikmiş eksikliklere neden olabilmektedir. Uykusuz kalan bireylerin, özellikle görevler monoton ve düşük bilişsel taleplerle ilişkili olduğunda, uyaranlara yanıt vermeleri daha uzun sürmektedir. Sürekli dikkat gerektiren görevler, birkaç saatlik uyku kaybıyla bile bozulabilmektedir. Tek bir gece uykusuz kaldıktan sonra bile, mantıksal akıl yürütme ve karmaşık cümleleri ayrıştırma, karmaşık çıkarma görevleri ve esnek bir düşünme stili ve aynı anda çok sayıda hedefe odaklanma yeteneği gibi daha yüksek bilişsel işlevlere dayanan görevler önemli ölçüde etkilenmektedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme, frontoparietal dikkat ağındaki (prefrontal korteks ve intraparietal sulkus) ve dikkat çekme ağındaki (insula ve mediyal frontal korteks) beyin aktivasyonuna karşılık gelen bir azalma olduğunu göstermiştir. Diğer veriler, çalışan bellek gibi yürütme işlevinin belirli yönlerinin, uyku kaybına karşı daha az savunmasız olabileceğini düşündürmektedir. Uyku kaybının neden olduğu dikkat eksikliği, laboratuvarda özgül nicel testler kullanılarak incelenebilmektedir. Bunlardan en geçerli olanı, altı ile on dakikalık bir süre boyunca rastgele 2-10 saniyelik uyarım aralıklarında meydana gelen görsel uyaranlara tepki sürelerini kaydeden psikomotor uyanıklık testidir (PUT). Uyku yoksunluğu, yanıt sürelerinde genel bir yavaşlamaya, ihmal hatalarının sayısında artışa ve görevlendirme hatalarının sayısında daha ılımlı bir artışa neden olmaktadır. Bu etkiler, serebral korteks ve talamusun dağıtılmış alanlarındaki nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkilidir ve görev süresi arttıkça artabilir (Scullin ve ark., 2015; Krause ve ark., 2017).

Bilişsel bozulmanın kapsamı, uyku kısıtlama döneminden önce elde edilen gece uykusu miktarının bir fonksiyonu olarak değişmektedir ve daha önceki uykunun koruyucu etkisi bulunmaktadır. Kronik uyku kısıtlaması muhtemelen uzun vadeli nöral değişiklikleri tetikler ve bu nedenle de tek bir iyileşme gecesi tüm nörobiyolojik fonksiyonların iyileşmesi için yeterli olmayabilir.

Akut uyku yoksunluğunun etkileri hücresel düzeyde de görülebilir. Giderek artan bir şekilde, veriler, uyku yoksunluğu ve uyku kısıtlamasından sonra görülen bilişsel bozulmanın yalnızca uykululuktan değil, aynı zamanda kortikal ve çok uzun süre uyanık kalan diğer devrelerde ilerleyici hücresel işlev bozukluğundan kaynaklandığını, gerçek bir nöronal "yorgunluk" biçimi olduğunu göstermektedir. Kronik uyku yoksunluğu ise; nörobilişsel işlev ve uyanıklık üzerindeki ölçülebilir etkilere ek olarak, gözlemsel çalışmalarda çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Potansiyel sonuçlar arasında düşük performans, artan kaza ve ölüm riski ve hem psikolojik hem de fiziksel sağlık üzerindeki zararlı etkiler sayılabilir (Krause ve ark., 2017; Bishir ve ark., 2020).

Gündüz işlev bozukluğu, uykusuzluk tanı kriterlerinin bir parçasıdır; bununla birlikte, uykusuzluk ve gündüz kognitif bozukluklar arasındaki ilişkinin kesin doğası tam olarak anlaşılamamıştır. Uykusuzluk şikâyeti olan hastalarda yapılan çalışmalarda, bilişsel bulguların yorumlanmasıyla ilgili bir takım zorluklar vardır. Çalışmanın metodolojisi, uykusuzluk grubunun tanımı ve bilişsel işlevi değerlendirmek için kullanılan çeşitli nörodavranışsal görevler bunlardan bazılarıdır. Değişken sonuçlar çıkmakla birlikte, literatürdeki çalışmalar, öncelikle dikkat, hafıza ve yürütme işlevi gibi bilişsel alanlara ve daha az oranda konsantrasyona odaklanmıştır. Dikkat, uykusuzlukla ilgili olarak en çok çalışılan nörodavranış alanıdır. Bununla birlikte, kullanılan çeşitli dikkat görevleri (yani, odaklanmış, sürdürülen veya kayma) nedeniyle bulguları anlamak zordur. Bazı çalışmalar uykusuzluk hastalarının dikkati sürdürme görevlerinde daha az doğru ve daha yavaş olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar bu ilişkiyi göstermemiştir. Değişen dikkat, sunulan uyarana dayalı uyarlamalar gerektiren tepkiler nedeniyle daha yüksek derecede bilişsel katılım gerektirir. Uykusuzluğun, dikkat kaymasında daha fazla olumsuz sonuca neden olduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte, dikkat üzerindeki rolünün daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır. Uykusuzluk ve bellek ile ilgili çalışmalarda, sıklıkla çalışan bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalar bulunmuştur. Ayrıca, uykusuzluk yaşayan bireylerde, yüksek bilişsel yüke sahip dikkat gerektiren görevlerde, işlemsel ve epizodik bellekte de etkilenmeler gösterilmiştir. Konsantre olma güçlüğü (veya "açık düşünememe"), uykusuzluk çeken bireyler tarafından bildirilen en yaygın gündüz şikâyetlerinden biridir. Konsantre olamama, sürekli dikkat veya kayan dikkat ile ilgili sorunları da gösterebilir (Krause ve ark., 2017; Dzierzewski ve ark., 2018; Brownlow ve ark., 2020).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu, kognitif bozulma için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Yakın zamanda yayınlanan sistemik incelemeler ve meta-analizler, OUAS ile kognitif işlev bozukluğu gelişimi arasındaki güçlü ilişkileri pekiştirmektedir. Dört milyon 288 bin 419 hastayla yapılan çalışmaları içeren bir meta-analizde, OUAS'lı hastaların kognitif işlev bozukluğu geliştirme olasılığının %26 daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Altı kohort çalışmasından 19 bin 946 hastanın bir başka meta-analizinde ise, OUAS'ın kognitif işlev bozukluğu geliştirmek için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Legault ve ark., 2021; Patel ve ark., 2021; Weihs ve ark., 2021).

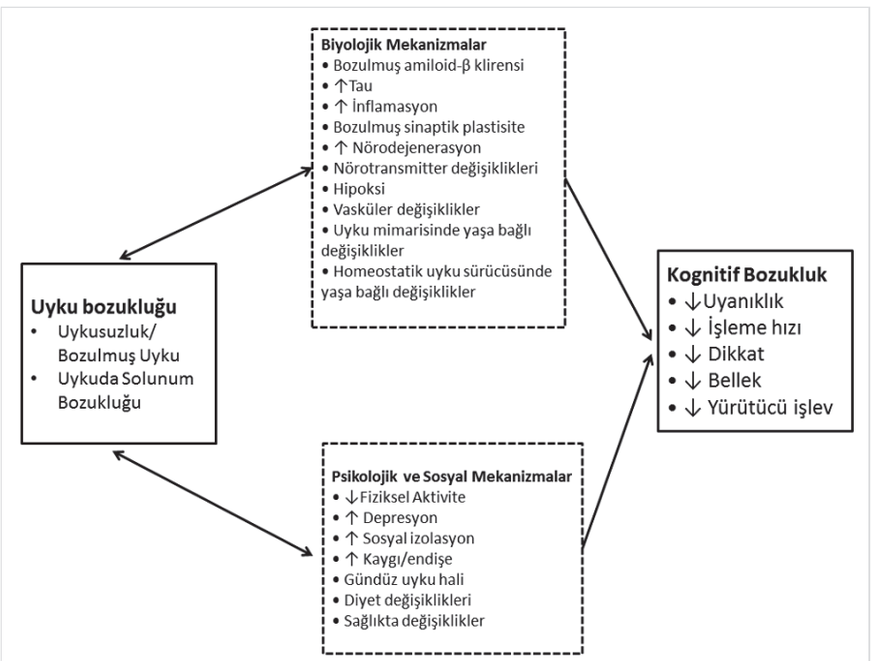
Yürütücü işlev, dikkat, sözel/görsel bellek, görsel-uzaysal/yapısal yetenek ve bilgi işleme, OUAS'da tipik olarak etkilenen bilişsel alanlardır ve hipokseminin şiddeti ile ilişkili görünmektedir. Şiddetli OUAS, beyinde artan beta-amiloid düzeylerine ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) potansiyel olarak geri dönüşümlü değişikliklere katkıda bulunuyor gibi görünmektedir (Alfini ve ark., 2021).

Kognitif işlev bozukluğu, OUAS tedavisi için sürekli pozitif hava yolu basıncına (continuous positive airway pressure, CPAP) uyumu bozabilmektedir. OUAS tedavisinin hasarın bir kısmını hafiflettiği ve bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. OUAS ile ilişkili hipoksi ve uyku parçalanmasını ayrı ayrı değerlendiren büyük, tercihen uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, çoğu nörodejeneratif bozukluk için geçerli bir tedavi bulunmamakla birlikte, OUAS, başlangıçlarını geciktirmek için umut verici bir hedef olduğunu göstermektedir (Seda ve ark., 2021; Weihs ve ark., 2021).

Kognitif Bozukluklarla Seyreden Nörodejeneratif Hastalıklarda Uyku Özellikleri

Nörodejeneratif demansı olan hastalar, aynı yaştaki kontrollere göre daha fazla parçalanmış uyku sergilemektedirler. Demans ve uyku arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Kötü uyku demansın patofizyolojik sürecinin bir parçası olabilir, ancak aynı zamanda kognitif gerileme ve demans için bir risk faktörüdür (Ikilikyan ve ark., 2020; Benjamin, 2020).

Gözlemsel çalışmalar, toplam uyku süresindeki öznel azalmalar (kısa uyku süresi <7 saat), artan gece uyanıklığı, azalan uyku etkinliği, kötü öznel uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun, kognitif gerileme ve/veya artan demans riski ile ilişkisini göstermiştir. Uyku, beta-amiloid düzenlemesinde kritik bir rol oynamaktadır, Alzheimer hastalığında (AH) yer alan patolojik süreç ve uyku bozuklukları, kognitif bozulmanın başlangıcından önce bile amiloid patolojisi ile bağlantılıdır. Nöronların hücresel aktivitesinden kaynaklanan atık ürünler, hücre içi temizleme mekanizmaları tarafından kısmen aynı hücreler içinde elimine edilir; nöronların içinde elimine edilmeyen maddeler, hücre dışı matriste dışarı atılır ve santral sinir sistemindeki (SSS) hücre dışı atık maddelerin uzaklaştırılması için ana araç olan glimfatik sistem aracılığıyla elimine edilmektedir. Bu sistem özellikle uykunun yavaş dalga uyku evresinde aktiftir. Uykudaki gerek yaşa bağlı değişiklikler ve uyku bozuklukları, gerekse nörodejeneratif sürecin uyku merkezlerindeki olumsuz etkileri sonucunda, beyinde tau ve beta amiloid proteinlerinin birikmesi hızlanmaktadır (Şekil 3) (Dzierzewski ve ark., 2018; Cordi ve ark., 2021).



Şekil 3. Uyku bozuklukları ile kognitif bozukluklar arsındaki ilişki (Joseph M. Dzierzewski'den uyarlanmıştır, Sleep Medicine Clinics, 2018).

Uyku kalitesindeki değişiklikler ve bunların zamanlaması da altta yatan demans etiyolojisine göre değişmektedir. Örneğin, alfa-sinükleinopatiler (örneğin, Parkinson hastalığı [PH], Lewy cisimcikli demans [LCD]), hastalığın erken safhalarında (klinik öncesi bile olsa) ortaya çıkma eğiliminde olan ve hastalık boyunca istikrarlı kalan gece uyku bozuklukları ile birliktedir. Buna karşılık, Alzheimer hastalığında uyku bozuklukları genellikle hastalığın sonraki aşamalarında daha belirgindir (Benjamin, 2020; Ikilikyan ve ark., 2020).

Sağlıklı yaşlı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, demans hastalarında uyku mimarisinde muhtemelen altta yatan nörodejeneratif sürecin sonucu olan daha ciddi değişiklikler olmaktadır. AH'li hastalar daha fazla ve daha uzun uyanırlar, NREM evre 1 (N1) uykuda artışlar ve yavaş dalga uykusunda (NREM evre 3, N3) düşüşler gösterilmiştir. AH ve PH'li hastalar, sağlıklı yaşlı yetişkinlerle karşılaştırıldığında, azalmış REM uykusu ve REM epizodlarına sahiptirler. Özgül demans tipleri ile ilişkili ek elektrofizyolojik değişiklikler de tanımlanmıştır. Örneğin, AH'li hastalarda K komplekslerinin sıklığında ve genliğinde bir azalma, alfa-sinükleinopatili hastalarda ise atonisiz REM uykusunun prevalansında bir artış tanımlanmıştır (Benjamin, 2020; Ikilikyan ve ark., 2020).

Sağlıklı yaşlı yetişkinlere kıyasla demanslı hastalarda sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları daha belirgin ve daha fazla engelleyici olmaktadır. Demanslı hastalar, aktivite ritimlerinde ve çekirdek vücut sıcaklığında artan faz gecikmesinin yanı sıra azalmış ritim genliği sergilemektedirler. Sonuç olarak, AH'li hastaların geceleri gündüze göre daha fazla aktiviteye sahip olmaları çok yaygındır. Ek olarak, davranış bozukluklarının öğleden sonra veya akşam saatlerinde zirve yaptığı gün batımı fenomeni, sirkadiyen ritim anormallikleri ile yakından ilişkilidir. Demanslı hastalarda sirkadiyen ritimlerin bozulması, muhtemelen nörodejeneratif sürecin kendisinden, retinal fotoreseptörlerdeki ve suprakiazmatik çekirdekteki (SKÇ) patolojik değişikliklerden ve çevresel etkilerden kaynaklanan çok faktörlü bir fenomendir. Demanslı hastalarda epifiz bezi tarafından üretilen ve SKÇ tarafından kontrol edilen doğal bir hormon olan melatonin salgılanmasının düzensizliği de kaydedilmiştir. Yaşlı yetişkinlerde olduğu gibi, demanslı hastalar çevresel ritim düzenleyicilere ('zeitgeber'; 24 saatten biraz daha uzun olan sirkadiyen ritmi 24 saatlik güne sürükleyen dışsal uyaranlar) maruz kalma oranını azaltmış veya etkilerinin zayıflamasına neden olmuş olabilir. Sirkadiyen ritimlerdeki değişiklikler (örneğin, azalmış ritim genliği ve sağlamlığı, gecikmiş ritimler, artan dinlenme aktivitesi ritim parçalanması) AH'nin klinik öncesi fazın–

da belirgindir ve yaşlanan yetişkinlerde bilişsel gerileme ve demans için risk faktörleri olabilir. Sirkadiyen sistemin işlevi ile nörodejenerasyon arasındaki ilişki iki yönlüdür; nörodejenerasyon SKÇ işlevini bozabilir veya sirkadiyen saatin işlevsel durumu hastalığın ilerlemesini etkileyebilir. AH'nin klinik öncesi evrelerinde olan hastaların mevcut verileri, sirkadiyen bozulmaların AH patogenezinden önce değilse bile çok erken başladığını göstermiştir (Kim ve Duffy, 2018; Benjamin, 2020; Zitser ve ark., 2020; Paller ve ark., 2021).

KAYNAKLAR

- *Alfini AJ, Tzuang M, Owusu JT, Spira AP. Later-life sleep, cognition, and neuroimaging research: an update for 2020. Curr Opin Behav Sci. 2020;33:72-77.*
- *Baran B, Correll D, Vuper TC, et al. Spared and impaired sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia. Schizophr Res. 2018;199:83-89.*
- *Benjamin SE. Sleep in Patients With Neurologic Disease. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:1016-1033.*
- *Bishir M, Bhat A, Essa MM, et al. Sleep Deprivation and Neurological Disorders. Biomed Res Int. 2020;5764017.*
- *Brownlow JA, Miller KE, Gehrman PR. Insomnia and Cognitive Performance. Sleep Med Clin. 2020;15:71-76.*
- *Cordi MJ, Rasch B. How robust are sleep-mediated memory benefits? Curr Opin Neurobiol. 2021;67:1-7.*
- *Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Nature Reviews Neuroscience. 2010;11:114-126.*
- *Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravyts S. Sleep and Cognition in the Older Adult. Sleep Med Clin. 2018;13:93-106.*
- *Goerke M, Müller NG, Cohrs S. Sleep-dependent memory consolidation and its implications for psychiatry. J Neural Transm. 2017;124(Suppl 1):S163-S178.*
- *Ikilikyan D, Walker MJ. Sleep, cognition, and neurodegenerative diseases. TMR, Life Research. 2020;3:63.*
- *Kim JH, Duffy JF. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Older Adults. Sleep Med Clin. 2018;13:39-50.*
- *Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. Nature Neuroscience. 2019;22:1598-1610.*
- *Krause AJ, Simon EB, Mander BA, et al. The sleep-deprived human brain. Nat Rev Neurosci. 2017;18:404-418.*
- *Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault ME, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors Brain Sci. 2021:11(6):706.*
- *Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.*
- *Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. Trends in Cognitive. Sciences, 2007;11:442-450.*
- *Marshall L, Cross N, Binder S, Dang-Vu TT. Brain Rhythms During Sleep and Memory Consolidation: Neurobiological Insights. Physiology. 2020;35:4-15.*
- *Pace-Schott EF, Spencer RMC. Age-related changes in the cognitive function of sleep. Prog Brain Res. 2011;191:75-89.*
- *Paller KA, Creery JD, Schechtman E. Memory and Sleep: How Sleep Cognition Can Change the Waking Mind for the Better. Annu Rev Psychol. 2021;72:123-150.*
- *Patel A, Chong DJ. Obstructive Sleep Apnea Cognitive Outcomes. Clin Geriatr Med. 2021;37:457-467.*
- *Schneider L. Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:848-870.*
- *Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. Perspect Psychol Sci. 2015;10:97-137.*
- *Seda G, Matwiyoff G, Parrish JS. Effects of Obstructive Sleep Apnea and CPAP on Cognitive Function. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(7):32.*
- *Scarpelli S, Bartolacci C, D'Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. Mental Sleep Activity and Disturbing Dreams in the Lifespan. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:3658.*
- *Taillard J, Gronfier C, Bioulac S, Philip P, Sagaspe P. Sleep in Normal Aging, Homeostatic and Circadian Regulation and Vulnerability to Sleep Deprivation. Brain Sci. 2021;11(8):1003.*
- *Tarokh L, Saletin JM, Carskadon MA. Sleep in adolescence: physiology, cognition and mental health. Neurosci Biobehav Rev. 2016;70:182-188.*
- *Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev. 2006;10:49-62.*
- *Weihs A, Frenzel S, Grabe HJ. The Link Between Obstructive Sleep Apnoea and Neurodegeneration and Cognition. Curr Sleep Medicine Rep. 2021;7:87-96.*
- *Zitser J, Anatürk M, Zsoldos E, et al. Sleep duration over 28 years, cognition, gray matter volume, and white matter microstructure: a prospective cohort study. Sleep. 2020;40:1-7.*

BÖLÜM 50
Uyku Tıbbına Dair Ek Notlar

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0050

Uyku ve Bağışıklık Sistemi

Dr. Duygu Yazıcı[1,2], Prof. Dr. Yüksel Peker[1,3,4,5,6,7]

[1] Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye
[2] İsviçre Alerji ve Astım Araştırmaları Enstitüsü (SIAF), Davos, Graubünden, İsviçre
[3] Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4] Harvard Üniversitesi, Uyku ve Sirkadyen Bozukluklar Bölümü, Boston, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri
[5] Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji, Alerji ve Yoğun Bakım Bölümü, Pittsburgh, Pennsylvania, Amerika Birleşik Devletleri
[6] Göteborg Üniversitesi Sahlgrenska Akademisi, Göteborg, İsveç
[7] Lund Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pulmonoloji ve Alerji Bölümü, Lund, İsveç

GİRİŞ

Uyku-bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin halk arasında ilk yüzyıllardan beri en sık konuşulan konulardan biri olduğu bilinmektedir (Besedovsky ve ark., 2019). Bir enfeksiyon durumunda yorulur, uyku gereksinimi artar ve "iyi bir gece uykusunun en iyi ilaç" olduğu söylenir. Aynı zamanda, uzun süreli uykusuzluklarda vücudun savunma sisteminin zayıfladığı ve nezle, grip ya da başka bir enfeksiyon kapmaya daha yatkın hale geldiği de varsayılmaktadır. Bu ilişkilerle ilgili ilk bilimsel analizler, M.Ö. 350 yılında Aristo'nun "Uyku ve Uykusuzluk Üzerine" adlı kitabında yapıldığı bildirilmiş; uykunun sindirim sırasında mideden çıkan sıcak buharlar tarafından tetiklendiği ve ateşli hastalarda benzer bir uyku tepkisinin gözlemlenebileceği anlatılmıştır (Besedovsky ve ark., 2019).

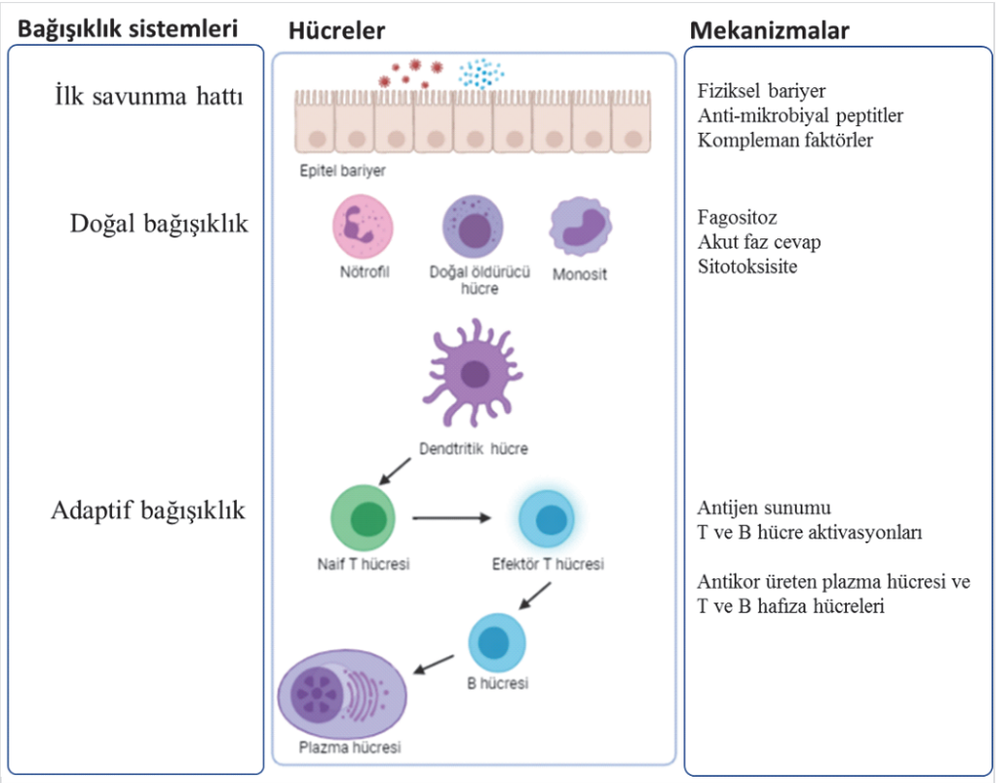
Yirminci yüzyılın başlarında ise araştırmacılar, uyanıklık sırasında artan, uykuyu tetikleyen ve uyku sırasında tekrar temizlenen bir hipnotoksinin olduğunu varsaymışlardır. Bu bağlamda, 1980'lerde keşfedilen ilk hipnotoksinin, bakteri hücre duvarı bileşeni "muramil" peptidi olduğu ortaya çıkmış ve 2000 yıldan daha uzun bir süre önce olduğu gibi, gastrointestinal sistemden türediği varsayılmıştır. Bağışıklık sistemini aktifleştiren ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1beta (IL-1β) gibi uyku düzenleyici sitokinlerin salınmasına neden olan muramil peptit ve diğer mikrobiyal ürünlerin uykunun en derin şekli olan yavaş dalga uykusunun (YDU) homeostatik düzenlemesine katkıda bulundukları da hayvan modelleri ile gösterilmiştir. Her iki sitokinin de bulaşıcı bir hastalığa maruz kalma durumunda YDU yanıtına benzer şekilde aracılık ettiği bildirilmiştir (Majde & Krueger, 2005).

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında yapılan erken çalışmalarda da, köpeklerde tam uyku yoksunluğunun birkaç gün sonra ölüme yol açtığı gösterilmiştir. Daha sonraki kontrollü çalışmalarda da sıçanlarda tam uyku yoksunluğunun 2-3 hafta sonra ölüme neden olduğu gösterilmiştir (Rechtschaffen ve ark., 1983). Aynı şekilde tam uyku yoksunluğu yöntemi uyguladıktan sonra sistemik bir bakteriyel enfeksiyona maruz bırakılan sıçanların bağışıklık sistemlerinde bozulma olduğu rapor edilmiştir (Everson, 1993). Son zamanlarda yapılan diğer deneylerle birlikte, tüm bu gözlemler, uykunun bağışıklık sistemi için yaşamsal bir önemi olduğunu göstermektedir.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Genel anlamda bağışıklık sistemi (immün sistem), vücuda karşı iç ve dış tehditleri tespit edip, ortadan kaldıran bir savunma sistemidir. Bu sistem vücudun her tarafına hücreler yardımıyla ulaşır. Lökositler veya akyuvarlar olarak adlandırılan hücreler, iki ana kategoride sınıflandırılır: 1) Granülositler (doku mast hücrelerine dönüşen nötrofiller, eozinofiller veya bazofiller) gibi özgün olmayan, doğal, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri, doku makrofajlarına dönüşen kan monositleri (ör., deride Langerhans hücreleri, beyinde mikroglia benzeri makrofajlar]), dendritik hücreler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler gibi özgün olmayan lenfositler; 2) Özgün, edinilmiş bağışıklık sistemi hücreleri olarak da adlandırılan kemik iliğinde (B lenfositleri veya B hücreleri) veya timusta (T lenfositleri veya T hücreleri) gelişen ve benzersiz reseptörleri (B hücresi reseptörü, T hücresi reseptör) eksprese eden ve özel bir antijenik peptidi tanıyan hücreler (Abbas ve ark., 2018). Lökositler, birincil (kemik iliği, timus) ve ikincil (lenf düğümleri, dalak, mukoza ile ilişkili lenfatik doku) lenfoid organlarda ortaya çıkar, gelişir ve bu lenfoid organlar ve dokular arasında kan dolaşımı ve lenfatik damarlar yoluyla vücut boyunca trafik oluştururlar. Lökositler birbirleri ve diğer immün olmayan hücreler ile çözünür mediyatörleri (sitokinler, kemokinler, yüzey molekülleri, veziküller, vb) ve hücreden hücreye teması (yüzey moleküllerini içeren) kullanarak iletişim kurarlar. Bu hücrelerin savunma mekanizmaları, humoral (çözünür aracılar) ve hücresel bağışıklık (fagositoz, sitotoksisite) olarak sınıflandırılabilir ve artan özgüllükle çoklu artış düzeylerini içerir (Şekil 1).

Vücudun iç ve dış yüzeylerindeki mukozal ve deri epitelyumu, antimikrobiyal peptitler ve aynı zamanda immün olmayan hücreler tarafından da üretilebilen kompleman faktörleri tarafından korunan fiziksel bariyerlerdir (Şekil 1). Bir patojen bu engelleri kırarak vücudu istila etmeyi başarırsa, dokuda yerleşik makrofajlar veya dendritik hücreler, genlerde kodlanmış doğuştan gelen bağışıklık sensörleri olan patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors, PRR) ile zorluğu tanırlar. PRR'ler, sırasıyla inflamazom veya NF-κB gibi enflamatuar sinyal yollarını aktifleştirerek IL-1, IL-6 ve TNF gibi akut faz sitokinlerinin, antiviral aktiviteye sahip interferonların (IFN), prostaglandinler (PG) gibi vazoaktif mediyatörlerin ve daha fazla lökosit çeken kemokinlerin (kemotaksis) salgılanmasını sağlar. Lokal olarak, bu süreçler klinik enflamasyon belirtileri (kızarıklık, şişme, ısınma, ağrı, işlev bozukluğu) ve fagositozun hızlı doğal bağışıklık mekanizmaları veya patojeni yok eden antimikrobiyal maddelerin salınmasıyla sonuçlanır (ör., reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species, ROS]). Sistemik olarak, bu akut faz tepkisi, ateş ve hastalık davranışı gibi merkezi sinir semptomlarına neden olur.



Şekil 1. Bağışıklık sisteminin ana bileşenleri; bulaşıcı bir mikroorganizmaya karşı gelişecek tipik bir bağışıklık tepkisi (*'biorender.com'* kullanılarak çizilmiştir).

Patojenler bu ilk savunma hattından kaçarsa, T ve B hücrelerinden oluşan edinilmiş bağışıklık sistemi, ikincil lenfatik dokularda başlatılan ancak ortaya çıkması birkaç gün süren özel, özgün yanıtlar sağlayabilir. Aktif hale gelmiş B hücreleri, çözünebilir antijenleri özgün olarak nötralize edebilen veya hücreye bağlı antijenleri eliminasyon için işaretleyebilen antikorlar (immünoglobulinler, Ig) üreten plazma hücrelerine dönüşür. Enfeksiyon tipine bağlı olarak, belirli sitokinler salgılanır ve böylece CD4 T hücresi antikor sınıfının efektör fazda patojeni ortadan kaldırmasından sonra, çoğu aktif antijene özgü B ve T hücreleri ölür, ancak bazıları antijenin yeniden karşılaşması üzerine daha ani ve etkin bir tepkiye izin veren ve bu nedenle immünolojik belleği temsil eden bellek hücreleri olarak kalırlar.

Bağışıklık Sisteminde Nöroimmün Etkileşimlerin Temel Mekanizmaları

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi, çevresel uyaranları algılayabilen, uygun tepkiler üreten ve bu bilgiyi hafızaya aktaran iki süper güçtür. Akut bir zihinsel veya fiziksel stresin tetikleyeceği mekanizmalar öncelikle otonom sinir sistemi tarafından gerçekleşmektedir. Öte yandan, birincil olarak bağışıklık sistemini aktifleştiren bir mikrobiyal tehdit, nörodavranışsal, nöroendokrin ve otonom sinir sistemi yanıtlarını da tetikleyecektir . Bu savunma mekanizmalarını en uygun hale getirmek için merkezi sinir sistemi, ateş, nöroendokrin eksenlerin ve otonom sinir sisteminin aktivasyonu gibi vücut fonksiyonlarında ve davranışında bir dizi ölçülebilir değişiklik ve hareketsizlik, yorgunluk, uyku değişiklikleri, anhedoni, dış uyaranlara duyarlılığın azalması, sosyal geri çekilme, iştahsızlık, adipsi ve artan ağrı duyarlılığı ile karakterize edilen hastalık davranışı üretir.

Disiplinler arası araştırmalarda, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sisteminin, sinir lifleri, çözünür mediyatörler ve beyne/omuriliğe giden lökosit trafiği ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Birincil ve ikincil lenfoid organlar sempatik, peptiderjik ve duysal sinir lifleri tarafından inerve edilmektedir. Eferent sinirlerin çok sayıda nörotransmiteri ve nöropeptidi (katekolaminler veya nöropeptit Y gibi), bağışıklık hücrelerindeki reseptörleri tarafından tanınabilir ve lökositlerin kendileri bu nöronal habercileri sentezleyebilir ve salabilir. Lökositlerin nörotransmiter, nöropeptit ve hormon üretme kapasitesi, aferent sinir lifleri ve kan dolaşımı yoluyla beyne sinyal göndermelerine izin verir. İmmün-beyin sinyal iletiminin diğer aracıları, immün hücreler tarafından üretilen ve periferik sinir sistemi veya merkezi sinir sistemi nöronları, astrositler ve mikroglialar üzerinde etki eden sitokinler ve kemokinler gibi immünopeptitlerdir. İmmün-beyin sinyal iletiminin alternatif yolları, vagal ve diğer nöral aferentlerin yanı sıra serebral endotelyal ve perivasküler hücreleri veya lökositlerin beyne yönlendirilmiş trafiğini aktifleştirebilen immünomediyatörlerdir. Tüm bu yollar, periferik enflamasyona yanıt olarak mikroglial aktivasyonu ve nöroenflamasyonu tetikleyebilir, böylece ateş ve hastalık davranışı dâhil olmak üzere merkezi sinir sistemi yanıtlarını başlatabilir.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ AKTİVASYONUNDA UYKU REAKSİYONU

Ateş ve Hastalık Davranışı

Yukarıda özetlendiği gibi, akut bulaşıcı hastalıklar ateş gibi merkezi sinir sistemi tepkilerine ve yorgunluk, uykululuk, sosyal geri çekilme, olumsuz ruh hali (depresyon, anksiyete), ağrı aşırı duyarlılığı ve iştah azalması dâhil bir dizi yaygın hastalık belirtisine neden olur. Bu değişiklikler merkezi sinir sisteminin kazanılmış tepkileri olarak kabul edilir ve muhtemelen enfeksiyonlardan kurtulmaya yardımcı olur. Örneğin, yorgunluk ve uykululuk daha az aktif bir davranış halini teşvik eder, bu nedenle enerjiyi koruyarak enfeksiyondan kurtulmayı kolaylaştırır. Son 30 yılda, enfeksiyon veya enflamatuar hastalıklara yanıt olarak ateş ve hastalık davranışına, beyne sinyal gönderen sitokinler ve prostaglandinler gibi

enflamatuar mediyatörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (Sato ve ark., 2015).

Fizyolojik Uyku Düzenlemesinde Yer Alan Enflamatuar Mediyatörler

Sitokinler – IL-1 ve TNF

Uykuyu tetikleyen merkezi bir maddenin varlığını öne süren ilk keşif, Japonya'da Ishimori ve Fransa'da Piéron'un iyi dinlenmiş köpeklerde uykunun, uykudan yoksun köpeklerden alınan beyin omurilik sıvısı enjekte edilerek tetiklenebileceğini bildirdiği 1909 yılına dayanmaktadır. Bu ilk bulgular, çeşitli hayvan türlerinde uykuyu nesnel olarak ölçmek için elektroensefalografi (EEG) kayıtlarını kullanan çok sayıda takip çalışmasıyla desteklenmiştir (Borbély & Tobler, 1989). Buna paralel olarak, bilim insanları beyin ve vücut sıvılarında uykuyu uyaran bir madde aramışlardır. Pappenheimer 1975'te nihayet uykudan yoksun hayvanların beyin dokusundan "faktör S" (S, uykuyu uyarmak [stimülasyon] anlamına gelmektedir) adını verdiği bir madde çıkarmıştır (Pappenheimer ve ark., 1975). Daha sonra bu faktör, bakterilerin makrofajlar tarafından fagositozu sırasında üretilen bir muramil peptit olarak tanımlanmıştır (Johannsen ve ark., 1991). O zamanlar, muramil peptitlerin makrofajlar tarafından sitokin üretimini tetiklediği zaten bilinmektedir. Sonraki yıllarda, sitokinlerin (özellikle IL-1 ve TNF) homeostatik hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) olmayan (non-REM, NREM) uyku düzenlemesindeki rolü, hayvanlarda yoğun bir şekilde incelenmiştir. Uykuyu düzenleyici bir madde olarak kabul edilebilmesi için, maddenin uygulanması uyku miktarını arttırmalı, biyolojik eylemi veya üretimi engellemek spontane uykunun azalmasına neden olmalı ve endojen sentezdeki günlük değişimler uyku-uyanıklık davranışına paralel olmalıdır. Sitokinlerin uyku düzenleyici özelliklerini araştırmak için, biyolojik etkilerini önleme amaçlı sitokin antagonistleri (örneğin IL-1 reseptör antagonisti [IL-1ra] veya anti-IL-1 antikoru) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, IL-1 ve TNF sitokinlerinin biyolojik eylemlerinin engellenmesi, uykusuzluktan sonra fizyolojik NREM uyku miktarında veya NREM uyku yoksunluğu hissinde bir azalmaya neden olmuştur. Öte yandan, bu sitokinlerin mevcudiyetinin arttırılması, NREM uyku miktarını ve yoğunluğunu arttırmış ve REM uyku miktarını bastırmıştır (Opp, 2005). Bu bulgular ile hem IL-1 hem de TNF'nin uykunun homeostatik düzenlenmesinde rol oynayan maddeler olduğu tespit edilmiştir (Opp, 2005). Bu bağlamda, artmış NREM ve azalmış REM uykusunun, günün saati, yol ve uygulama dozu gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğunu vurgulamak gerekir. Örneğin, sıçanlarda, IL-1'in NREM uykusunu arttıran etkileri yalnızca küçük bir doz penceresi içinde ortaya çıkar. Daha düşük IL-1 dozları ateşi uyarmadan NREM uykusunu arttırır; daha yüksek IL-1 dozları, ateş artışı eşliğinde NREM uykusunu arttırır ve fragmante ederken REM uykusunu azaltmakta ve hatta daha yüksek dozlar her ikisini de azaltmaktadır.

Diğer Sitokinler

IFN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15 ve IL-18 gibi diğer sitokinlerin de bazı uyku düzenleyici özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Antienflamatuar sitokinler IL-4, IL-10 ve IL-13'ün tavşanlarda NREM uyku miktarını azalttığı bildirilirken (Kubota ve ark., 2000), proenflamatuar etkili sitokinler IFN-gama, IL-2, IL-6, IL-15 ve IL-18 hayvan modellerinde NREM uykusunu teşvik edici etkilere sahiptir. Ancak, bu sitokinler, IL-1 veya TNF'den çok daha az ilgi görmüştür (Opp, 2005). Bu nedenle, fizyolojik uyku düzenlemesindeki rolleri tam anlamıyla bilinmemektedir. Genel olarak, hayvan çalışmaları, çoğu proenflamatuar sitokinin NREM uykusunu uyardığı, antienflamatuar sitokinlerin de NREM uykusunu azalttığını göstermektedir.

Fizyolojik Uyku ve Sitokinler

Önceki çalışmalarda, dolaşımdaki IL-1, TNF ve IL-6 seviyelerinin genellikle uyku sırasında veya sabahın erken saatlerinde zirve yaptığı bulunmuştur (Cermakian ve ark., 2013). Bu tür bulgular, bu sitokinlerin fizyolojik uyku-uyanıklık davranışının düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. Uyku dönemini gece uyanma dönemiyle karşılaştıran çalışmalar, bu tür günlük değişikliklerin ne ölçüde uykuya bağımlı olduğunu veya uykudan bağımsız sirkadiyen bir süreçten kaynaklandığını açıklığa kavuşturmaktadır. Çeşitli kanser türleri, multipl skleroz, romatoid artrit, insan immün yetmezlik virüsü veya hepatitten muzdarip hastalara sitokinlerin (özellikle interferon ve IL-2) uygulanmasıyla öznel uykululuk ve diğer hastalık davranışı belirtilerin artmış olduğu bilinirken, bu hastalarda uykudaki değişiklikler nesnel olarak çalışılmamıştır. Bir çalışmada, sağlıklı katılımcılarda IFN-γ (Späth-Schwalbe ve ark., 2000), bir diğerinde de IL-2 (Tanja Lange ve ark., 2002) uygulaması, ertesi gece polisomnografiden (PSG) elde edilen uyku parametrelerini değiştirmemiştir. Bir başka çalışmada, IL-6 sitokini ile ilgili olarak, sağlıklı katılımcılarda uyku başlangıcından önce subkutan uygulama, toplam NREM uyku miktarında bir değişiklik olmaksızın gecikmiş bir REM uykusuna ve azalmış REM uyku miktarına neden olmuştur (Späth-Schwalbe ve ark., 2000). Bununla birlikte, sağlıklı katılımcılarda intranazal IL-6 uygulaması, YDU'yu gecenin ikinci yarısında arttırmış, ancak NREM uykusu miktarında genel bir değişiklik gözlenmemiştir. Granülosit koloni uyarıcı faktörün uygulanmasını takiben gecenin başında YDU miktarında ve yoğunluğunda bir azalma gözlenmiştir, bu da paralel olarak endojen IL-1 ve TNF antagonistlerinin plazma seviyelerinde bir artışa yol açmıştır (Schuld ve ark., 1999). Bu bulgular, insanlarda uykunun fizyolojik düzenlenmesinde IL-1 ve TNF'nin rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, sağlıklı katılımcılarda yapılan son iki çalışma, YDU'da antienflamatuar ilaçlar olan anakinra (IL-1rα) (Schmidt ve ark., 2015) ve merkezi sinir sistemi TNF üretimini baskılayan bir tetrasiklin olan minosiklin uygulamasının ardından beklenen düşüşten ziyade bir artış olduğunu ortaya koymuştur (Schuld ve ark., 1999). İnsanlarda yapılan bu çalışmaların sonuçları, antienflamatuar yerine proenflamatuar aktivitenin uykuyu arttırdığını gösteren hayvanlarda yapılan çalışmalarla çelişmektedir. Bu tutarsızlıklar, insanlarda uyku düzenleyici etkilerin hayvan modellerinde gözlemlenenlerden farklı olabileceğine işaret etmektedir ve bu alanda daha fazla insan modeli araştırmasının ihtiyacını vurgulamaktadır.

Prostaglandinler ve Uyku

Prostaglandinler omega-6 yağ asidi araşidonik asitten siklooksijenaz (cyclooxygenase, COX) -1 ve COX-2 enzimlerinin ve özgün sentazların hareketleri yoluyla 'de novo' olarak sentezlenen lipit aracılarıdır. Prostaglandinler ateş ve ağrı gibi bazı temel iltihap semptomlarına aracılık eder. Bu semptomların üretimine katılımları, esas olarak COX enzimlerinin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini önleyen steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), örneğin ibuprofen veya asetilsalisilik asitin terapötik etkileri ile gösterilmiştir. Daha yakın zamanlarda, prostaglandin sisteminin enflamasyonun çözülmesinde kritik bir rol oynadığı da gösterilmiştir (Serhan, 2017).

Hayvan Modelleri

Prostaglandinlerin uyku ile olan ilişkisini konu alan ilk çalışmalar, 1980'lerde Hayaishi ve arkadaşlarının kemirgenlerin beyninde bol miktarda bulunan prostanoid olan prostaglandin D2'yi (PGD2) sıçanlarda ve farelerde potansiyel uykuyu uyaran bir madde olarak tanımlaması olmuştur (Simpson N, 2017). Sıçanlarda intraserebroventriküler (özellikle subaraknoid) boşluğa PGD2 infüzyonu yapılmış ve bu NREM uykusunda önemli artışlara neden ol–

muştur (Inoué ve ark., 1984). COX-2 inhibitörleri tarafından prostaglandin üretiminin engellenmesi, hayvan modelinde (Yoshida ve ark., 2003) NREM uykusunda kendiliğinden ve TNF ile tetiklenen artışları azaltarak prostaglandinlerin uyku düzenlenmesindeki rolünü desteklemiştir. Ayrıca, orta derecede uyku eksikliği, sıçanlarda beyin omurilik sıvısı PGD2, E2 ve F2alfa seviyelerinde bir artışa neden olmuştur (Ram ve ark., 1997). Çeşitli prostaglandinlerin bu şekilde yukarı düzenlenmesi, uyku kaybının özgün bir prostaglandinden ziyade tüm fonksiyonel prostaglandinlerin öncüsü olan COX enzimlerinin etkisiyle olabileceğini göstermektedir.

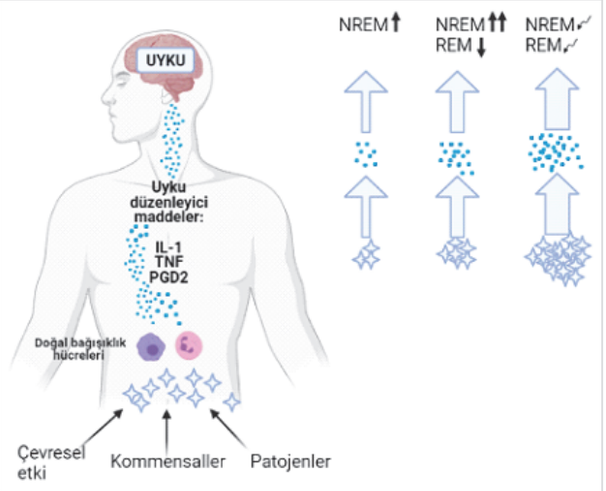
İnsan Modelleri

İnsanlarda prostaglandinler ve uyku ilişkisi hakkında çok bir çalışma yoktur. Bunun bir açıklaması, prostaglandinlerin kısa yarı ömrü ve hızlı metabolizasyonu göz önüne alındığında, kandaki değerlerinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesindeki zorluklar olabilir. Bununla birlikte, öncüler (örneğin sentazlar) veya prostaglandinin metabolik ürünleri, biyolojik olarak daha kalıcıdırlar ve bu nedenle güvenilir bir tahmin sağlarlar. Sağlıklı katılımcılarda, PGH2'den PGD2'ye dönüşümü katalize eden lipokalin tipi PGD sentaz serum konsantrasyonlarının, en yüksek seviyelerinin gece (uyku süresinde) ve en düşük seviyelerinin de öğleden sonra olmak üzere gün boyunca değiştiği bildirilmiştir. Toplam uyku yoksunluğunun PGD2'nin geceleri artışını azalttığı ve gündüz seviyesini de yükselttiği gözlenmiştir (Jordan ve ark., 2004), bu da insan uyku fizyolojisinde PGD2'nin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bir başka çalışmada, 10 günlük uzun süreli deneysel uyku kısıtlaması modeli kullanılmış, sağlıklı katılımcılarda PGD2 ve PGE2 metabolitlerinde yaklaşık %20'lik anlamlı olmayan bir artış bildirilirken (Haack ve ark., 2007), diğer bir çalışmada üç günlük toplam uyku yoksunluğu PGE2'de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında neredeyse %30'luk artış göstermiştir (Haack ve ark., 2009). Birkaç başka çalışmada da, NSAID'ler yoluyla prostaglandin üretiminin engellenmesinin uykuyu etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Gerçekten de, sağlıklı katılımcılarda önerilen günlük doz aralığında akut asetilsalisilik asit uygulaması uyanma sayısında artışa ve uyku etkinliğinde azalmaya yol açmış ve YDU'yu da azaltmıştır (Horne ve ark., 1980). Akut ibuprofen uygulaması, uykuyu bozucu etkisine ek olarak, YDU'nun gecikmesine de yol açmıştır (Murphy ve ark., 1994). Bu bulgular, prostaglandin sisteminin insan uyku fizyolojisine dâhil olduğunu öne sürse de, bu bağlamda kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Ayrıca NSAID'lerin kronik uygulanmasının uyku üzerindeki etkileri de bilinmemektedir. Erişkin nüfusun büyük bir kısmının düzenli olarak NSAID kullandığı göz önüne alındığında, gelecekte NSAID kullanımının uyku fizyolojisi üzerindeki uzun vadeli etkilerinin ele alındığı çalışmalar yapılabilir. Prostaglandin sisteminin daha fazla araştırılması, uyku yetersizliği ile düşük dereceli enflamasyon arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasında kritik öneme sahip olabilir.

Uyku Düzenlenmesinde Etkin Biyobelirteçler

Muramil peptit, uyku düzenleyici maddelerin, özellikle IL-1 ve TNF'nin önemli bir biyobelirteci olarak tanımlanmıştır. Muramil peptitlerinin uyku yoksunluğu sırasında neden arttığı hâlâ bilinmemekle birlikte, ortakçı bağırsak bakterilerinin sistemik salınımlarına katkıda bulunduğu varsayılmıştır. Bu fikir, bağırsak bakterilerini hedef alan antibiyotiklerle tedavi edilen sıçanlarda NREM uykusunun azaldığını ve ortakçıların diyet takviyesinin ardından sıçanlarda ve farelerde değişen uykuyu gösteren hayvan çalışmaları tarafından desteklenmektedir (Miyazaki ve ark., 2014). Dahası, son veriler, bağırsak mikrobiyotasının ve ilgili mikrobiyotadan türetilmiş ürünlerin hayvanlarda ruh hali, biliş, ağrı ve yeme davranışı gibi merkezi sinir sistemi süreçlerinde anahtar rolü olduğunu desteklemektedir. Gıda alımını takiben sistemik mikrobiyotadan türetilen ürünler ve enflamatuar mediyatör düzeylerindeki artışların, yemek sonrası uyku değişikliklerine de benzer şekilde aracılık ettiği tahmin edilmektedir. Mikrobiyotadan türetilen ürünlerin yanı sıra, bağışıklık sistemimizin çok sayıda bulaşıcı bakteri, virüs veya mantarla günlük, asemptomatik karşılaşması sırasında tanınan düşük seviyelerde ürünlerin, sistemik sitokin ve PG seviyelerinde hafif artışları tetikleyebilir.

Toplu olarak, IL-1 ve TNF'nin, özellikle ve PGD2'nin, fizyolojik REM uyku düzenlemesine dâhil olmasa da, hayvanlarda ve potansiyel olarak insanlarda fizyolojik, spontane NREM uykusunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına dair çok sayıda kanıt vardır. Diğer biyobelirteçler daha az ilgi görmüştür ve bu nedenle uyku düzenlemesindeki rolleri daha az anlaşılmıştır. Bulaşıcı bir tehdit sırasında, NREM uyku miktarında veya yoğunluğunda artışlar (yani, artmış YDU) ve REM uyku miktarında düşüşler gözlemlenmiştir. Bir sonraki bölümde özetlendiği gibi, IL-1 ve TNF'nin salınması, bu etkinin anahtar aracıları gibi görünmektedir (Şekil 2). Uykunun düzenlenmesinde bir dizi başka faktörün rol oynadığını ve uykuyu uyarmak veya engellemek için bağışıklık sistemi ile etkileşime girebileceğini belirtmek gerekir. Bunlar arasında, hipotalamopitüiter aks (HPA) ve somatotropik eksenlerin hormonları; asetilkolin, histamin, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmiterler; oreksin gibi nöropeptitler; ayrıca bir nükleozit olan adenosin ve melatonin hormonunu da belirtmekte yarar vardır.



Şekil 2. Bağışıklık aktivasyonuna ve altta yatan mekanizmalara yanıt olarak uyku değişikliklerinin kavramsal modeli (*'biorender.com'®* kullanılarak çizilmiştir) (Besedovsky ve ark., 2019'dan uyarlanmıştır).

Enfeksiyöz veya Enflamatuar Bir Uyarım Sonrası Akut Bağışıklık Aktivasyonuna Uyku Yanıtı

Hem hayvan çalışmalarında, hem de insan çalışmalarında elde edilen veriler, patojenlerin veya bileşenlerinin uykuyu değiştirebildiğini göstermektedir. Akut bulaşıcı zorluklara yanıt olarak geliştirilmiş veya yoğunlaştırılmış uyku gözlemleri, uykunun konakçı savunma mekanizmaları ve/veya konakçı iyileşmesi için yararlı olduğu hipotezine yol açmıştır. Toth ve arkadaşları bu hipotezi desteklemektedir (Toth ve ark., 1993). '*Escherichia coli*' bakterisi ile aşılanan tavşanların, enfeksiyöz yüklemeye yanıt olarak NREM uykusu arttırıldığında morbidite ve mortalitenin azaldığını bildirmişlerdir. Bu bağışıklık destekleyici etkinin olası bir açıklaması, uykunun bağışıklık sistemine enerji paylaşımını kolaylaştırabileceğidir. NREM uyku süresi ve yoğunluğundaki enfeksiyon kaynaklı artışın aksine, hayvan ve insan çalışmaları tekrar tekrar birlikte REM uykusunun baskılandığını göstermiştir. Ancak, insanlarda, uykunun konakçı savunma mekanizmaları üzerindeki yararlı etkisinin

hipotezi, çoğunlukla ya doğal olarak meydana gelen ya da deneysel olarak tetiklenen uyku kaybı bağlamında incelenmiştir.

Enfeksiyöz veya Enflamatuar Hastalıklar ile ilgili Kronik İmmün Aktivasyonda Uyku Yanıtı

Kronik bulaşıcı veya enflamatuar hastalıklarda uyku bozukluklarına dikkat çeken çalışmalar, uyku değişikliklerinin yaygın olduğunu ve kısaltılmış, uzun süreli, kesintili veya yerinden edilmiş uyku dâhil olmak üzere büyük ölçüde değişebileceğini göstermektedir. Uyku tepkisindeki bu tür varyasyonlar muhtemelen hastalıkta yer alan immünopatolojinin tipine, hastalık aktivitesine, semptom ciddiyetine ve hastalık evresine bağlıdır. Bugüne kadar sadece birkaç çalışma, kronik enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıklarda uyku bozukluklarından sorumlu olan patofizyolojik mekanizmaları özgün olarak incelemiştir. Bunun nedeni, bu araştırma alanındaki çeşitli zorluklarla ilgili olabilir: kronik bulaşıcı veya enflamatuar hastalıklar sıklıkla obezite, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, anksiyete ve deprseyon gibi eşlik eden tıbbi durumlarla bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm bu karıştırıcı faktörler, uyku ve bağışıklık sistemi belirteçlerini değiştirmekte ve dolayısıyla uyku-bağışıklık ilişkisinin karmaşıklığını arttırmaktadır. Ayrıca, kronik hastalıklarda immünopatoloji zamanla statik olmayabilir. Hastalık süresine bağlı olarak, semptomlar ve bağışıklık parametreleri arasındaki ilişki, bir hastalığın erken ve geç aşamalarında farklılık gösterebilir. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi ve uyku arasında karşılıklı bir ilişkiyi destekleyen temel araştırmalar ışığında, böyle bir bağlantının kronik bulaşıcı ve enflamatuar hastalıklar bağlamında da var olma olasılığı yüksektir. Bununla birlikte, kronik hastalıklarla (özellikle ağrı) eşlik eden birçok faktörden böyle bir ilişkinin gücünün ve bağımsızlığının belirlenmesi gerekmektedir.

UYKUNUN KONAK SAVUNMASINA ETKİSİ

Uykunun Bağışıklık Sistemine Etkisi

Deneysel uyku manipülasyonunun çeşitli bağışıklık parametreleri üzerindeki etkisini hedefleyen çalışmalarda genellikle kandaki ve çeşitli dokulardaki lökosit ve lökosit alt kümelerinin sayıları, dolaşımdaki sitokin seviyeleri, özgün lökositlerde sitokin üretimi, kandaki antikor konsantrasyonu ve tamamlayıcı faktörler ve ayrıca hücre sitotoksisitesi gibi fonksiyonel özellikler araştırılmıştır. Ana uyku manipülasyonu türü uyku yoksunluğudur ve çalışmalar uykuyu önlemek için kullanılan yöntemlerde büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar tam uyku yoksunluğuna neden olurken diğerleri uykudan kısmen yoksun bırakmışlar, yani uykuyu gece başına birkaç saatle sınırlamışlar veya doğal olarak stresli olan farklı yöntemler kullanarak seçici olarak REM uykusunu bastırmışlardır. Sınırlı sayıda çalışma, uyku yoksunluğuna alternatif yaklaşım da kullanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları, uyku fırsatını (örneğin, gündüz kestirerek) veya yatma süresini uzatmayı (yani gece uyku süresini uzatmayı) kullanmıştır (Faraut ve ark., 2015). Bu metodolojik farklılıklar nedeniyle, çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur ve sonuçlardaki tutarsızlıklar, kısmen bu metodolojik çeşitlilikten kaynaklanmaktadır.

Lökosit ve Lökosit Alt Küme Sayıları ve Dağılımı

Sağlıklı bireyleri içeren uyku çalışmalarında, kandaki çeşitli lökosit alt gruplarının sayısı en sık araştırılan parametreler arasındadır. Birçok lökosit, güçlü bir göç kapasitesi sergiler ve kanı ve lenfatik sistemi seyahat rotaları olarak kullanarak çeşitli dokular ve organlar arasında sürekli olarak yeniden dolaşırlar. Bu göç, lökosit alt kümelerinin kan sayısında akut değişikliklere yol açar ve çok belirgin bir sirkadiyen bileşene sahiptir (Cermakian ve ark., 2013). Bu güçlü sirkadiyen ritmin yanı sıra uyku, kandaki lökosit sayısı üzerinde genel olarak daha zayıf, ancak yine de önemli bir etkiye sahiptir. İnsanlarda yapılan birkaç çalışma, sadece birkaç saat veya birkaç güne kadar toplam uyku yoksunluğu veya uyku kısıtlaması ile karşılaştırıldığında uykunun toplam lökosit sayısı üzerinde azaltıcı bir etkisi olduğunu bulmuştur (Faraut ve ark., 2011; Kerkhofs ve ark., 2007). Diğer çalışmalar bu azalmayı tespit edememiştir (Ackermann ve ark., 2012; Chennaoui ve ark., 2017). Bu tür tutarsızlıklar, çoğu araştırmanın hücre sayılarını gün boyunca yalnızca tek bir veya birkaç zaman noktasında ve genellikle uyku sırasında değerlendirmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Benzer şekilde, insanlar akut veya uzun süreli uyku azalması ile karşılaştırıldığında toplam monosit sayıları, lenfosit sayıları ve majör lenfosit alt kümelerinin (B hücreleri, CD4 ve CD8 T hücreleri ile NK hücreleri) ya uyku ile azaldığı (Besedovsky ve ark., 2016; Born ve ark., 1997) ya da değişmediği bulunmuştur (Ackermann ve ark., 2012; Boudjeltia ve ark., 2008). Bununla birlikte, özellikle düzenli bir gece uykusundan sonra akşam ölçüldüğünde, lenfosit alt kümelerinin (CD4 ve CD8 T hücreleri ile NK hücreleri) sayısının arttığına dair bazı raporlar vardır (Heiser ve ark., 2001; Wilder-Smith ve ark., 2013). Born ve arkadaşları, bu artışların, uyku sırasında lenfositlerin ve çeşitli alt grupların sayısı akut bir şekilde azaldığından, ancak gece uyanıklığına kıyasla düzenli uykuyu takiben öğleden sonra veya akşam arttığından, homeostatik bir yanıtı yansıtabileceğini belirtmişlerdir (Born ve ark., 1997). Granülosit alt kümelerine gelince, bazofillerin ve eozinofillerin uykudan etkilenmediği görülmüştür (Born ve ark., 1997; Wilder-Smith ve ark., 2013). Buna karşılık, birkaç çalışma uykunun nötrofil sayısını azalttığını bulmuştur (Boudjeltia ve ark., 2008), bazı çalışmalar da herhangi bir değişiklik bulamamıştır (Born ve ark., 1997; Chennaoui ve ark., 2017).

Sitokin Seviyeleri, Sitokin Üretimi ve Sitokin Reseptörleri

Uyku araştırması bağlamında en sık araştırılan sitokinler, akut faz sitokinleri IL-6, TNF ve IL-1'dir. IL-2 ve IL-12 (adaptif bağışıklık oluşumu için gerekli olan), antienflamatuar sitokin IL-10 veya Th2 sitokin IL-4 gibi diğer sitokinleri düzenlemede uykunun rolünü daha az çalışma araştırmıştır. Sitokinleri ölçmenin birkaç yolu vardır. Sağlıklı katılımcılarda çoğu sitokinin konsantrasyonu genellikle çok düşük olmasına ve her zaman tespit edilememesine rağmen bazal seviyeler kanda (plazma) veya tükürükte ölçülebilir. Lökositler (veya diğer hücreler / dokular) tarafından sitokin üretimi, uyarılmadan sonra, akış sitometrisi kullanılarak hücre içi olarak çok sayıda hücrede toplu analizler halinde, protein / mesajcı ribonükleik asit (messenger ribonucleic acid, mRNA) seviyesi veya '*in vitro*' kültürlerin çökeltmesinde ölçülebilir. Hangi sitokin türünün hangi yöntemle ve günün hangi saatinde değerlendirildiğine bağlı olarak uykunun sitokinler üzerinde etkisinin farklı olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki büyük metodolojik farklılıklar nedeniyle, uykunun sitokinler üzerindeki etkilerine ilişkin bulgular, özellikle uykunun akut uyku kaybına kıyasla etkileri açısından çok karışıktır.

Bağışıklık Hücre Aktivasyonu ve Proliferasyonu

Lökosit sayılarının ve sitokin üretiminin ölçülmesinin yanı sıra, uykunun fonksiyonel parametreler, özellikle NK hücre aktivitesi ve lenfosit proliferasyonu üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Toplam uykusuzluk veya kısıtlamadan sonraki gece ve sabah sırasında, sağlıklı insanlarda NK hücre aktivitesinin azalması (M. Irwin ve ark., 1996), uykunun bu fonksiyonel bağışıklık parametresi üzerinde destekleyici bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aksine, bir gecelik uykusuzluğun ardından akşamları hiçbir değişiklik görülmemiştir (Dinges ve ark., 1994).

Benzer şekilde, uykunun lenfosit çoğalması üzerindeki etkisi de komplekstir. Yine, sağlıklı insanlarda tek bir gecenin akut uykusuzluğundan sonra sabah veya öğleden sonra, mitojenle uyarılan hücre proliferasyonu azalırken, bir ve iki gecenin toplam uyku

yoksunluğundan sonra akşam hiçbir değişiklik saptanmamıştır (Dinges ve ark., 1994).

Birkaç insan çalışması, çoğunlukla degranülasyon belirteçlerini değerlendirerek nötrofil fonksiyonlarını araştırmıştır. Bir çalışma, uykunun nötrofil işlevi üzerinde bir etkisini bulmazken (Ricardo ve ark., 2009), bir diğeri bir gece uykusuz kalındığında nötrofil degranülasyonunda artış bildirmiştir (Costa ve ark., 2010). Nötrofillerdeki ROS üretimi, uykusuz bir geceden sonra azalmış, ancak fagositozda veya fagositize nötrofillerin yüzdesinde hiçbir değişiklik görülmemiştir (Costa ve ark., 2010).

Tablo 1. Bağışıklık parametrelerine uykunun etkisi.

Bağışıklık parametreleri	Uyku etkisi	Kaynaklar
Kandaki lökosit sayısı		
Beyaz kan hücreleri	Akut etki: ⬇⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆⬆⬆=	(Ackermann ve ark., 2012; Born ve ark., 1997; Boudjeltia ve ark., 2008; Chennaoui ve ark., 2017; Costa ve ark., 2010; Dinges ve ark., 1994; Faraut ve ark., 2011; Haack ve ark., 2001; Heiser ve ark., 2001; M. Irwin ve ark., 1996; Lasselin ve ark., 2015; H. Liu ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
Lenfositler	Akut etki: ⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆= = =	(Ackermann ve ark., 2012; Axelsson ve ark., 2013; Born ve ark., 1997; Boudjeltia ve ark., 2008; Chennaoui ve ark., 2017; Costa ve ark., 2010; Dinges ve ark., 1994; Faraut ve ark., 2011; Haack ve ark., 2001; M. Irwin ve ark., 1996; Lasselin ve ark., 2015; H. Liu ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
Monositler	Akut etki: ⬇⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆⬆⬆= = =	(Ackermann ve ark., 2012; Axelsson ve ark., 2013; Born ve ark., 1997; Boudjeltia ve ark., 2008; Chennaoui ve ark., 2017; Dimitrov ve ark., 2006; Dinges ve ark., 1994; Faraut ve ark., 2011; Haack ve ark., 2001; M. Irwin ve ark., 1996; Kerkhofs ve ark., 2007; Lasselin ve ark., 2015; Wilder-Smith ve ark., 2013)
T hücreleri	Akut etki: ⬇⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: = = =	(Ackermann ve ark., 2012; Besedovsky ve ark., 2016; Born ve ark., 1997; Dinges ve ark., 1994; Heiser ve ark., 2001; M. R. Irwin ve ark., 2008; Oztürk ve ark., 1999; van Leeuwen ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
B hücreleri	Akut etki: ⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆= =	(Ackermann ve ark., 2012; Born ve ark., 1997; Dinges ve ark., 1994; Heiser ve ark., 2001; Oztürk ve ark., 1999; van Leeuwen ve ark., 2009)
NK hücreleri	Akut etki: ⬇⬇⬇= Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬇⬆	(Ackermann ve ark., 2012; Born ve ark., 1997; Dinges ve ark., 1994; Faraut ve ark., 2011; Heiser ve ark., 2001; M. R. Irwin ve ark., 2008; Oztürk ve ark., 1999; van Leeuwen ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
Nötrofiller	Akut etki: ⬇⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆⬆⬆=	(Born ve ark., 1997; Boudjeltia ve ark., 2008; Chennaoui ve ark., 2017; Costa ve ark., 2010; Faraut ve ark., 2011; Kerkhofs ve ark., 2007; Lasselin ve ark., 2015; H. Liu ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
Bazofiller, Eozinofiller	Akut etki: = = = Uzamış uyanıklığın etkisi: = =	(Born ve ark., 1997; Dinges ve ark., 1994; Kerkhofs ve ark., 2007; H. Liu ve ark., 2009; Wilder-Smith ve ark., 2013)
Plazma sitokin seviyeleri		
IL-6	Akut etki: ⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆⬆⬆= = =	(Born ve ark., 1997; Chennaoui ve ark., 2011; Dimitrov ve ark., 2006; Frey ve ark., 2007; Haack ve ark., 2001; Hu ve ark., 2003; Hurtado-Alvarado ve ark., 2018; M. R. Irwin & Rinetti, 2004; Lekander ve ark., 2013; Shearer ve ark., 2001; Thimgan ve ark., 2013; Trammell & Toth, 2015; van Leeuwen ve ark., 2009; Vgontzas ve ark., 2004; Yehuda ve ark., 2009)
TNF	Akut etki: ⬇⬇= = = Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆⬆⬆= = =	(Behboudi ve ark., 2021; Chennaoui ve ark., 2011; Haack ve ark., 2001; Hu ve ark., 2003; Hurtado-Alvarado ve ark., 2018; M. R. Irwin & Rinetti, 2004; Lekander ve ark., 2013; Shearer ve ark., 2001; Thimgan ve ark., 2013; Vgontzas ve ark., 2004; Yehuda ve ark., 2009)
IL-1	Akut etki: ⬇⬇= Uzamış uyanıklığın etkisi: ⬆= =	(Everson, 2005; Frey ve ark., 2007; Hu ve ark., 2003; Thimgan ve ark., 2013; Trammell & Toth, 2015; Yehuda ve ark., 2009)
IL-2	Akut etki: ∎ Uzamış uyanıklığın etkisi: = =	(Hurtado-Alvarado ve ark., 2018; Trammell & Toth, 2015)
IL-4, IL-10	Akut etki: ∎ Uzamış uyanıklığın etkisi: = = =	(Everson, 2005; Hirotsu ve ark., 2012; Hurtado-Alvarado ve ark., 2018; Shearer ve ark., 2001; Trammell & Toth, 2015; Yehuda ve ark., 2009)

Simge sayısı, ilgili bulguyu destekleyen çalışma sayısını temsil etmektedir (3 simge, 3 çalışma veya daha fazla; 2 simge, 2-3 çalışma; 1 simge, 1 çalışma). Tasarımlardaki farklılıklar dikkate alınmadığı için çalışma tasvirleri basitçe yapılmıştır. Çoğu çalışma, normal uyku veya uyku yoksunluğundan sonra gündüz alınan numuneleri ölçmüştür. Dolayısıyla, gece ve gündüz değerleri için zıt sonuçlar bulunduğundan, görünüşte çelişkili bazı bulgular ortaya çıkmaktadır.

Uykunun Bağışıklık Hafızasına Etkisi

Aşı Çalışmaları

Aşılama, bir enfeksiyonu taklit ettiğinden ve sağlıklı insanlara belirli zamanlarda verilebildiğinden, bu sorunun üstesinden gelmek için en uygun deneysel modeldir. Uykunun izole edilmiş bağışıklık parametreleri üzerindeki etkisine dair çok sayıda verinin aksine, sadece birkaç çalışma uykunun aşılamaya karşı bağışıklık tepkisi üzerindeki doğrudan etkisini araştırmıştır. Bu bağlamdaki ilk insan çalışması, gribe karşı aşılamadan dört gün önce ve iki gün sonra yatma süresinin gece başına dört saat ile sınırlandırılmasının etkisini incelemiştir. Aşılamadan 10 gün sonra ölçülen influenza virüsüne özgü antikor seviyeleri, uykusu kısıtlı olanlara kıyasla normal yatma sürelerini 7,5-8 saat tutmalarına izin verilen katılımcılarda iki katından fazla artmıştır (Spiegel ve ark., 2002). Daha ileri çalışmalar, hepatit A, hepatit B ve domuz gribine (H1N1) karşı aşılamanın ardından uykusuz bir gecenin de antijene özgü antikor yanıtını (immünolojik hafızayı yansıtan) benzer ölçüde azalttığını göstermiştir (T. Lange ve ark., 2011). Uykunun hücresel bağışıklık parametreleri üzerindeki etkisini ölçen tek çalışma, uykunun ayrıca antijene özgü CD4 T hücrelerinin sayısını ve Th1 efektör sitokin IFN-γ üretimini arttırdığını göstermiştir (T. Lange ve ark., 2011). Bu sonuçlar, uykunun sadece aşılamaya karşı bağışıklık tepkisinin hafıza aşamasını değil, aynı zamanda efektör aşamasını da desteklediğini göstermektedir.

Bu deneysel çalışmalar, alışılmış uyku süresinin (bilek aktigrafisi ile ölçüldüğü üzere) hepatit B'ye karşı aşılama yanıtı ile ilişkili olduğunu bulan prospektif bir çalışma ile de uyumludur (Prather ve ark., 2012). Üç aşıdan ilkini çevreleyen yedi günde daha uzun uyku süresi, daha yüksek ikincil antikor seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Uyku süresi gece başına "6 saatten az", "6-7 saat" ve "7 saatten fazla" uyku olmak üzere üç kategoriye ayrıldığında, her ilave uyku saati, antikorda ~%50 artışla ilişkilendirilmiştir. Son aşılamadan altı ay sonra değerlendirilen klinik koruma durumu, kısa uyku süresi olan katılımcılarda daha az sıklıkla elde edilmiş ve bu bulguların klinik önemini ortaya koymuştur (Prather ve ark., 2012).

Uykunun Hafıza Fonksiyonu

Aşılama çalışmalarında gösterildiği gibi uykunun immünolojik bellek için de aynı rolü oynadığı ileri sürülmüştür (Spiegel ve ark., 2002). Bağışıklık sistemindeki bellek üç aşamaya bölünebilir:

1. Kodlama: Kodlama aşamasında, önce hatırlanması gereken bilginin vücudumuz tarafından algılanması gerekir. Bağışıklık sisteminde ilgili bilgi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin antijen gösteren hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından algılanan antijendir. Bu hücreler, giriş bölgesinde patojeni alır ve antijenik bilgi için bir ilk depoyu temsil eder.
2. Konsolidasyon: Konsolidasyon aşamasında, algılanan bilgiler ilk depodan daha uzun ömürlü bir depoya aktarılır. Santral sinir sisteminde (SSS) ilk ve uzun vadeli depolar farklı beyin bölgeleri ile temsil edilir. Bağışıklık sisteminde, uzun vadeli depo, hafıza T ve B hücreleri ve adaptif bağışıklık sisteminin plazma hücreleri ile temsil edilir. Bilginin APC'lerden T hücrelerine aktarımı, APC'lerin antijenleri T hücrelerine sunduğu ikincil lenfatik dokularda gerçekleşir. Aktifleştirilmiş T hücreleri daha sonra çoğalır ve efektör ve hafıza hücrelerine farklılaşır ve B hücrelerinin aktivasyonunu destekler.
3. Geri Çağırma: Bu aşama, kodlanmış bilgiler için belleğin geri alınmasını temsil eder. Bağışıklık sistemindeki bellek hatırlama, esas olarak, antijenin yeniden karşılaşması üzerine bellek T ve B hücre aktivasyonu ve antikorun yönlendirdiği efektör mekanizmalarla gerçekleşir.

Uyku, mevcut bağışıklığı etkilemekten çok yeni immünolojik hafızanın oluşumunu destekler. Bu nedenle, geri çağırma aşamasını desteklemek yerine, uyku ya kodlama ya da konsolidasyon aşamasını uyarıyor gibi görünmektedir. Aşılama yanıtlarında uykunun destekleyici bir rol oynadığını gösteren neredeyse tüm insan çalışmaları, aşılamadan hemen sonra gece uykuyu manipüle etmiştir (T. Lange ve ark., 2011). Bu nedenle uykunun, uyku zamanından önce gerçekleşmiş olması gereken APC'ler tarafından antijen alımını (yani kodlama aşamasını) etkilemesi olası değildir. Uyku manipülasyonu, aşılamadan 24 saat sonra, yani APC'ler ve T hücrelerinin ikincil lenfatik dokularda etkileşime girdiği zaman penceresi içinde meydana gelmiştir. Bu nedenle uyku, immünolojik hafıza oluşumunun konsolidasyon aşamasını destekler görünmektedir. Uyku, muhtemelen bu hücreleri lenf düğümlerine yeniden dağıtarak kandaki APC ve T hücrelerinin sayısını azaltır ve böylece her iki hücre tipinin de karşılaşma şansını arttırır (Born ve ark., 1997). Ek olarak, uyku, proenflamatuar ve Th1 sitokin üretimini destekleyerek, APC'ler ile T hücreleri arasındaki etkileşimi ve ardından Th1 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını destekleyerek sonunda IgG1 ve IgG3 antikorlarının oluşumuna yol açmaktadır.

SSS'de uyku, konsolidasyon aşamasında hafıza oluşumunu da destekler. Uykunun SSS üzerindeki etkisi ile immünolojik bellek arasındaki diğer bir paralellik, YDU'nun baskın rolüdür. REM uykusu adaptif bağışıklık fonksiyonlarını destekleyebilse de, YDU sırasında mevcut olan proenflamatuar endokrin ortamı (yüksek GH, prolaktin ve aldosteron ve en düşük kortizol seviyeleri dâhil) APC-T hücre etkileşimlerini teşvik etmek için uygundur. GH, prolaktin ve aldosteronun T hücre göçünü, proenflamatuar ve Th1 sitokinlerin salınımını, hücre proliferasyonunu ve bir mikrobiyal zorluğa lenfosit yanıtlarını desteklediği bilinmektedir. Öte yandan, YDU sırasında düşük kortizol seviyeleri, etkili APC-T hücre etkileşimlerine izin verebilir (Petrovsky, 2001). YDU ve proenflamatuar endokrin ortam arasındaki ilişkinin kanıtı, şimdiye kadar doğası gereği korelasyonel olmuştur. Bununla birlikte, sağlıklı katılımcılarda uyku sırasında özellikle yavaş salınım aktivitesini arttırmanın, YDU sırasında hormonal ortamı yoğunlaştırdığı (özellikle aldosteron daha fazla arttırarak ve kortizol seviyelerini düşürerek) ve dolaşımdaki lenfosit sayısını azalttığı gösterilmiştir (Besedovsky ve ark., 2017). Bu bulgular, YDU 'nun sadece bir korelasyon olmaktan ziyade bu endokrin ve immünolojik değişiklikleri aktif olarak tetiklediğini göstermektedir.

Özetlemek gerekirse, uykunun ve özellikle de YDU'nun önemli bir işlevi, organizmanın çevreye uyumlu bir şekilde adaptasyonuna izin veren iki önemli sistemde, yani sinir ve bağışıklık sisteminde hafıza oluşumunu desteklemek olabilir. Bağışıklık sistemi için bu, insanlarda yapılan birkaç aşılama çalışmasıyla gösterilmiştir ve aşılamadan sonra uykunun antijene özgü bağışıklık tepkisini iki katına çıkardığını göstermektedir. Uykunun etkisi en iyi merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemindeki bellek oluşumunun pekiştirme aşaması için araştırılırken, uykunun immünolojik belleğin kodlama ve geri çağırma aşamaları üzerindeki etkisi daha fazla araştırılmalıdır.

Enfeksiyon Sonucu ve Riski Üzerinde Uykunun Etkisi

Enfeksiyonların NREM uykusunu arttırabileceği ve yoğunlaştırabileceği bulgusuna dayanarak, hipotez, uykunun vücudun enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olmak için önemli bir akut faz tepkisi olduğu ileri sürülmüştür . Erken bir çalışma, farklı mikroplarla aşılanan tavşanların yalnızca artmış YDU sergilediğini değil, aynı zamanda uyku yanıtının hayatta kalma şansının bir göstergesi olduğunu bulmuştur. NREM uyku miktarı ve yoğunluğunda daha güçlü bir artış sergileyen bu hayvanlar, *'Eschericia coli'*, *'Staphylococcus aureus'* ve *'Candida albicans'* (Toth ve ark., 1993) ile enfeksiyonu takiben daha olumlu bir

prognoza ve daha az şiddetli klinik belirtilere sahiptirler. Hayvanlarda uykuyu manipüle eden deneysel çalışmalar, uykunun bir enfeksiyonun sonucunu etkilediği fikrini desteklemektedir.

İnsan üzerinde yapılan araştırmalar, enfeksiyon sonucundan çok uyku ve enfeksiyon riski arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Kişinin bildirdiği kısa alışkanlık uykusu (gecede beş saatten az), 7-8 saat uyuyanlar ile karşılaştırıldığında, sonraki iki yıl içinde artmış pnömoni riski (S. R. Patel ve ark., 2012) ve retrospektif olarak da önceki bir ay içinde solunum yolu enfeksiyonu bildirme sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, gece başına beş saat uyku süresi bildiren, ancak uyku sürelerinin yeterli olduğunu düşündüklerini belirten katılımcılar, artmış bir pnömoni riskine sahip değildi (S. R. Patel ve ark., 2012). Bu bulgu, uyku ihtiyaçlarında bireyler arası farklılıklar olduğunu ve düşük uyku ihtiyacı olan kişilerde en uygun bağışıklık fonksiyonu için kısa bir uyku süresinin yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Bu fikir, algılanan bağışıklığın azaldığını bildiren katılımcıların daha düşük uyku kalitesi derecelendirmelerine sahip olduğunu, ancak normal bir bağışıklık durumu bildiren katılımcılara kıyasla uyku süresinde farklılık olmadığını gösteren bir çalışma ile de uyumludur (Donners ve ark., 2015). Deneysel bir enfeksiyon kullanarak Cohen ve arkadaşları (Cohen ve ark., 2009), rinovirüs içeren burun damlalarını almadan önceki haftalarda kısa bir uyku süresi bildiren kişilerin klinik soğuk algınlığı geliştirme riskinin arttığını göstermiştir. Bu bulgu, uyku süresinin aktigrafi kullanılarak yedi gün boyunca nesnel olarak ölçüldüğü bir çalışmada tekrarlanmıştır (Prather ve ark., 2015). Bu tutarlı bulguların aksine, son zamanlarda yapılan bir çalışma, kendi kendine bildirilen uyku süresi ve kalitesi ile kendisinin bildirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu görülme sıklığı arasında bir ilişki bulamamıştır (Ghilotti ve ark., 2018).

İlginç bir şekilde, Patel ve arkadaşları (S. R. Patel ve ark., 2012) kısa uyku süresi ile pnömoni riski arasında bir ilişki olduğunu bildiren dokuz veya daha fazla saat uyuyan katılımcıların da enfeksiyon riskinin arttığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, sadece kısa süreli değil, aynı zamanda uzun süre uyuyanlarda da artmış bir mortalite gösteren epidemiyolojik çalışmalar ışığında ilginçtir (Aurora ve ark., 2016). Bununla birlikte, daha uzun uyku, ölüm oranının artmasıyla doğrudan bağlantılı olmayabilir; subklinik hastalık gibi karıştırıcı değişkenlerin bu ilişkiye aracılık ettiği düşünülmektedir (Aurora ve ark., 2016). Yukarıda bahsedilen diğer çalışmalar ya uzun uyku ile enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi araştırmamış ya da böyle bir ilişki bulamamıştır (Prather ve ark., 2015). Bu nedenle, uzun uyku süresinin enfeksiyon riski üzerindeki rolü hakkında bir sonuca varmak için literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Özetlemek gerekirse, kısa uyku süresi ve insanlarda enfeksiyon riski ile ilgili literatür, ikna edici bir şekilde her iki değişken arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

UYKU BOZUKLUKLARI VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Son on yılda, nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar, dejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar, metabolik bozukluklar ve kronik ağrı durumları dâhil olmak üzere, düşük dereceli enflamatuvar düzenleme ile karakterize edilen geniş bir bozukluk yelpazesi tanımlanmıştır (Libby ve ark., 2013). Bu bozukluklarda enflamatuar yukarı doğru düzenlemesinin (upregulation) başlatıcı tetikleyicisi iyi tanımlanmamıştır (Libby ve ark., 2013). Bununla birlikte, uyku eksikliğinin güçlü bir risk faktörü olabileceğini gösteren önemli kanıtlar birikmiştir.

Alışılmış Uyku Süresiyle İlişkili Bağışıklık Değişiklikleri

Epidemiyolojik çalışmalarda kısa uyku süresinin, olumsuz sağlık sonuçlarının (yani obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, nöropsikiyatrik semptomlar, ağrı) yanı sıra mortalite riski (Watson ve ark., 2015) ile de ilişkili olduğuna dair yeterli sayıda kanıt vardır. İki milyondan fazla erişkinin katıldığı 40 prospektif kohort çalışmanın yakın tarihli bir metaanalitik araştırması, kadınlarda yedi saatten kısa uyku süresinin, hem kadınlarda hem de erkeklerde sekiz saatten fazla uyku süresinin, tüm nedenlere bağlı ölüm riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (T. Z. Liu ve ark., 2017). Bu sonuçların kontrolsüz eşlik eden hastalık (Sanjay R. Patel ve ark., 2006), hastalıkla ilişkili yaşamın son aylarında daha uzun uyku süresi (Teno ve ark., 2001) ve diğer birçok faktör gibi rezidüel karıştırıcılara bağlı olduğu düşünülmüştür.

Enflamatuar düzensizliğin de uyku süresi ile mortaliteyi ilişkilendiren potansiyel bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür, çünkü enflamatuar belirteçler yaşlı nüfusta mortalite riskinin bağımsız öngörücüleri olarak görünmektedir. Ancak bugüne kadar bu alanda çok az araştırma bulunmaktadır. Dokuz yıllık bir süre boyunca izlenen 3,000'den fazla yaşlı içeren prospektif bir kohort çalışmasında, enflamatuar belirteçler (IL-6, TNF-α ve CRP seviyeleri), yaşam tarzı ve sağlık durumu faktörleri, yüksek mortalite riski ile kendi kendine bildirilen kısa uyku süresi (bu değişkenler için ayarlanmış modelde zayıflatılmış bir ölüm riski oranıyla gösterildiği gibi) arasındaki ilişkiyi açıklamıştır (Hall ve ark., 2015). Yedi yıllık bir süre boyunca takip edilen 2,500'den fazla yaşlı erkekte yapılan bir başka araştırmadan elde edilen bulgular da, uyku süresi-mortalite ilişkisinin altında yatan enflamatuar bir mekanizmayı düşündürmektedir. Kritik olarak, bu çalışma, tek gecelik bir PSG'ye ek olarak en az beş günlük bir süre boyunca kaydedilen ev içi aktigrafi yoluyla ev ortamında uykuyu nesnel olarak değerlendirmiştir. Sabah standart bir saatte aç karna kan alınmış, böylece günün değişik zamanlarındaki etkiler ve açlık durumuna bağlı iltihaplanma varyasyonları da kontrol edilmiştir. Beş saatlik kısa uyku süresi, artan enflamatuar yük (yani, CRP, IL-6, TNF-α, TNF-RII, IFN-gama düzeylerinin birleşik ölçümü) yoluyla tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki artışla ilişkili bulunmuş ve enflamatuar yüke baz alındığında bu ilişkide önemli ölçüde zayıflama görülmüştür.

Kronik Uyku Bozukluklarıyla İlişkili Bağışıklık Değişiklikleri

Uyku bozukluğu teriminin kullanımı, tek bir uyku şikâyetinin varlığından (örneğin, uykuya dalmada zorluk veya sık sık gece uyanmaları), belirli bir süre uyku şikâyetlerinin bir kombinasyonunun mevcut olduğu uykusuzluk bozukluğunun varlığına kadar değişmektedir. Genel nüfusta bir yıllık görülme oranı uyku şikâyetleri için ~%30 ve yeni başlayan uykusuzluk bozukluğu için %7'dir (LeBlanc ve ark., 2009). Uyku bozukluklarının yüksek görülme oranlarına rağmen, immünolojik sonuçlar ve bunların artan hastalık riskine nasıl dönüştüğü hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Yakın zamanda yapılan bir metaanalitik inceleme, uyku bozukluklarının, kısa uyku süresine (M. R. Irwin ve ark., 2016) göre enflamatuar yukarı doğru düzenleme (yani CRP ve IL-6) ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği sonucuna varmıştır ve bu, huzursuz uykunun enflamatuar sonuçlarının daha iyi anlaşılmasının önemini desteklemektedir.

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında (ör., obstrüktif uyku apne sendromunda) meydana gelen immün değişiklikler bu yazıda tartışılmamaktadır, çünkü tüm değişiklikler hipoksi ile güçlü bir şekilde ilişkilidirler (Peker ve ark., 2021), bu da uyku bozukluğunun gözlenen immün değişikliklere katkısını izole etmeyi zorlaştırmaktadır.

Epidemiyolojik Çalışmalar

Uyku süresine odaklanan nüfus tabanlı çalışmalara benzer şekilde, uyku bozuklukları ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da, daha çok sitokinler ve bağışıklık hücre sayıları veya fonksiyonları üzerine odaklanmıştır (Irwin ve ark., 2016).

Uyku bozuklukları ile ilgili değerlendirmeler genel olarak, kademeli bir ölçek kullanılarak uykunun iyi veya zayıf olarak öznel yorumuna, tekli veya çoklu uyku şikâyetlerinin derecelendirilmesine (örneğin, uykuyu başlatmada zorluk, uykuyu sürdürmede zorluk, restoratif olmayan uyku) veya uyku anketlerine dayanmaktadır. PSG veya aktigrafi yoluyla nesnel olarak değerlendirilirse, uyku verimliliği ve uyku sonrası uyanıklık (wakefulness after sleep onset, WASO) miktarı uyku bozukluklarının göstergeleri olarak en sık kullanılanlar olmuştur.

Uyku bozuklukları ve bağışıklık değişiklikleri arasındaki bağlantı ayrıca depresyon (Cover & Irwin, 1994), şizofreni (Fang ve ark., 2016), alkol bağımlılığı (Redwine ve ark., 2003), hemodiyaliz (Chiu ve ark., 2009), organ nakli (Fornadi ve ark., 2012), gebelik (Okun ve ark., 2013), rahim ağzı kanseri riski (Savard ve ark., 1999) ve diyabette de (Tsujimura ve ark., 2009) çalışılmıştır ve çoğu çalışma uyku bozukluklarının bazı yönleri ile bağışıklık değişiklikleri arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

Toplu olarak, bulgular, genel / klinik gruplarda gözlemlendiği gibi, öznel uyku bozuklukları endeksleri ile enflamatuar belirteçlerin, immün hücre sayımlarının ve hücresel yaşlanma belirteçlerinin düzensizliği arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Alışılmış kısa uyku süresine benzer şekilde, bu düzensizliklerin, uyku bozukluklarının hastalık riskini etkileyen potansiyel bir mekanizma oluşturabileceğini göstermektedir.

İnsomni

Uykusuzluk bozukluğu, gündüz işleyişinde bir bozuklukla birlikte uykuya başlamada güçlük, uyku bozukluğu veya çok erken uyanma semptomları varsa teşhis edilir. Teşhis kılavuzlarına bağlı olarak, uykusuzluk semptomları belirli bir sıklıkta (örneğin, haftada en az üç gün) ortaya çıkmalı ve belirli bir süre (örneğin, minimum üç ay) devam etmelidir. Teşhis öznel raporlamaya dayandırılırken, yakın tarihli bir metaanaliz, birincil uykusuzluğu olan bireylerdeki nesnel PSG profilinin (yani başka bir bozukluğa veya madde bağımlılığına atfedilemeyen uykusuzluğun) azalmış toplam uyku süresi, daha uzun uyku gecikmesi ile karakterize olduğunu göstermiştir. Gece başına artan sayıda gece uyanma ve uyku başlangıcından sonra artan uyanma süresi, sağlıklı kontrollere kıyasla uyku veriminin azalmasına neden olmaktadır. Ek olarak, YDU ve REM uykusu miktarı hafif, ancak önemli ölçüde azalmış gibi görünmektedir (Baglioni ve ark., 2014). Bu tür PSG ile ölçülen uyku bozuklukları, genellikle öznel olarak bildirilen uyku bozukluklarından çok daha az sıklıktadır. Örneğin, günlüğe dayalı değerlendirme tabanlı toplam uyku süresinin, PSG tabanlı değerlendirmeye kıyasla 50 dakika daha az olduğu tahmin edilmektedir (Baglioni ve ark., 2014).

Uykusuzluğun, depresyon (Pigeon ve ark., 2017), hipertansiyon (Bathgate ve ark., 2016) ve tip 2 diyabet (Vgontzas ve ark., 2013) gibi belirli bozuklukların riskini arttırdığına dair iyi kanıtlar vardır. Bağışıklık belirteçlerinin düzensizliği, uykusuzluğun hastalık riskini arttırdığı potansiyel bir mekanizma olarak öne sürülmüştür.

İnsomnide enflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri ve günlük ritim değişikliklerinden, azalmış lenfosit alt kümelerine ve daha kısa telomer uzunluğuna kadar değişen bağışıklık düzensizlikleri ile ilgili ilişkiler bulunmuştur (Vgontzas ve ark., 2013). Çalışmaların çoğunun hem uykuyu hem de bağışıklık sistemini etkilediği bilinen eş tanılı psikiyatrik ve diğer bozuklukları olan bireyleri dışladığı göz önüne alındığında, bulguların insomninin doğrudan bağışıklık ve enflamatuar düzensizliklerle bağlantılı olduğunu göstermektedir (Vgontzas ve ark., 2013).

BAĞIŞIKLIK DENGESİNİ YENİDEN DÜZENLEMEK İÇİN UYKU

İyileşme uykusu, uyku eksikliğinin nörodavranışsal sonuçlarının tersine çevrilebilirliği açısından iyi çalışılmış olsa da, iyileşme uykusu elde edildiğinde bağışıklık ve enflamatuar sonuçların normale dönüp dönmediği sorusu daha yeni dikkat çekmiştir. Nörodavranışsal alan dâhilinde, örneğin, beş gece deneysel uyku kısıtlamasının ardından çeşitli dinlenme uykusu dozları (ikişer saat arayla 0 - 10 saat), uyku dozuna bağlı gecikmelerle (yani reaksiyon süreleri) sonuçlanmıştır. Bağışıklık ve enflamatuar süreçler için bu tür uyku dozu iyileştirme yanıtları henüz gerçekleştirilmemiş olsa da, uykudan toparlanma seçenekleri, uyku eksikliğinin enflamatuar sonuçlarına karşı potansiyel önlemler olarak incelenmiştir: 1) Deneysel olarak tetiklenen uyku eksikliğinin ardından iyileşme uykusu, 2) Gündüz şekerleme ve 3) Alışılmış uyku süresinin uzatılması. Ayrıca, son çalışmalar, bilişsel davranışçı terapinin insomni gibi kronik uyku bozukluklarında bağışıklık sistemi üzerine etkilerini de araştırmıştır.

Akut Uyku Eksikliğinin Ardından İyileşme Uykusu

Bağışık sistemi iyileşmesi üzerine yapılan araştırmalar hâlâ erken aşamalarında olsa da, mevcut bulgular, bazı bağışıklık belirteçlerinin uyku eksikliğinde modifikasyonlarının yeniden yapıldığını göstermektedir. Ancak, uyku eksikliğine maruz kaldıktan sonra tam immün ve enflamatuar restorasyon elde etmek için gereken toparlanma uykusu miktarını belirlemek için literarürde henüz yeterince çalışma bulunmamaktadır. Mevcut araştırma bulgularının ışığında, iyileşme ihtiyaçları, farklı bağışıklık ve iltihap belirteçleri için büyük olasılıkla farklılık göstermektedir. Bazı belirteçler hızla düzelirken, bazıları gece başına uzun uyku veya birden çok gece dinlenme uykusu içeren uzun uyku iyileşme süreleri gerektirmektedir. Mevcut bulgulara göre, nötrofiller ve IL-6 muhtemelen ikinci kategoriye girmektedir (Zager ve ark., 2007).

Gündüz Uykusu (Şekerleme)

Gece uykusu üzerine yapılan araştırmalar gibi, gündüz şekerleme davranışının proenflamatuar ve/veya antienflamatuar sonuçları üzerine araştırmalar hâlâ erken aşamadadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, alışkanlıkla uyuklamanın enflamatuar belirteçler üzerindeki etkileri karmaşık görünmektedir. Örneğin, 300'den fazla katılımcıyla yapılan bir çalışmada, kendi kendine bildirilen şekerleme yapanlar, şekerleme yapmayanlara kıyasla dolaşımdaki CRP ve IL-6 seviyelerini arttırmış, ancak bu ilişki, şekerleme sıklığı, gece uyku süresi ve kalitesi ve sağlık durumu gibi bir dizi faktörden etkilenmiştir (Devine & Wolf, 2016). Geniş ölçekli, 5,000'den fazla yaşlı katılımcıda değerlendirilen, kendi kendine bildirilen gündüz uykusu, daha yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuş, ancak bu ilişki ek hastalıklar, kan basıncı ve depresyon gibi sağlıkla ilgili değişkenler için ayarlandıktan sonra zayıflamıştır. Artan şekerleme ile yüksek CRP arasında bir ilişki, 2,100'den fazla ergenden oluşan genç bir nüfusta da bulunmuştur (Leng ve ark., 2014).

Kontrollü laboratuvar ortamında, birkaç çalışma, akut uyku yetersizliğinin iltihaplı etkilerinin bir karşı önlemi olarak gündüz şekerleme yapmanın etkisini incelemiştir. Genç sağlıklı katılımcılarda iki saatlik öğleden sonra uykusunun, bir gecelik toplam uyku yoksunluğunun dolaşımdaki IL-6 seviyeleri üzerindeki etkilerini tersine çevirdiği gösterilmiştir (Vgontzas ve ark., 2007).

Özetlemek gerekirse, laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar, gündüz şekerleme yapmanın, akut uyku yetersizliğinin neden olduğu bağışıklık değişikliklerinin iyileşmesini destekleyen etkili bir karşı önlem olduğunu göstermektedir. Şekerleme sıklığı ve süresinin etkisinin daha iyi anlaşılması ve ayrıca gündüz uykusu davranışının iltihaplanma durumu üzerindeki gece uykusu davranışı ile etkileşimleri, uyku eksikliğinin olası bir iltihaplanma karşı önle–

mi olarak şekerleme davranışını optimize etmeye yardımcı olacaktır.

Alışılmış Uyku Süresinin Uzatılması

Düzenli olarak uykuyu azaltmanın yaygın bir davranış olduğu düşünüldüğünde, alışılmış uyku süresinin uzatılması, alışılmış kısa uyku ile ilişkili bağışıklık/enflamatuar değişiklikleri azaltmaya yardımcı olabilir (yani altı saat gece uyku süresi). Bununla birlikte, bugüne kadar, sadece birkaç çalışma, uykunun uzatılmasından sonra enflamatuar değişiklikleri araştırmıştır. Bir çalışmada, öncül veya tip 1 hipertansiyonu ve gece başına <7 saat olan alışılmış uyku süresi olan katılımcılarda, yatma süreleri altı hafta boyunca her gün 60 dakika uzatılmış, bu da uyku süresinde yaklaşık 35 dakikalık bir aktigrafiye dayalı artışa neden olmuştur (Haack ve ark., 2013). Alışılmış uyku süresindeki bu günlük %10 artış, kan basıncında önemli bir düşüşe neden olurken, enflamatuar belirteçler (yani, lökosit sayıları ve dolaşımdaki CRP ve IL-6 seviyeleri) müdahale öncesinden sonrasına önemli ölçüde azalma göstermiştir (Haack ve ark., 2013). Sağlıklı genç erkeklerde yapılan yakın tarihli bir çalışmada da, yatma süresi arka arkaya altı günde 1,5 saat arttırılmış, uzatılmış yatma vakti durumu (21:00-07:00) ile alışılmış uyku vakti durumu (22:30-07:00) arasındaki PSG'den türetilen toplam uyku süresi, esas olarak uyku evreleri NREM-1 ve NREM-2'deki artışlardan dolayı, ortalama olarak ~100 dakika farklılık göstermiş, ancak kandaki lenfosit, monosit veya nötrofil sayılarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Chennaoui ve ark., 2017).

Özetle, uykunun uzatılmasının bağışıklık parametreleri üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar henüz erken aşamadadır ve uyku süresinin uzatılmasının bağışıklık sistemi için yararlı olup olmadığını değerlendirebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsomni İçin Bilişsel Davranışçı Terapi

İnsomni için bilişsel davranışçı terapi (BDT), uykusuzluk için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmekte ve özellikle uzun süreli takipte terapötik etkilerin sürdürülmesi açısından farmakolojik müdahalelerden daha iyi sonuç vermektedir (van Straten ve ark., 2018).

Birincil insomniden muzdarip 100'den fazla yaşlı yetişkinle yapılan en büyük BDT çalışmalarından birinde BDT, uyku eğitimi alan yetişkinlere kıyasla 16 aylık takip süresi boyunca daha düşük CRP seviyeleri ile sonuçlanmış ve bu azalma, insomni şiddetinin azalaması ile de ilişkilendirilmiştir (M. R. Irwin ve ark., 2014). Bu bağışıklık sistemi etkileri, uykusuzluktan muzdarip yetişkinlerde BDT-'nin iltihaplanma riskini düşürdüğünü göstermektedir. BDT'nin bağışıklık belirteçleri üzerindeki etkisi, uyku bozukluğu olan tıbbi gruplarda da araştırılmıştır. Meme kanserine ikincil uykusuzluk bozukluğu olan kadınlarda, tam kanda lipopolisakkarit ile uyarılan IL-1 ve IFN üretimi, BDT tedavisinden öncesinden sonrasına kadar artmıştır (Savard ve ark., 2005), ancak bu değişikliklerin BDT ile paralel olup olmadığı ve tetiklenen uyku değişiklikleri ele alınmamıştır. Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında BDT, IL-1 , CRP ve IL-18 dâhil olmak üzere enflamatuar belirteçlerin serum düzeylerindeki düşüşle paralel olarak, uyku hijyeni eğitim müdahalesine kıyasla uyku kalitesini iyileştirmiştir (Chen ve ark., 2011).

BDT'ye yanıt olarak bağışıklık değişikliklerinin yorumlanması, özellikle altta yatan tıbbi bozukluğun potansiyel olarak bağışıklık durumuna müdahale ettiği klinik gruplarda zor olabilir. Bununla birlikte, genel olarak bulgular, uyku bozukluklarının iyileştirilmesinin çeşitli bağışıklık parametreleri üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Kısaca, akut uyku eksikliği, şekerleme, alışılmış uyku süresinin uzaması ve BDT sonrasında bağışıklık değişiklikleri, uyku eksikliğine bağlı olumsuz sonuçları önleyebilir.

SONUÇLAR

Yeterli uykunun en uygun aşı yanıtını desteklediği de göz önüne alındığında, bireyler aşı olurken yeterli uykuya sahip olmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Aşılar muhtemelen daha akıllı bir zamanlamadan da faydalanacaktır. Bu nedenle, antijenin tipine bağlı olarak, uykunun aşı sonuçları üzerindeki yararlı etkileri, sabah veya akşam sonraki aşılamada daha belirgin olabilir.

Uyku ve enfeksiyon riski/sonuçları arasındaki ilişki hakkındaki bilgilerin, enfeksiyonların çoklu morbiditeli ve bağışıklığı baskılanmış hastalar için ciddi bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, en çok hastanelerde yatan hastalar için önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Uyku bozuklukları, yoğun bakım ünitelerinde iyi çalışılmış ve oldukça yaygın bir sorundur. Sürekli gürültü ve ışığa maruz kalma gibi hastane ortamındaki uyku bozukluklarından sorumlu faktörlerin azaltılması, komplikasyonları en aza indirmesi ve iyileşmeyi iyileştirmesi olasıdır (Pisani ve ark., 2015).

Uyku, yalnızca enfeksiyonla ilgili bağışıklık fonksiyonlarını değil, aynı zamanda bağışıklıkla ilgili diğer birçok patolojiyi de etkiler. Örneğin, uyku bozuklukları alerjik reaksiyonları arttırabilir ve tümörle ilgili bağışıklık tepkilerini kötüleştirebilir, bu da bu hastalıkları olan kişilerin uyku iyileştirmelerinden faydalanabileceğini gösterir. Bununla birlikte, diğer durumlarda da hastalar, duygu durum bozukluklarında antidepresif tedavi olarak uyku yoksunluğunun kullanılmasına benzer şekilde kontrollü, kısa süreli uyku yoksunluğundan yararlanabilirler (Dallaspezia & Benedetti, 2015).

Çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik birtakım ilaçların uykuyu bozan etkileri vardır, dolayısıyla bu ilaçlar uykunun bağışıklık destekleyici etkilerini potansiyel olarak azaltır. Uykuyu bozan veya değiştiren etkiler yalnızca psikotrop ilaçlar (ör., antidepresanlar) için değil, aynı zamanda kardiyovasküler ilaçlar (ör., beta blokörler), kortikosteroidler ve analjezikler (ör., opioidler, NSAID'ler) dâhil olmak üzere psikotropik olmayan ilaçlar için de gösterilmiştir.

Bağışıklık sistemi düzensizlikleri ile karakterize edilen rahatsızlıklarda, bağışıklık tedavisi sadece hastalık aktivitesini iyileştirmek için değil, aynı zamanda doğrudan uykuyu iyileştirmek için de kullanılabilir. Örneğin, IL-6 veya TNF-α blokörleri ile romatoid artrit hastalarının tedavisinin uykuyu da iyileştirdiği gösterilmiştir (Karatas ve ark., 2017). Huzursuz bağırsak sendromu ve ankilozan spondilitli hastalarda anti-TNF tedavisinin uyku üzerindeki karşılaştırılabilir etkileri bulunmuştur (Karatas ve ark., 2018).

ÖZET

Uyku ve bağışıklık çift yönlü bir şekilde birbirleri ile bağlantılıdır. Bağışıklık sistemi aktivasyonu uyku yapısını değiştirir ve uyku da vücudumuzun bağışıklık ve savunma sistemini etkiler. Bağışıklık sisteminin mikroorganizmalarla uyarılması, uyarı süresi ve mikrobik etkenin büyüklüğüne bağlı olarak, uyku süresi ve yoğunluğunda da bir artışa ve aynı zamanda uyku yapısının bozulmasına neden olabilen enflamatuar yanıtı tetikler. Bir enfeksiyon sırasında uyku süresinin arttırılmasının, konak savunmasını teşvik etmek için bağışıklık sistemine geri bildirimde bulunduğu varsayılmaktadır. Gerçekten de uyku, çeşitli bağışıklık parametrelerini etkiler, enfeksiyon riskini ve komplikasyonlarını azaltmaya çalışır ve aşı yanıtlarını da iyileştirebilir. Bağışıklık fonksiyonlarını destekleyen hormonal uyarılar, uykunun bağışıklık destekleyici etkilerinin altında yatan olası bir mekanizmadır. Enfeksiyöz bir tehdidin yokluğunda, uykunun sitokinler gibi çeşitli enflamatuar mediyatörler üzerindeki etkiler yoluyla enflamatuar homeostazı düzenlediği düşünülmektedir. Bu düşünce, uzun süreli uyku yetersizliğinin (örneğin, kısa uyku süresi, insomni, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları gibi durumlarda) kronik, sistemik enflamasyona yol açabileceği bulgularıyla desteklenmektedir. Uyku bozukluklarının ateroskleroz, diyabet ve nörodejenerasyon gibi enflamatuar bir bileşeni olan çeşitli

hastalıklarla ilişkili olduğu da göz önüne alındığında, sağlıklı uyku ve güçlü bağışıklık sisteminin çift yönlü ilişkisi daha da önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- *Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., & Abbas, A. K. (2018). Cellular and molecular immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, Shiv Pillai ; illustrations by David L. Baker, Alexandra Baker (Ninth edition. ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.*
- *Ackermann, K., Revell, V. L., Lao, O., Rombouts, E. J., Skene, D. J., & Kayser, M. (2012). Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. Sleep, 35(7), 933-940. doi:10.5665/sleep.1954*
- *Aurora, R. N., Kim, J. S., Crainiceanu, C., O'Hearn, D., & Punjabi, N. M. (2016). Habitual Sleep Duration and All-Cause Mortality in a General Community Sample. Sleep, 39(11), 1903-1909. doi:10.5665/sleep.6212*
- *Axelsson, J., Rehman, J. U., Akerstedt, T., Ekman, R., Miller, G. E., Höglund, C. O., & Lekander, M. (2013). Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/ T helper 2 balance in humans. PLoS One, 8(12), e82291. doi:10.1371/journal.pone.0082291*
- *Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., & Riemann, D. (2014). Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. Sleep Med Rev, 18(3), 195-213. doi:10.1016/j.smrv.2013.04.001*
- *Bathgate, C. J., Edinger, J. D., Wyatt, J. K., & Krystal, A. D. (2016). Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Associated with Increased Risk for Hypertension in Individuals with Insomnia. Sleep, 39(5), 1037-1045. doi:10.5665/sleep.5748*
- *Behboudi, A., Thelander, T., Yazici, D., Celik, Y., Yucel-Lindberg, T., Thunström, E., & Peker, Y. (2021). Association of TNF-α (-308G/A) Gene Polymorphism with Circulating TNF-α Levels and Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Coronary Artery Disease and Concomitant Obstructive Sleep Apnea. J Clin Med, 10(15). doi:10.3390/jcm10153413*
- *Besedovsky, L., Dimitrov, S., Born, J., & Lange, T. (2016). Nocturnal sleep uniformly reduces numbers of different T-cell subsets in the blood of healthy men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 311(4), R637-r642. doi:10.1152/ajpregu.00149.2016*
- *Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. Physiol Rev, 99(3), 1325-1380. doi:10.1152/physrev.00010.2018*
- *Besedovsky, L., Schmidt, E. M., Linz, B., Diekelmann, S., Lange, T., & Born, J. (2017). Signs of enhanced sleep and sleep-associated memory processing following the anti-inflammatory antibiotic minocycline in men. J Psychopharmacol, 31(2), 204-210. doi:10.1177/0269881116658991*
- *Borbély, A. A., & Tobler, I. (1989). Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. Physiol Rev, 69(2), 605-670. doi:10.1152/physrev.1989.69.2.605*
- *Born, J., Lange, T., Hansen, K., Mölle, M., & Fehm, H. L. (1997). Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. J Immunol, 158(9), 4454-4464.*
- *Boudjeltia, K. Z., Faraut, B., Stenuit, P., Esposito, M. J., Dyzma, M., Brohée, D., Kerkhofs, M. (2008). Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. Vasc Health Risk Manag, 4(6), 1467-1470. doi:10.2147/vhrm.s3934*
- *Cermakian, N., Lange, T., Golombek, D., Sarkar, D., Nakao, A., Shibata, S., & Mazzoccoli, G. (2013). Crosstalk between the circadian clock circuitry and the immune system. Chronobiol Int, 30(7), 870-888. doi:10.3109/07420528.2013.782315*
- *Chen, H. Y., Cheng, I. C., Pan, Y. J., Chiu, Y. L., Hsu, S. P., Pai, M. F., Wu, K. D. (2011). Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decreases inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients. Kidney Int, 80(4), 415-422. doi:10.1038/ki.2011.151*
- *Chennaoui, M., Arnal, P. J., Drogou, C., Leger, D., Sauvet, F., & Gomez-Merino, D. (2017). Leukocyte Expression of Type 1 and Type 2 Purinergic Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines during Total Sleep Deprivation and/or Sleep Extension in Healthy Subjects. Front Neurosci, 11, 240. doi:10.3389/fnins.2017.00240*
- *Chennaoui, M., Sauvet, F., Drogou, C., Van Beers, P., Langrume, C., Guillard, M., Gomez-Merino, D. (2011). Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-α) levels in healthy men. Cytokine, 56(2), 318-324. doi:10.1016/j.cyto.2011.06.002*
- *Chiu, Y. L., Chuang, Y. F., Fang, K. C., Liu, S. K., Chen, H. Y., Yang, J. Y., Tsai, T. J. (2009). Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 24(1), 247-251. doi:10.1093/ndt/gfn439*
- *Cohen, S., Doyle, W. J., Alper, C. M., Janicki-Deverts, D., & Turner, R. B. (2009). Sleep habits and susceptibility to the common cold. Arch Intern Med, 169(1), 62-67. doi:10.1001/archinternmed.2008.505*
- *Costa, R. J., Smith, A. H., Oliver, S. J., Walters, R., Maassen, N., Bilzon, J. L., & Walsh, N. P. (2010). The effects of two nights of sleep deprivation with or without energy restriction on immune indices at rest and in response to cold exposure. Eur J Appl Physiol, 109(3), 417-428. doi:10.1007/s00421-010-1378-x*
- *Cover, H., & Irwin, M. (1994). Immunity and depression: insomnia, retardation, and reduction of natural killer cell activity. J Behav Med, 17(2), 217-223. doi:10.1007/bf01858106*
- *Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2015). Sleep deprivation therapy for depression. Curr Top Behav Neurosci, 25, 483-502. doi:10.1007/7854_2014_363*
- *Devine, J. K., & Wolf, J. M. (2016). Integrating nap and night-time sleep into sleep patterns reveals differential links to health-relevant outcomes. J Sleep Res, 25(2), 225-233. doi:10.1111/jsr.12369*
- *Dimitrov, S., Lange, T., Benedict, C., Nowell, M. A., Jones, S. A., Scheller, J., Born, J. (2006). Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans. Faseb j, 20(12), 2174-2176. doi:10.1096/fj.06-5754fje*
- *Dinges, D. F., Douglas, S. D., Zaugg, L., Campbell, D. E., McMann, J. M., Whitehouse, W. G., Orne, M. T. (1994). Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. J Clin Invest, 93(5), 1930-1939. doi:10.1172/jci117184*
- *Donners, A. A., Tromp, M. D., Garssen, J., Roth, T., & Verster, J. C. (2015). Perceived Immune Status and Sleep: A Survey among Dutch Students. Sleep Disord, 2015, 721607. doi:10.1155/2015/721607*
- *Everson, C. A. (1993). Sustained sleep deprivation impairs host defense. Am J Physiol, 265(5 Pt 2), R1148-1154. doi:10.1152/ajpregu.1993.265.5.R1148*
- *Everson, C. A. (2005). 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, 289(4), R1054-1063. doi:10.1152/ajpregu.00021.2005*
- *Fang, S.-H., Suzuki, K., Lim, C. L., Chung, M.-S., Ku, P.-W., & Chen, L.-J. (2016). Associations between sleep quality and inflammatory markers in patients with schizophrenia. Psychiatry Research, 246, 154-160. doi:https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.032*
- *Faraut, B., Boudjeltia, K. Z., Dyzma, M., Rousseau, A., David, E., Stenuit, P., Kerkhofs, M. (2011). Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. Brain Behav Immun, 25(1), 16-24. doi:10.1016/j.bbi.2010.08.001*
- *Faraut, B., Nakib, S., Drogou, C., Elbaz, M., Sauvet, F., De Bandt, J. P., & Léger, D. (2015). Napping reverses the salivary interleukin-6 and urinary norepinephrine changes induced by sleep restriction. J Clin Endocrinol Metab, 100(3), E416-426. doi:10.1210/jc.2014-2566*
- *Fornadi, K., Lindner, A., Czira, M. E., Szentkiralyi, A., Lazar, A. S., Zoller, R., Molnar, M. Z. (2012). Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients. Int Urol Nephrol, 44(2), 607-617. doi:10.1007/s11255-011-0095-7*
- *Frey, D. J., Fleshner, M., & Wright, K. P., Jr. (2007). The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. Brain Behav Immun, 21(8), 1050-1057. doi:10.1016/j.bbi.2007.04.003*
- *Ghilotti, F., Pesonen, A. S., Raposo, S. E., Winell, H., Nyrén, O., Trolle Lagerros, Y., & Plymoth, A. (2018). Physical activity, sleep and risk of*

ratory infections: A Swedish cohort study. PLoS One, 13(1), e0190270. doi:10.1371/journal.pone.0190270

- *Haack, M., Lee, E., Cohen, D. A., & Mullington, J. M. (2009). Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. Pain, 145(1-2), 136-141. doi:10.1016/j.pain.2009.05.029*
- *Haack, M., Sanchez, E., & Mullington, J. M. (2007). Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. Sleep, 30(9), 1145-1152. doi:10.1093/sleep/30.9.1145*
- *Haack, M., Schuld, A., Kraus, T., & Pollmächer, T. (2001). Effects of sleep on endotoxin-induced host responses in healthy men. Psychosom Med, 63(4), 568-578. doi:10.1097/00006842-200107000-00008*
- *Haack, M., Serrador, J., Cohen, D., Simpson, N., Meier-Ewert, H., & Mullington, J. M. (2013). Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study. J Sleep Res, 22(3), 295-304. doi:10.1111/jsr.12011*
- *Hall, M. H., Smagula, S. F., Boudreau, R. M., Ayonayon, H. N., Goldman, S. E., Harris, T. B., Newman, A. B. (2015). Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. Sleep, 38(2), 189-195. doi:10.5665/sleep.4394*
- *Heiser, P., Dickhaus, B., Opper, C., Hemmeter, U., Remschmidt, H., Wesemann, W., Schreiber, W. (2001). Alterations of host defence system after sleep deprivation are followed by impaired mood and psychosocial functioning. World J Biol Psychiatry, 2(2), 89-94. doi:10.3109/15622970109027498*
- *Hirotsu, C., Rydlewski, M., Araújo, M. S., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2012). Sleep loss and cytokines levels in an experimental model of psoriasis. PLoS One, 7(11), e51183. doi:10.1371/journal.pone.0051183*
- *Horne, J. A., Percival, J. E., & Traynor, J. R. (1980). Aspirin and human sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 49(3-4), 409-413. doi:10.1016/0013-4694(80)90238-2*
- *Hu, J., Chen, Z., Gorczynski, C. P., Gorczynski, L. Y., Kai, Y., Lee, L., Gorczynski, R. M. (2003). Sleep-deprived mice show altered cytokine production manifest by perturbations in serum IL-1ra, TNFa, and IL-6 levels. Brain Behav Immun, 17(6), 498-504. doi:10.1016/j.bbi.2003.03.001*
- *Hurtado-Alvarado, G., Becerril-Villanueva, E., Contis-Montes de Oca, A., Domínguez-Salazar, E., Salinas-Jazmín, N., Pérez-Tapia, S. M., Gómez-González, B. (2018). The yin/yang of inflammatory status: Blood-brain barrier regulation during sleep. Brain Behav Immun, 69, 154-166. doi:10.1016/j.bbi.2017.11.009*
- *Inoué, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R., & Hayaishi, O. (1984). Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. Proceedings of the National Academy of Sciences, 81(19), 6240-6244. doi:10.1073/pnas.81.19.6240*
- *Irwin, M., McClintick, J., Costlow, C., Fortner, M., White, J., & Gillin, J. C. (1996). Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. Faseb j, 10(5), 643-653. doi:10.1096/fasebj.10.5.8621064*
- *Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C., Sadeghi, N., Breen, E. C., Witarama, T., Nicassio, P. (2014). Cognitive behavioral therapy vs. Tai Chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. Sleep, 37(9), 1543-1552. doi:10.5665/sleep.4008*
- *Irwin, M. R., Olmstead, R., & Carroll, J. E. (2016). Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. Biol Psychiatry, 80(1), 40-52. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.014*
- *Irwin, M. R., & Rinetti, G. (2004). Disordered sleep, nocturnal cytokines, and immunity: interactions between alcohol dependence and African-American ethnicity. Alcohol, 32(1), 53-61. doi:10.1016/j.alcohol.2003.10.002*
- *Irwin, M. R., Wang, M., Ribeiro, D., Cho, H. J., Olmstead, R., Breen, E. C., Cole, S. (2008). Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. Biol Psychiatry, 64(6), 538-540. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.004*
- *Johannsen, L., Wecke, J., Obál, F., Jr., & Krueger, J. M. (1991). Macrophages produce somnogenic and pyrogenic muramyl peptides during digestion of staphylococci. Am J Physiol, 260(1 Pt 2), R126-133. doi:10.1152/ajpregu.1991.260.1.R126*
- *Jordan, W., Tumani, H., Cohrs, S., Eggert, S., Rodenbeck, A., Brunner, E., Hajak, G. (2004). Prostaglandin D synthase (beta-trace) in healthy human sleep. Sleep, 27(5), 867-874. doi:10.1093/sleep/27.5.867*
- *Karatas, G., Bal, A., Yuceege, M., Firat, H., Gurcay, E., Ardic, S., & Cakci, F. A. (2018). Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF-α therapy on sleep problems: A polisomnographic study. Int J Rheum Dis, 21(6), 1263-1269. doi:10.1111/1756-185x.13102*
- *Karatas, G., Bal, A., Yuceege, M., Yalcin, E., Firat, H., Dulgeroglu, D., Ardic, S. (2017). The evaluation of sleep quality and response to anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol, 36(1), 45-50. doi:10.1007/s10067-016-3387-6*
- *Kerkhofs, M., Boudjeltia, K. Z., Stenuit, P., Brohée, D., Cauchie, P., & Vanhaeverbeek, M. (2007). Sleep restriction increases blood neutrophils, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women: A preliminary study. Maturitas, 56(2), 212-215. doi:10.1016/j.maturitas.2006.07.007*
- *Kryger, M., Roth, T., & Dement, B. (2017). Sixth Edition Preface. In M. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition) (pp. xxxv): Elsevier.*
- *Kubota, T., Fang, J., Kushikata, T., & Krueger, J. M. (2000). Interleukin-13 and transforming growth factor-beta1 inhibit spontaneous sleep in rabbits. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 279(3), R786-792. doi:10.1152/ajpregu.2000.279.3.R786*
- *Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T., Diekelmann, S., & Born, J. (2011). Sleep after vaccination boosts immunological memory. J Immunol, 187(1), 283-290. doi:10.4049/jimmunol.1100015*
- *Lange, T., Marshall, L., Späth-Schwalbe, E., Fehm, H.-L., & Born, J. (2002). Systemic immune parameters and sleep after ultra-low dose administration of IL-2 in healthy men. Brain, Behavior, and Immunity, 16(6), 663-674. doi:https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00018-1*
- *Lasselin, J., Rehman, J. U., Åkerstedt, T., Lekander, M., & Axelsson, J. (2015). Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. Brain Behav Immun, 47, 93-99. doi:10.1016/j.bbi.2014.10.004*
- *LeBlanc, M., Mérette, C., Savard, J., Ivers, H., Baillargeon, L., & Morin, C. M. (2009). Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. Sleep, 32(8), 1027-1037. doi:10.1093/sleep/32.8.1027*
- *Lekander, M., Andreasson, A. N., Kecklund, G., Ekman, R., Ingre, M., Akerstedt, T., & Axelsson, J. (2013). Subjective health perception in healthy young men changes in response to experimentally restricted sleep and subsequent recovery sleep. Brain Behav Immun, 34, 43-46. doi:10.1016/j.bbi.2013.06.005*
- *Leng, Y., Ahmadi-Abhari, S., Wainwright, N. W. J., Cappuccio, F. P., Surtees, P. G., Luben, R., Khaw, K.-T. (2014). Daytime napping, sleep duration and serum C reactive protein: a population-based cohort study. BMJ Open, 4(11), e006071. doi:10.1136/bmjopen-2014-006071*
- *Libby, P., Lichtman, A. H., & Hansson, G. K. (2013). Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. Immunity, 38(6), 1092-1104. doi:10.1016/j.immuni.2013.06.009*
- *Liu, H., Wang, G., Luan, G., & Liu, Q. (2009). Effects of sleep and sleep deprivation on blood cell count and hemostasis parameters in healthy humans. J Thromb Thrombolysis, 28(1), 46-49. doi:10.1007/s11239-008-0240-z*
- *Liu, T. Z., Xu, C., Rota, M., Cai, H., Zhang, C., Shi, M. J., Sun, X. (2017). Sleep duration and risk of all-cause mortality: A flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies. Sleep Med Rev, 32, 28-36. doi:10.1016/j.smrv.2016.02.005*
- *Majde, J. A., Kapás, L., Bohnet, S. G., De, A., & Krueger, J. M. (2010). Attenuation of the influenza virus sickness behavior in mice deficient in Toll-like receptor 3. Brain Behav Immun, 24(2), 306-315. doi:10.1016/j.bbi.2009.10.011*
- *Miyazaki, K., Itoh, N., Yamamoto, S., Higo-Yamamoto, S., Nakakita, Y., Kaneda, H., Oishi, K. (2014). Dietary heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 promotes voluntary wheel-running and affects sleep rhythms in mice. Life Sci, 111(1-2), 47-52. doi:10.1016/j.lfs.2014.07.009*

- *Murphy, P. J., Badia, P., Myers, B. L., Boecker, M. R., & Wright, K. P., Jr. (1994). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. Physiol Behav, 55(6), 1063-1066. doi:10.1016/0031-9384(94)90388-3*
- *Okun, M. L., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., & Wisner, K. L. (2013). Disturbed sleep and inflammatory cytokines in depressed and nondepressed pregnant women: an exploratory analysis of pregnancy outcomes. Psychosom Med, 75(7), 670-681. doi:10.1097/PSY.0b013e31829cc3e7*
- *Opp, M. R. (2005). Cytokines and sleep. Sleep Med Rev, 9(5), 355-364. doi:10.1016/j.smrv.2005.01.002*
- *Oztürk, L., Pelin, Z., Karadeniz, D., Kaynak, H., Cakar, L., & Gözükirmizi, E. (1999). Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. Sleep Res Online, 2(4), 107-111.*
- *Pappenheimer, J. R., Koski, G., Fencl, V., Karnovsky, M. L., & Krueger, J. (1975). Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. J Neurophysiol, 38(6), 1299-1311. doi:10.1152/jn.1975.38.6.1299*
- *Patel, S. R., Malhotra, A., Gao, X., Hu, F. B., Neuman, M. I., & Fawzi, W. W. (2012). A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. Sleep, 35(1), 97-101. doi:10.5665/sleep.1594*
- *Patel, S. R., Malhotra, A., Gottlieb, D. J., White, D. P., & Hu, F. B. (2006). Correlates of Long Sleep Duration. Sleep, 29(7), 881-889. doi:10.1093/sleep/29.7.881*
- *Peker, Y., Celik, Y., Arbatli, S., Isik, S. R., Balcan, B., Karataş, F., Çağlayan, B. (2021). Effect of High-Risk Obstructive Sleep Apnea on Clinical Outcomes in Adults with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Prospective, Observational Cohort Study. Ann Am Thorac Soc. doi:10.1513/AnnalsATS.202011-1409OC*
- *Petrovsky, N. (2001). Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. Immunol Cell Biol, 79(4), 350-357. doi:10.1046/j.1440-1711.2001.01029.x*
- *Pigeon, W. R., Bishop, T. M., & Krueger, K. M. (2017). Insomnia as a Precipitating Factor in New Onset Mental Illness: a Systematic Review of Recent Findings. Curr Psychiatry Rep, 19(8), 44. doi:10.1007/s11920-017-0802-x*
- *Pisani, M. A., Friese, R. S., Gehlbach, B. K., Schwab, R. J., Weinhouse, G. L., & Jones, S. F. (2015). Sleep in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med, 191(7), 731-738. doi:10.1164/rccm.201411-2099CI*
- *Prather, A. A., Hall, M., Fury, J. M., Ross, D. C., Muldoon, M. F., Cohen, S., & Marsland, A. L. (2012). Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. Sleep, 35(8), 1063-1069. doi:10.5665/sleep.1990*
- *Prather, A. A., Janicki-Deverts, D., Hall, M. H., & Cohen, S. (2015). Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. Sleep, 38(9), 1353-1359. doi:10.5665/sleep.4968*
- *Ram, A., Pandey, H. P., Matsumura, H., Kasahara-Orita, K., Nakajima, T., Takahata, R., Hayaishi, O. (1997). CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. Brain Res, 751(1), 81-89. doi:10.1016/s0006-8993(96)01401-1*
- *Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. Science, 221(4606), 182-184. doi:10.1126/science.6857280*
- *Redwine, L., Dang, J., Hall, M., & Irwin, M. (2003). Disordered sleep, nocturnal cytokines, and immunity in alcoholics. Psychosom Med, 65(1), 75-85. doi:10.1097/01.psy.0000038943.33335.d2*
- *Ricardo, J. S., Cartner, L., Oliver, S. J., Laing, S. J., Walters, R., Bilzon, J. L., & Walsh, N. P. (2009). No effect of a 30-h period of sleep deprivation on leukocyte trafficking, neutrophil degranulation and saliva IgA responses to exercise. Eur J Appl Physiol, 105(3), 499-504. doi:10.1007/s00421-008-0931-3*
- *Sato, N., Marui, S., Ozaki, M., & Nagashima, K. (2015). Cold exposure and/or fasting modulate the relationship between sleep and body temperature rhythms in mice. Physiol Behav, 149, 69-75. doi:10.1016/j.physbeh.2015.05.024*
- *Savard, J., Miller, S. M., Mills, M., O'Leary, A., Harding, H., Douglas, S. D., Winokur, A. (1999). Association between subjective sleep quality and depression on immunocompetence in low-income women at risk for cervical cancer. Psychosom Med, 61(4), 496-507. doi:10.1097/00006842-199907000-00014*
- *Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. J Clin Oncol, 23(25), 6083-6096. doi:10.1200/jco.2005.09.548*
- *Schmidt, E. M., Linz, B., Diekelmann, S., Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2015). Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. Brain Behav Immun, 47, 178-185. doi:10.1016/j.bbi.2014.11.012*
- *Schuld, A., Mullington, J., Hermann, D., Hinze-Selch, D., Fenzel, T., Holsboer, F., & Pollmächer, T. (1999). Effects of granulocyte colony-stimulating factor on night sleep in humans. Am J Physiol, 276(4), R1149-1155. doi:10.1152/ajpregu.1999.276.4.R1149*
- *Serhan, C. N. (2017). Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. Faseb j, 31(4), 1273-1288. doi:10.1096/fj.201601222R*
- *Shearer, W. T., Reuben, J. M., Mullington, J. M., Price, N. J., Lee, B. N., Smith, E. O., Dinges, D. F. (2001). Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. J Allergy Clin Immunol, 107(1), 165-170. doi:10.1067/mai.2001.112270*
- *Simpson N, H. M., Mullington JM. . (2017). Sleep and Immune Regulation. In: Sleep Disorderes Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, edited by Chokroverty S. New York: Springer. 195–203. Retrieved from doi:10.1007/978-1-49396578-6_12*
- *Späth-Schwalbe, E., Lange, T., Perras, B., Fehm, H. L., & Born, J. (2000). Interferon-alpha acutely impairs sleep in healthy humans. Cytokine, 12(5), 518-521. doi:10.1006/cyto.1999.0587*
- *Spiegel, K., Sheridan, J. F., & Van Cauter, E. (2002). Effect of Sleep Deprivation on Response to Immunizaton. Jama, 288(12), 1471-1472. doi:10.1001/jama.288.12.1469*
- *Teno, J. M., Weitzen, S., Fennell, M. L., & Mor, V. (2001). Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? J Palliat Med, 4(4), 457-464. doi:10.1089/109662101753381593*
- *Thimgan, M. S., Gottschalk, L., Toedebusch, C., McLeland, J., Rechtschaffen, A., Gilliland-Roberts, M., Shaw, P. J. (2013). Cross-translational studies in human and Drosophila identify markers of sleep loss. PLoS One, 8(4), e61016. doi:10.1371/journal.pone.0061016*
- *Toth, L. A., Tolley, E. A., & Krueger, J. M. (1993). Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. Proc Soc Exp Biol Med, 203(2), 179-192. doi:10.3181/00379727-203-43590*
- *Trammell, R. A., & Toth, L. A. (2015). Effects of Sleep Fragmentation and Chronic Latent Viral Infection on Behavior and Inflammation in Mice. Comp Med, 65(3), 173-185.*
- *Tsujimura, T., Matsuo, Y., Keyaki, T., Sakurada, K., & Imanishi, J. (2009). Correlations of sleep disturbance with the immune system in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract, 85(3), 286-292. doi:10.1016/j.diabres.2009.07.001*
- *van Leeuwen, W. M., Lehto, M., Karisola, P., Lindholm, H., Luukkonen, R., Sallinen, M., Alenius, H. (2009). Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. PLoS One, 4(2), e4589. doi:10.1371/journal.pone.0004589*
- *van Straten, A., van der Zweerde, T., Kleiboer, A., Cuijpers, P., Morin, C. M., & Lancee, J. (2018). Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. Sleep Med Rev, 38, 3-16. doi:10.1016/j.smrv.2017.02.001*
- *Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol, 231(25), 232-235. doi:10.1038/newbio231232a0*
- *Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., & Bixler, E. O. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. Sleep Med Rev, 17(4), 241-254. doi:10.1016/j.smrv.2012.09.005*
- *Vgontzas, A. N., Pejovic, S., Zoumakis, E., Lin, H. M., Bixler, E. O., Basta, M., Chrousos, G. P. (2007). Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial*

changes in cortisol and interleukin-6 secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab, 292(1), E253-261. doi:10.1152/ajpendo.00651.2005

- *Vgontzas, A. N., Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H. M., Follett, H., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab, 89(5), 2119-2126. doi:10.1210/jc.2003-031562*
- *Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., Buysse, D., Tasali, E. (2015). Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. Sleep, 38(8), 1161-1183. doi:10.5665/sleep.4886*
- *Wilder-Smith, A., Mustafa, F. B., Earnest, A., Gen, L., & Macary, P. A. (2013). Impact of partial sleep deprivation on immune markers. Sleep Med, 14(10), 1031-1034. doi:10.1016/j.sleep.2013.07.001*
- *Yehuda, S., Sredni, B., Carasso, R. L., & Kenigsbuch-Sredni, D. (2009). REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. J Interferon Cytokine Res, 29(7), 393-398. doi:10.1089/jir.2008.0080*
- *Yoshida, H., Kubota, T., & Krueger, J. M. (2003). A cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates spontaneous and TNF-alpha-induced non-rapid eye movement sleep in rabbits. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 285(1), R99-109. doi:10.1152/ajpregu.00609.2002*
- *Zager, A., Andersen, M. L., Ruiz, F. S., Antunes, I. B., & Tufik, S. (2007). Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 293(1), R504-509. doi:10.1152/ajpregu.00105.2007*

BÖLÜM 51
Uyku Tıbbına Dair Ek Notlar

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0051

Uyku ve Genetik

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Uyku, değeri sıklıkla göz ardı edilmesine karşın, yaşamsal önem taşıyan hayati bir süreçtir. Enerjinin korunması, fiziksel ve zihinsel sağlığın sürdürülebilmesi, restorasyon ve rejenerasyon gibi süreçlerin başarılı bir şekilde sağlanabilmesi için sağlıklı bir uyku yapısına sahip olunması gerekir. Nitekim uyku yoksunluğu ile yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere, sağlıklı uyku yapısı bozulduğunda ya da uyku hastalıklarının varlığında, kişinin yaşam kalitesi önemli boyutlarda bozulur, kognisyon ve bilişsel fonksiyonlar etkilenir, ikincil hastalıklar ve hayati risk oluşturan komplikasyonlar ortaya çıkar (Hanson ve Huecker, 2020; Liew ve Aung, 2020). Uyku yoksunluğunun kardiyovasküler, nörolojik, kognitif, endokrin ve immünolojik sistemler üzerindeki etkilerinin altta yatan mekanizmalarından biri, uykunun moleküler düzeyde genetik ve/veya epigenetik mekanizmalar üzerindeki önemli etkileridir.

GENETİK YAPITAŞLARI

Uyku ve genetik ilişkisine değinmeden önce, genetik yapıtaşlarını kısaca özetlemek faydalı olacaktır. Deoksiribonükleik asit (DNA) zincirini oluşturan en temel yapıtaşları nükleotidlerdir. Bir nükleotid, bir nükleosid ile bir fosfat grubundan oluşur. Bir nükleosid ise, merkezinde beş karbonlu şeker (deoksiriboz) ile bir nitrojen bazdan oluşmaktadır; nitrojen bazlar adenin, timin, guanin veya sitozin olabilir. Sonuç itibariyle, şeker ve nitrojen baz bileşiminden oluşan nükleoside fosfat eklenmesi ile nükleotidler oluşmaktadır (Alberts ve ark., 2002). DNA, polinükleotid dizilerinden oluşan iki zincirin birbiri etrafında çift sarmal oluşturması sonucunda elde edilen bir yapıdır ve çoğalma, büyüme, gelişme gibi tüm işlevlerin genetik talimatlarını taşır. Uzun DNA molekülleri, histon proteinleri ile birleşerek yoğun bir yapı olan kromozomları oluştururlar. Kromozomlar üzerinde bulunan genler, belirli bir fonksiyonu kodlayan DNA bölgelerinden oluşmaktadır. DNA'yı oluşturan nükleotid dizisinden, ribonükleik asit (RNA) kopyasının oluşturulması sürecine transkripsiyon adı verilir. Genetik özellikler, bu bağlamda, birincil olarak DNA dizilimini, DNA dizilimi ile ilişkili değişiklikleri veya mutasyonları tanımlar. Kalıtım ile ilgili genetik bilgilerin bütünü, genom olarak adlandırılır.

Epigenetik mekanizmalar denildiği zaman ise, nükleotid dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu veya aktivasyonunu etkileyerek, genin fonksiyonunda değişikliğe yol açabilen mekanizmalar anlaşılmaktadır (Dupont ve ark., 2009). Epigenetik fonksiyonlara örnek olarak DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu verilebilir. Hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve büyümesi gibi pek çok hücresel işlev esnasında, epigenetik mekanizmalar gen ekspresyonlarını etkilerler ve hastalıkların patogenezinde, teratojenik veya karsinojenik süreçlerde önemli rol oynarlar.

GENOMİK RİTİM

Genom boyu ilişkilendirme analizleri, DNA mikrodizi (microarray) çalışmaları ile birlikte, hücresel boyuttaki pek çok biyolojik fonksiyonların daha anlaşılabilir hale gelmesini sağlamıştır. Uykunun hücresel düzeyde gen ekspresyonu üzerindeki etkileri, uyanıklık ve uyku esnasında olmak üzere iki dönemde de incelenmiş ve hücresel fonksiyonlarda görev alan pek çok genin siklik bir ritme sahip olduğu ortaya konulmuştur (Cirelli ve ark., 2004; Porkka-Heiskanen, 2003). Gerek beyin gerekse periferik dokulardaki çok sayıdaki gen ekspresyonu ve transkripsiyon işlemi, uyanıklık ve uyku ritmi ile uyumlu bir şekilde değişkenlik gösterir. Gen ekspresyonu, hem karanlık-aydınlık ritmi ile ilişkili, hem de davranışsal durum ile yani uyanıklık-uyku dönemi ile ilişkili değişkenlik göstermektedir. Gen transkripsiyon işlemlerinin yaklaşık %10'u sirkadiyen salınıma sahiptir, yaklaşık %5'i ise, günün hangi dönemi olduğuna bakılmaksızın, uyanıklık-uyku davranışı ile ilişkilidir. Bu bağlamda, uyku ve uyanıklığın farklı davranışsal ve elektrofizyolojik özelliklerinin olması gibi, moleküler düzeyde de farklılıklara sahip olduğu görülmektedir.

Hücre fonksiyonları ile ilişkili pek çok işlevin gerçekleştirilmesinde görev alan gen ve transkripsiyon işlemlerinin uyanıklık ve uyku dönemlerine göre aktivasyonu, Tablo 1'de verilmiştir (Cirelli ve ark., 2004). Mikrodizi çalışmaları sonucunda elde edilen bu veriler, uykunun fonksiyonu hakkındaki bilgilerin gelişmesinde oldukça yol gösterici olmuştur. Nitekim sinaptik homeostazın sağlanması, yani uyanıklıkta doygunluk seviyesi artan sinaptik yoğunluğun ölçek-küçültme (downscaling) fonksiyonu uykuda gerçekleşmektedir. Uyanıklıkta artan endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı uykuda düzelmektedir. Beyinde DNA tamiri ve makro-moleküllerin sentez işlemleri de uyku esnasında ortaya çıkmaktadır. Tüm bu fonksiyonların uyanıklık-uyku döngüsüne göre farklılaşması, uyanıklıkta ve uykuda aktif olan gen ve transkripsiyonları ile mümkün olmaktadır (Mackiewicz ve ark., 2009; Tononi ve Cirelli, 2014).

Uyanıklık ve uykuda aktif genler, yaş ile ilişkili olarak da değişkenlik gösterir (Tablo 2) (Guo ve ark., 2019). Her ne kadar yaş ile birlikte hem uyanıklıkta hem de uykuda aktif olan genlerin ekspresyonunda yaygın bir azalma gösterilse de, uyku bağımlı yolaklar ileri yaşta daha belirgin bir şekilde etkilenir. Bunlar arasında en dikkat çekici yolaklar, özellikle, sinaptik transmisyon, sinaptogenez-ilişkili hücre adezyonu, akson kılavuzu ve nörogenez ile ilişkili yolaklardır. Bu bulgular, sinaptik plastisitenin ve kognitif işlevlerin yaşlanma ile ilişkili olarak azalmasında gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin de rol oynadığını göstermektedir.

Tablo 1. Hücrenin temel fonksiyonları ile ilişkili gen ve transkripsiyonların uyanıklık-uyku dönemlerine göre aktivasyonları (Cirelli ve ark., 2004).

Hücre fonksiyonları		Uyanıklıkta aktif		Uykuda aktif	
		Gen / Transkripsiyon	Fonksiyon	Gen / Transkripsiyon	Fonksiyon
Davranış, gelişme	**Öğrenme, hafıza**	*Arc, BDNF, NGFI, vb*	Sinaptik plastisite	*Kalsinörin, CaMKIV*	Sinaptik plastisite
Büyüme ve devamlılık	**Transport**	-	-	*Rabs, Arfs, NSF, vb*	Zar geçişleri ve onarımı
	Metabolizma	*Mitokondriyal genler, GLUT1*	Enerji metabolizması	*HMGCoA sentaz, vb*	Kolesterol biyosentezi
		Per2, NGFI-A, NGFI-B, CHOP	Transkripsiyon (pozitif düzenleme)	*NF1, Id2, vb*	Transkripsiyon (negatif düzenleme)
		PEK	Translasyon (negatif düzenleme)	*eEF2, eIF4A!!*	Translasyon (pozitif düzenleme)
	Stres yanıtı	*HSPs, BIP, Grp94, vb*	Katlanmamış protein cevabı	-	-
İletişim	**Sinyalleşme**	*COX2, Rgs2, TPA, vb*	Depolarizasyon	*TREK-1, TASK-1*	Hiperpolarizasyon
		Narp, Homer, vb	Glutamaterjik nörotransmisyon	*dig3, gephyrin, vb*	GABAerjik nörotransmisyon

Tablo 2. Uyanıklık ve uyku dönemlerinde aktivasyon gösteren genlerin ve fonksiyonlarının yaşa göre dağılımları (Guo ve ark., 2019).

Uyanıklıkta aktif genler	**Ortak**	• ER stresi • Transkripsiyon • VEGF cevabı • Defosforilasyon • Ritmik işlevler • FoxO sinyali • cAMP yanıtı • MAPK sinyali • Kinaz aktivitesi • Sitokin aktivitesi • Deoksijenaz aktivitesi • Yağ dokusu farklılaşması	• *Hspb1, Hspa5, Dnajb5, Pdia4, Xbp1* • *Egr1, Fos, Fosb, Junb, Crem* • *Vegfa, Egr3, Srf, Xbp1* • *Dusp1, Dusp4, Dusp5, Ptpn1* • *Arntl, Per1, Per2, Crem, Sik1* • *Cdkn1a, Ccnb1, CCnd3* • *Crem, Sik1, Fos, Egr1* • *Fos, Hspb1, Cdkn1a* • *Sik1, Cdkn1a, Ccnb1* • *Crh, Scg2, Il12a, Cx3cl1* • *Scd4, P4ha1, Ptgs2, Tet3* • *Egr2, Nr4a1, Nr4a2, Nr4a3*
	Gençlerde aktif	• Aktin bağlanması • GTPaz aktivitesi	• *Crocc, Tns1, Fscn1, Fhod1* • *Arhgef19, Arhgap4, Arhgef1*
	Yaşlılarda aktif	• Lipid transportu • Transkripsiyon • T-hücre sinyalleşmesi	• *Star, Plekha3, Plekha8, Snx16* • *Atf3, Ppargc1b, Zfp568* • *Ptpn22, Dusp3, Dusp7, Ephx2*
Uykuda aktif genler	**Ortak**	• DNA tamiri • Sinyalleşme • G-protein işlevleri	• *Exo1, Brca2, Rad50, Pole, Casp3* • *Gabra4, Grin3a, Clcc1, Slc13a5* • *Gpr12, Gpr21, Gpr25, Gpr165*
	Gençlerde aktif	• Hücre adezyonu • Aksonal kılavuz • Sinyalleşme • Kinaz aktivitesi • Klor kanal aktivitesi	• *Cdh7, Pcdh10, Reln, Nrxn3* • *Met, Mapk1, Ppp3ca, Ppp3cb* • *Abca1, Gpr22, Slitrk2, Slc22a3* • *Cmpk1, Cmpk2, Ak8, Nme5* • *Gabrb2, Gabrg2, Clcn3, Slc26a4*
	Yaşlılarda aktif	• Kollajen • Zar geçişleri • Kalsiyum transportu	• *Cdhr3, Col14a1, Col5a1, Mmp11* • *Cdhr3, Cacna2d4, Slc24a4, Slc9a3* • *Cdhr3, Cacna2d4, Mmp11, Slc9a3*

Uyku esnasında aktif olan en önemli gen ve transkripsiyon yolaklarından birisi DNA tamir mekanizmalarıdır (Bellesi ve ark., 2016). Uykuda aktivasyon gösteren DNA tamir yolakları, uyanıklıktaki yüksek nöron aktivasyonu ile oluşan DNA hasarını tamir etmektedir. Yaşla birlikte (özellikle 40 yaşından sonra), gerek uyanıklıkta aktif olan ve DNA tamirini tetikleyen genlerin ekspresyonu (örneğin, *Cdkn1a, Ccnd2, ve Gadd45a*), gerekse uyku bağımlı DNA tamirinde azalma görülür ve bu durum yaş ile ilişkili DNA hasarı artışından sorumludur (Lu ve ark., 2004).

Uyku, beyinde pek çok alanda kolesterol sentezinin yapılabilmesi için de gerekli bir dönemdir. Özellikle oligodendrositler ve astrositlerde sentezlenen kolesterol, miyelin üretiminde ve tamirinde kullanılır. Kolesterol sentezinde görev alan pek çok enzim üretimi ile ilişkili gen ekspresyonları (örneğin, *Lss, Nsdhl, Fdft1, Fdps, Dhcr7 ve Mvd*) uyku esnasında artar (Zhang ve Liu, 2015; Guo ve ark., 2019). Uyku ritmi bozulduğunda, sirkadiyen kayma ile ilişkili periferik kandaki mononükleer hücrelerde *Clock* gen ekspresyonu bozulur. Bu durum, endoplazmik retikulum üzerindeki stresi arttırarak glikoz ve kolesterol düzeylerinde artış şeklinde metabolik dengesizlik ortaya çıkarır (Ferraz-Bannitz ve ark., 2021). Metabolik sendrom ile ilişkili pek çok insan sirkadiyen geni tanımlanmıştır, örneğin *ARNTL, Cry2 (cryptochrome circadian clock 2)*, nükleer reseptör alt grupları *Nr1d1* gibi. Uyku yoksunluğu ile ilişkili kolesterol düzeylerinde artış ve karaciğer yağlanması, bu genlerdeki sirkadiyen salınımın bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Xing ve ark., 2020). Yaşlanma da kolesterol sentezinde görev olan ve uyku bağımlı aktivasyon gösteren gen ekspresyonları ve transkriptlerinde artışa neden olur ve bu artış, yaşlanma ile birlikte miyelin tamir ihtiyacındaki artış ile uyumlu olarak değerlendirilir. İleri yaş ile birlikte artış gösteren bir diğer yolak, immün sistem ve mikroglia artışı ile ilişkilidir (örneğin, *Clec7a, Cybb, Itgax ve Csf1*); uyku bağımlı genlerin özellikle ileri yaş ile birlikte artış göstermesi, nörogenez ve sinaptogenezdeki azalma ile korelasyon gösterir (Reshef ve ark., 2017). Ek olarak, apoptoz ile ilişkili uyku bağımlı genlerde de (örneğin, *Casp1, Casp12, Ngfr, Tnfrsf9, Adamtsl4, Lsp1, Irak3*) yaşlanma ile birlikte artış görülür.

Sonuç itibariyle, çok sayıda genin uyku ve uyanıklık dönemlerine göre farklı aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Gen ekspresyon ve transkripsiyon düzeylerindeki değişiklikler, uykunun fonksiyonlarına dair önemli bilgiler sunmakta, yaş ile bağımlı değişkenlikler ise, ileri yaşta gözlenen uyku yapısındaki bozulma ile birlikte etkilenen bilişsel ve fiziksel fonksiyonların altta yatan mekanizmasını da aydınlatmaktadır. Özellikle uyku bağımlı süreçler yaşlanmaya karşı daha hassastır ve daha belirgin değişiklikler gösterir (Guo ve ark., 2019). Tüm bu bulgular ışığında, yaş ile ilişkili uyku bozuklukları ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki bağlantıların ortaya konulmasında, moleküler hedeflerin de yer alması gerektiği vurgulanabilir.

UYKU VE KOGNİSYONUN MOLEKÜLER TEMELLERİ

Gen ekspresyonu veya transkript işlemleri gibi genetik mekanizmaların da sirkadiyen bir ritme sahip oldukları ve bazı genlerin özellikle karanlıkta ve uykuda aktif hale geldiği bilinmektedir. Bakıldığında, uyku esnasında aktifleşen mekanizmaların, özellikle DNA tamiri, sinaptogenez ve nörogenez ile ilişkili yolaklar olduğu görülmektedir. Önceki bölümlerde detaylı bir şekilde ele alındığı üzere (bakınız, Bölüm 49), hafızanın konsolidasyonu için uykunun önemi ve işlevi düşünüldüğünde, uyku esnasında sağlanan sinaptik plastisite ve kognitif işlevlerin altta yatan temel mekanizmalarının, moleküler boyutta meydana gelen gen ekspresyon değişiklikleri ve transkript işlemleri olduğu söylenebilir. Uykuda aktivasyonu sağlanan genler, uyanıklığa dair deneyimlerin – muhtemelen aynı sinapsların güçlendirilmesi amacı ile – tekrar aktive olmalarını sağlar ve hafızanın konsolidasyonunda rol oynarlar. Nitekim sirkadiyen sistem ile ilişkili genler, uykuda bilişsel işlevlerin modülasyonu esnasında da önemli görev üstlenirler (Bolsius ve ark., 2021).

Uyanıklıktaki öğrenme süresi ile paralel bir artış göstermekle birlikte, intrakortikal bağlantılarda ve dendritik dallanma ile şekillenen sinaptik plastisite sonucunda yavaş dalga aktivitesinde (hızlı göz hareketleri [rapid eye movement, REM] olmayan [non-REM, NREM] uyku evresi-3, N3) artış gözlenir. Uykuda yavaş dalga aktivitesinin bölgesel olarak, özellikle motor işlevler ile ilişkili kortikal alanlarda artış göstermesi de muhtemelen uyanıklıkta öğrenilen motor becerilerin konsolidasyonunu yansıtır. Motor öğrenme ile özellikle ilişkili olduğu öne sürülen *Fos* ve *Arc* gen ekspresyonlarındaki artış, basit bir nöronal aktivasyonu yansıtmaktan ziyade, öğrenme süreci için vazgeçilmez olan sinaptik plastisite sürecinin göstergeleridir. Uykunun farklı evrelerinde, farklı hafıza elementleri konsolide olmaktadır; buna göre NREM uyku evresinde uyanıklıkta aktif olan ve hipokampal tetikleme sağlayan plastisite ile ilişkili genlerin (örneğin, *zif-268, Arc, Homer1a* genleri) ekspresyonlarında önce azalma ve ardından REM uyku evresinde artış meydana gelir. Böylelikle, muhtemelen uyanıklıkta elde edilen sinaptik bağlantılar güçlendirilmiş ve uyanıklık deneyimleri uykuda konsolide edilmiş olur (Hanlon ve ark., 2009). Hafızanın konsolidasyonu ve stabilizasyonu "uzun-dönem potansiyasyon" mekanizmaları ile gerçekleşir; nöral ağlarda gerekli modifikasyonların yapılabilmesi için hızlı bir genetik aktivasyon işlemi gereklidir. Bu işlev için, *Mapk/Erk* (mitojen-aktif protein kinaz / hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz) sinyalleşme sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışması ve *Creb* proteini (3′-5′-siklik adenozin monofosfat [cAMP] yanıtlı element bağlama proteini; cAMP responsive element binding [Creb] protein) üretimi ile birlikte nöronal *zif268* gen transkripsiyonuna ihtiyaç duyulur (Bozon ve ark., 2003). Uyku yoksunluğu, *Mapk/Erk* fosforilasyonunda bozulma ve Creb proteininde fonksiyonel baskılanmaya neden olarak nöronal *zif268* gen transkripsiyonunu etkiler ve kognisyonda belirgin bozulmaya neden olur.

Yaşlanma ile ilişkili olarak ortaya çıkan kognitif bozuklukta, uyku süresinin kısalması ve uyku fragmantasyonu sorumlu tutulmaktadır. Ancak moleküler boyutta hücresel fonksiyonlar incelendiğinde, gen ekspresyon değişikliklerinin ve DNA hasarının altta yatan patofizyolojik sürece dâhil oldukları görülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalar, uyku yoksunluğu sonrasında periferik kan hücrelerinde yaşlılık ile ilişkili proteinlerin (SASP, $p16^{INK4a}$) ve DNA hasarını gösteren lökosit gen ekspresyonunun arttığını göstermiştir (Carroll ve ark., 2016). Bu gen ekspresyon değişiklikleri, hücre döngüsünü durdurur, hücresel yaşlanmayı tetikler ve yaşlı bireylerdeki kognitif etkilenmenin mekanizmalarından birisini oluşturur. Benzer süreçler, biyolojik yaşlanma ve yaş ile ilişkili fizyolojik uyku yapısı değişikliklerinden de sorumludur.

UYKU YOKSUNLUĞU VE GENETİK TOKSİSİTE

Hücresel fonksiyonların eksiksiz ve doğru bir şekilde yerine getirilebilmesi ve moleküler düzeyde genetik süreçlerin sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için uykunun önemi, uyku yoksunluğu ile yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yukarıda bahsedildiği üzere, uyku bağımlı genler, ekspresyonları ve transkripsiyonları, uyku yoksunluğu ve uyku fragmantasyonu ile etkilenirler ve sorumlu oldukları yolakların da etkilenmesi sonucunda fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gözlenir. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), periyodik ekstremite hareket bozukluğu ya da insomni gibi çoğu uyku bozukluğu da uykunun yapısında bozulma ve uyku yoksunluğuna neden olmaları sonucunda biyolojik süreçlerde aksaklıklara yol açar (Leibowitz ve ark., 2006). Bu etkileşimin moleküler düzeydeki mekanizmaları özellikle son yıllarda dikkati çekmeye başlamıştır.

Uyku Yoksunluğunun Genotoksik Etkileri

Uyku yoksunluğu, metabolik işlevler, stres cevabı, enflamasyon, sirkadiyen ritim ve hücresel büyüme ve sinyalleşme yolakları gibi pek çok yaşamsal fonksiyon ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkilemektedir (Cirelli ve ark., 2006; Terao ve ark., 2006). Dinamik ve süreğen bir süreç olan DNA hasarı ve tamiri de pek çok hücresel olay ve çevresel koşullardan etkilenmektedir. Gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları, uyku süresinde kısalma ve fragmantasyon sonucunda DNA hasarında artış meydana geldiğini ortaya koymaktadır (Andersen ve ark., 2009; Cheung ve ark., 2019). Uyku yoksunluğunu takiben, hücre döngüsü kesintiye uğrar, DNA hasarı ve genotoksisite meydana gelir. DNA tamirinin etkin bir şekilde yapılamaması, genomik kararlılığın bozulmasına ve hücre ölümüne yol açar. DNA tamirinin uygunsuz ve doğru olmayan bir şekilde yapılması ise onkojenik transformasyon sürecini başlatabilir. Diğer yandan, uyku yoksunluğu, DNA tamir gen ekspresyonlarının da azalmaya neden olur.

Sirkadiyen ritim ile ilişkili mekanizmalarda görev alan pek çok gen, aynı zamanda onkogenez mekanizmalarıyla da ilişkilidir; örneğin *Arntl2, Nr1d1 ve Npas2* genleri onkogenezde artışa neden olurken; *Pers, Crys ve Rors* genleri ise tümör baskılayıcı etkilere sahiptirler (Barbosa Vieira ve ark., 2021). Özellikle son 10 yılda çok sayıdaki çalışmalar ile sirkadiyen ritim ile ilişkili genlerin karsinogenez ile yakın ilişkili olduklarına dair bilgiler elde edilmiştir. Uyku yoksunluğunu takiben, kortekste ve özellikle hipotalamusta pek çok gende artmış azalmış ekspresyona bağlı olarak immün sistem üzerinde baskılanma ve enflamasyon mekanizmalarında artış ile birlikte onkogenetik süreç tetiklenir. Bunun yanı sıra, gen ekspresyonlarındaki değişiklik diyabet gibi metabolik sorunlara da neden olur ve otokrin/parakrin bir şekilde salınan sitokinler, kanser gelişimine katkıda bulunur. Gen ekspresyonlarındaki değişimlerin bir kısmı, metilasyon mekanizmalarındaki bozukluklar ile açıklanır (ileride ele alınmıştır). Tek hücre jel (*comet*) deneysel çalışmalarında gösterildiği üzere, uyku yoksunluğunun DNA hasarı üzerindeki etkileri farklı organlarda farklı etkilere sahiptir. En belirgin etkilenme beyin dokusunda ve kan hücrelerinde izlenir; buna karşın karaciğer ve kalp hücrelerindeki etkilenme belirgin değildir. Ancak santral sirkadiyen salınım sistemlerinde meydana gelen gen ekspresyon değişiklikleri ve epigenetik mekanizmalar sonucunda, periferik sistemlerdeki sirkadiyen fonksiyonlar da etkilenir ve pek çok organda ya da sistemde uyku yoksunluğu ile ilişkili bozukluklar ve kanser gelişimi izlenir. Bununla birlikte, farklı uyku evrelerinin yoksunluğu (REM veya NREM uyku evresi) sonucunda oluşabilecek farklılar konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genetik Toksisite Mekanizmaları

Uyku yoksunluğunun genetik toksisiteye neden olduğu potansiyel yolaklar henüz net olarak ortaya konulmayı beklemekle birlikte, hücresel stresin tamir edilememesi ve hasarın birikimi gibi biyolojik yaşlanmaya neden olan mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Hücrelerin moleküler düzeyde tamir mekanizmalarının bozulmasına ve genetik hasara neden olan ana yolaklar, gen ve transkriptlerinde düzeylerindeki değişiklikler, kronik enflamasyon, oksidatif stres artışı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğudur.

Sirkadiyen sistemin moleküler boyutta etkilenmesi

Uyku yoksunluğu sirkadiyen ritim ile ilişkili çok sayıdaki genin fonksiyonlarını etkilemektedir (Hor ve ark., 2019; Emekli ve ark., 2020). Uzun dönem uyku yoksunluğunu takiben çoğu sirkadiyen genin ritmik ekspresyonunda azalma gözlenir (örneğin, *Arntl, Per2, Per3, Nr1d1, Nr1d2, Cry2, Ciart, Dbp, Nfil3 ve Bhlhe41* gibi). Beraberinde, hedef genlerin DNA aktivasyonu için gerekli sirkadiyen transkripsiyon faktörlerinde de baskılanma izlenir (örneğin, Bmal1 ve Npas2 gibi). Bu bilgiler ışığında, uzamış uyanıklık dönemi ve uyku yoksunluğu sonucunda sirkadiyen sistemin çekirdeğinde yer alan moleküler mekanizmaların direkt olarak etkilendiği görülmektedir. Bununla birlikte, uyku yoksunluğunun sirkadiyen ritim ile ilişkili genler üzerindeki etkileri, etkilediği beyin bölgeleri açısından seçicilik gösterir; özellikle etkilenen suprakiazmatik çekirdek dışında, ön beyin, hipotalamus ve habenular alanlar etkilenir (Bolsius ve ark., 2021). Uyku yoksunluğunun periferik sistemdeki etkileri de seçicilik gösterir; özellikle plazma hücrelerinde lökositlerde gen ekspresyon değişiklikleri daha belirgindir.

Sirkadiyen sistem ile ilişkili genlerin ritmik fonksiyonlarının etkilenmesi, çok sayıda metabolik bozukluk ve hastalıkların ortaya çıkması için önemli bir risk oluşturur (Maury ve ark., 2014). Hayvanlarda yapılan deneysel modellerde, *Bmal1* gen bozuklukları hiperlipidemi, obezite ve kan basıncında artış ile; *Clock* gen bozuklukları hiperlipidemi ile; *Cry* gen bozuklukları hiperglisemi ve bozulmuş glikoz toleransı ile; ve *Rev-Erb* gen bozuklukları hiperglisemi ve trigliserit yüksekliği ile ilişkili olarak saptanmıştır. Metabolik etkilenmeler sonucunda hücre fonksiyonlarındaki bozulma ve enflamasyon artışı da genetik toksisitenin artmasına neden olur.

Homeostatik süreç, sirkadiyen ritim ile birlikte uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden iki mekanizmadan birisidir (bakınız, Bölüm 3 ve Bölüm 4). Sirkadiyen ritim esas olarak uykunun zamansal parametrelerinin kodlanmasında sorumlu iken, homeostatik süreç NREM uyku evresindeki yavaş dalga salınımının ortaya çıkmasını, sıklığını ve amplitütünü kontrol eder. Uyku yoksunluğuna bağlı homeostatik dürtü artışı ve derin NREM uyku evresinde *'rebound'* bir artış gözlenir. Her ne kadar sirkadiyen ve homeostatik süreçlerin işlevleri birbirinden bağımsız gibi görünse de, moleküler düzeyde ele alındığında, sirkadiyen süreçler ve homeostaz ile ilişkili süreçlerin, pek de birbirinden ayrı iki sistem olmadığı görülmektedir (Franken ve Dijk, 2009). Sirkadiyen genler, uykunun düzenlenmesi üzerindeki etkilerinin yanı sıra, hücresel ritmik aktivite gösteren hemen her işlevin düzenlenmesinde de önemli rol oynarlar. Bu bağlamda, homeostatik sürecin işlevlerinde de sirkadiyen genlerin görev alması şaşırtıcı değildir. Nitekim özellikle *Cry1/2, Bmal1, Clock, Npas2 ve Per2/3* olmak üzere pek çok sirkadiyen saat geni ve transkriptleri homeostatik dürtü artışını düzenleyici etkiye sahiptir (Franken ve Dijk, 2009; Goel ve ark., 2009).

Sirkadiyen gen ekspresyonlarındaki değişiklik, karsinogenez süreci açısından da önemli bir risk faktörüdür (Ashok Kumar ve ark., 2019). Sirkadiyen sistemin düzenlenmesinde görev alan *Bmal1, Clock, Per1 ve Cry* genleri, oldukça kritik zamansal bir program olan hücre çoğalma döngüsünün kontrolünde ve genomik kararlılığın sağlanmasında görev alır. Sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonlarındaki değişimler, DNA hasarına ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Daha az oranda, DNA tamir mekanizmalarının da bozulduğu görülür; nükleotit eksizyon tamirinde görev alan bazı genlerin transkripsiyonları ritmik aktivite gösterir ve sirkadiyen saat genleri (örneğin, *Bmal1*) tarafından düzenlenir. Bu bağlamda, uyku yoksunluğu sonucunda ortaya çıkan sirkadiyen sistem ile ilişkili genetik etkilenmeler, hücre döngüsünü bozarak DNA hasarına ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak genomik kararlılığın bozulmasına ve karsinogeneze yol açmaktadır.

DNA tamir gen ve transkriptlerinde azalma

Uyku yoksunluğu sonucunda, DNA tamir genlerinin (örneğin, *ERCC1, OGG1 ve XRCC1* gibi) ekspresyonunda azalma izlenir. Bu durum, nükleotid eksizyonu, baz eksizyonu ve rekombinasyon tamirinde görevli enzimlerin üretilmesinden sorumlu gen ekspresyonlarında azalma ile birlikte artmış mutasyon oranı ve tümörigeneze neden olur (Cheung ve ark., 2019). Benzer değişiklikler, sirkadiyen kayma sonrasında da izlenir; nükleotid eksizyon tamirinde göre alan *Xpa* geni ya da hücre siklüsü ve apoptoz meka–

nizmalarında görev alan *Wee1, Tp53, Myc, Atr, Cdk4 ve Cdkn1c* gibi çok sayıda genlerin sirkadiyen düzenlenmesi etkilenir ve genomda dengesizlik ile birlikte DNA hasarı oluşur (Koritala ve ark., 2021). DNA hasarı ile birlikte hücre stresinde artış, hücreden DNA hasar cevabı (DNA damage response, DDR) elementlerinin salınmasına ve hücrenin yaşlanmasına neden olur (Carroll ve ark., 2016). Uyku yoksunluğu, özellikle nükleer faktör-κB (NF-κB) ilişkili gen ekspresyonu olmak üzere yaşlanma ile ilişkili diğer gen ekspresyonlarını arttırır. DDR sinyallerinde de artış izlenir, yaşlanma ile ilişkili fenotip ekspresyonu ortaya çıkar ve hücresel yaşlanma süreci başlar. Yaşlı bir hücre, daha çok enflamatuar sitokin ve kemokin salgılar ve sürecin kronikleşmesine yol açar.

Enflamasyon

Uyku süresinin azalması ile birlikte, hücresel doğuştan (innate) bağışıklık sistemi cevabında önemli değişiklikler ortaya çıkar. Uyku yoksunluğunun gerek hayvanlarda yapılan deneysel modellerde, gerekse insanlarda yürütülen çalışmalarda bağışıklık sistemi ile ilişkili fonksiyonları etkilediği ve sitokin salınımını arttırarak proenflamatuar bir cevabı tetiklediği bilinmektedir (Alkadhi ve ark., 2013). Uyku yoksunluğu, hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks fonksiyonlarını etkiler; beyin-omurilik sıvısında artan kortikosteron düzeyleri, hipotalamusta *Clock* gen ekspresyonlarının sirkadiyen salınımının bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda ise glial hücre aktivasyonu ve enflamatuar sitokin artışı tetiklenir (Xing ve ark., 2021). Uyku yoksunluğunu takiben ortaya çıkan stres cevabı değişiklikleri, katekolamin ve kan basıncı düzenleme bozuklukları, vasküler fonksiyonlarda bozulma ve insülin direncinde artış gibi metabolik sistemlerin etkilenmesi de enflamasyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. En sık çalışılan ve en iyi bilinen sitokinler, interlökin-1β, tümör nekroz faktörü-α ve interlökin-6'dır (Irwin ve ark., 2008; Barbosa Vieira ve ark., 2021). Bununla birlikte, pek çok enflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonunda ve/veya transkripsiyonunda da uyku yoksunluğu sonrasında belirgin artış izlenir (örneğin, *TNF-tetiklenmiş protein-3, IL-1β, katepsin, CD83 antigen, kemokin ligand 3, IL-8, EGF-benzeri büyüme faktörü, Toll-benzeri protein ve Period1* geni gibi). Karaciğerden enflamasyona cevap olarak salınan C-reaktif proteini (CRP) de uyku yoksunluğu sonrasında artar. Artmış proenflamatuar sitokin salınımı, serbest radikal oluşumu tetikleyerek oksidatif hasara katkıda bulunur. Bu bağlamda, gen ekspresyon değişiklikleri sonucu ortaya çıkan enflamasyon, uyku yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan ateroskleroz veya insülin direnci gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi komplikasyonların altta yatan mekanizmalarından birisini oluşturur.

Nitrik oksit artışı

Nitrik oksit ile ilişkili yolaklar, uyku-uyanıklık döngüsü ile yakından ilişkilidir. Savunma mekanizmalarında ve homeostazın sağlanmasında oldukça önemli bir role sahip olan nitrik oksit, bu etkisini düşük dozlarda ve sınırlı bir süre salındığı durumlarda gösterir. Buna karşın, uzun süre ve yüksek dozda nitrik oksit düzeyleri, etkin bir serbest radikal etkisi ile oksidatif stres ve enflamasyon artışına neden olur. Ek olarak, mutagenezde artışa ve genomik kararlılığın bozulmasına yol açarak DNA hasarını arttırır (Nakamura ve ark., 2006; Andersen ve ark., 2009).

Oksidatif stres

Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda, uykunun süresinde kısalma ve fragmantasyonu ile antioksidan moleküllerde azalma sonucunda DNA hasarında artışın meydana geldiği gözlenmiştir. Uyku yoksunluğu sonucunda serbest oksijen radikalleri üretimi artar ve antioksidan savunma düzeyinin üzerine çıkar. Çoklu doymamış yağ oranının yüksek olması nedeniyle antioksidan savunması daha zayıf olan beyin dokusu, beraberinde yüksek metabolik hızı ve artmış oksijen tüketimi nedeniyle oksidatif hasarın gelişimine karşı daha fazla hassastır. Oksidan – antioksidan dengesindeki bozulma yağ peroksidasyonu, DNA hasarı ve hücre ölümüne doğru giden pek çok kademeli süreci başlatır (Kumar ve Singh, 2008).

En önemli endojen antioksidan olan glutatyon (L-gamma-glutamil-L-sisteinil-glisin, GSH) tüm hücrelerde bulunur ve hücrelerin serbest radikallerden korunmasında merkezi rol oynar (Trivedi ve ark., 2017). Uyanıklıkta nöronal elektriksel potansiyellerin sağlanabilmesi için hızlı bir metabolizma hızı vardır; bu durum yüksek oranda adenozin trifosfat (ATP) harcanması ve oksidan madde üretimi ile sonuçlanır. Reaktif oksijen molekülleri ile diğer oksidatif stres belirteçleri böylelikle uyanıklık süresince beyinde birikir ve homeostatik süreç ile ilişkili olarak somnojenik etki gösterir. Uyku yoksunluğu, en önemli antioksidan olan glutatyon seviyelerinde belirgin bir azalmaya ve oksidatif streste artışa yol açarak, nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk oluşturur.

Genetik Toksisite Yatkınlığı

Yukarıda ele alındığı üzere, uyku yoksunluğu veya fragmantasyonu, gerek direkt gerekse indirekt pek çok mekanizmalar ile genetik toksisiteye neden olmaktadır. Ancak uyku yoksunluğunun genetik toksisite geliştirme riski, bazı bireylerde daha yüksek olarak izlenmektedir. Bir sirkadiyen gen olan *PER3* geninde değişken sayıda tandem tekrarı (variable number tandem repeat, VNTR) polimorfizmleri olan bireylerde uyku yoksunluğu sonrasında uyku yoğunluğunun ve yavaş delta aktivitesinin daha fazla olduğu görülmüştür (Ciarleglio ve ark., 2008). PER3 genindeki VNTR polimorfizmine benzer şekilde, adenozin deaminaz 22G→A polimorfizmi de yavaş dalga salınımı ile ilişkilidir ve bu polimorfizmlere sahip bireyler, uyku yoksunluğuna daha yatkındırlar (Retey ve ark., 2005). DQB1*0602 pozitif bireylerde ise, beklenildiği üzere, uyku yoksunluğu sonrasında narkolepsi hastalarında görülen uykululuk tipinde bir eğilim vardır (Goel ve ark., 2010).

Buna karşın, katekol-O-metiltransferaz Val158Met ve adenozin A2A reseptör c.1083T>C polimorfizmlerinin varlığı alfa frekansındaki aktivitelerin salınımını kontrol eder ve uyku yoksunluğuna bağlı etkilere daha yüksek direnç gösterirler. Homeostatik dürtünün daha düşük olması nedeniyle, uyku yoksunluğu sonrasında derin NREM uyku evresindeki artış minimaldir ve uyku yoksunluğunun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri de daha iyi bir şekilde tolere edilir (Goel ve ark., 2011). En ikna edici kanıtlardan birisi de, *DEC2* olarak da bilinen *BHLHE41* (*class E basic helix-loop-helix protein 41*) genindeki ekson 5 mutasyonlarıdır; azalmış uyku süresi ile ilişkili bu gen mutasyonuna sahip bireyler, uyku yoksunluğunun etkilerine karşı dirençlidir (Pellegrino ve ark., 2014). *BHLHE41* proteini, *Bmal1* ve *Clock* proteinleri ile yakından ilişkilidir, böylelikle uykunun süresi ve homeostatik dürtü düzeyi üzerindeki önemli etkilere sahiptir.

Uyku Bozuklukları ile İlişkili Genetik Toksisite

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında *Bmal1, Clock, Cry2, NPAS2, Per1 ve Rev-Erb-α* gibi pek çok sirkadiyen ritim ile ilişkili genin ekspresyonları bozulur (Canales ve ark., 2019; Yang ve ark., 2019). Bu durum, OUAS ile ilişkili kardiyo-metabolik komplikasyonların altta yatan önemli mekanizmalarından biridir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda kronik ve sık tekrarlayan hipoksi ve reoksijenizasyon dönemleri serbest oksijen radikallerinin oluşmasına ve oksidatif strese artışa neden olur. Antioksidan kapasitesi de OUAS hastalarında daha düşük olarak izlenir (Kontogianni ve ark., 2007). Tüm bu değişikliklerin sonucunda, OUAS olan hastalar, DNA hasarına karşı daha hassastırlar ve bazal DNA hasarı düzeyleri de daha yüksektir. Oksidatif strese bağlı ortaya çıkan DNA hasarına dair pek çok biyobelirteç OUAS hastalarında belirgin olarak yüksektir (örneğin, 8-hidroksi 2-deoksiguanozin,

süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi) ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterir (Ekin ve ark., 2021). Kronik aralıklı hipoksinin gen ekspresyonları üzerindeki etkileri dokulara göre farklılık gösterir. Hayvan deneylerinde, özellikle ileri yaştaki farelerde, aralıklı hipoksinin *Sod2, Nfr2, iNOS, Vcam1* gibi gen ekspresyonlarında azalmaya neden olduğu, bunun sonucunda antioksidan cevabın ve nitrik oksit üretiminin azalması ile birlikte vasküler fonksiyonların bozulduğu ortaya konulmuştur (Castro-Grattoni ve ark., 2021). Kronik aralıklı hipoksinin enflamasyon üzerinde de etkisi vardır; iskemi-ilişkili albümin ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) oksidaz izoformu olan NO4 molekülü gibi mediyatörler, reaktif oksijen moleküllerinin oluşmasına neden olurlar ve proenflamatuar etki gösterirler (Kang ve ark., 2013). Nitekim, uzun süreli hipoksi, bağışıklık sistemini aktive eder ve DNA tamir gen ekspresyonlarında belirgin bir azalmaya neden olur (Meng ve ark., 2005).

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde altın standart seçenek olan invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisi ile uzun vadede gen ekspresyon değişikliklerinde kısmi düzelme bildirilmekle birlikte, genel olarak etkin bir düzelme sağlanamadığı söylenebilir (Moreira ve ark., 2017; Gaspar ve ark., 2021).

UYKU YOKSUNLUĞU VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Gen ekspresyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biri epigenetik mekanizmalardır. Yukarıda da ele alındığı üzere, epigenetik terimi genel olarak, genetik dizilimi değiştirmeyen genomik işlevleri kapsar. Epigenetik mekanizmalar, kromozom yapısı ve gen ekspresyonu üzerindeki etkileri ile hücre fonksiyonlarını düzenleyici etkiye sahiptirler (Gaine ve ark., 2018). En temel epigenetik fonksiyonlar arasında DNA metilasyonu, DNA'nın histon modifikasyonu ve proteine translasyonu yapılmayan ribozomal-RNA veya transfer-RNA moleküllerinin (kodlanmayan RNA) üretilmesi sayılabilir. Tüm bu epigenetik mekanizmalar, dinamik bir süreçtir ve hücresel olaylardan ya da çevresel koşullardan etkilenirler. Gerek hayvan modellerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda, uyku yoksunluğunun epigenetik mekanizmaları da etkilediği gösterilmiştir (Havekes ve ark., 2012; Kundakovic ve ark., 2015). Uyku yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan genotoksisitenin en önemli moleküler yolaklarından birisi de epigenetik mekanizmalardaki etkilenmedir.

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu nükleotit grubuna metil eklenmesi işlevini tanımlar. Metilasyon işlemi uygun bir şekilde yapılamadığında ve hipermetilasyon veya hipometilasyon gerçekleştiğinde gen ekspresyon değişiklikleri ortaya çıkar (Brenet ve ark., 2011). Metilasyon işlevleri, uyku yoksunluğu olmaksızın, normal bir varyant olan "kısa uykucu" kişilerde ve yahut diürnal uyku yapısı olan bireylerde görüldüğü gibi, uyku süresinin ve zamanının farklı olması ile etkilenir (Wong ve ark., 2015). Benzer epigenetik değişiklikler, uzun süre gece vardiyasında çalışanlarda da gösterilmiştir (Zhu ve ark., 2011). Vardiyalı çalışmaya bağlı uyku yoksunluğunu takiben sirkadiyen ritim genlerinde metilasyon farklılıkları izlenir; Cry2 geninde hipermetilasyon görülürken, Clock geninde hipometilasyon ortaya çıkar ve sirkadiyen uyku ritim bozukluklarının gelişimine katkıda bulunurlar. Uykunun sirkadiyen kontrolünde görev alan pek çok genin metilasyonu yetersiz uyku süresi sonrasında etkilenir ve uyku başlangıcı, uyku süresi ve gündüz uyku gelmesi gibi sirkadiyen kaymalara neden olur (Lahtinen ve ark., 2019). Uyku yoksunluğunu takiben ortaya çıkan DNA metilasyon bozukluğu ve gen ekspresyon değişiklikleri, özellikle REM uyku evresinin özgün yoksunluğunu takiben daha belirgindir (Narwade ve ark., 2017).

Uyku yoksunluğu sonrasında tüm genomda DNA metilasyonu etkilenir (Nilsson ve ark., 2016). DNA metilasyon işlevinin bozulması, büyük ölçüde, uyku yoksunluğu sonucunda artan oksidatif stres ve glutatyon düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir (Trivedi ve ark., 2017). DNA metilasyon işlevlerinin düzenlenmesinde bozulma, sirkadiyen ritim gen ekspresyonlarının yanı sıra metabolizmada rol alan genlerin ekspresyonlarında da değişikliklere neden olur. Özellikle yağ asidi sentezinde görev alan enzimler ile ilişkili gen ekspresyonu, uyku yoksunluğuna bağlı artmış metilasyon sonucunda belirgin azalma gösterir (Skuladottir ve ark., 2016). Uyku yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan önemli metilasyon değişikliklerinden birisi de sinaptik adezyon molekülleri ile yolaklarda izlenir ve uykunun sinaptik plastisite üzerindeki rolüne işaret eder (O'-Callaghan ve ark., 2017).

Histon Modifikasyonu

Histon asetilasyonu, histon ile DNA arasındaki etkileşimi zayıflatan ve böylelikle kromatin yapısına gevşeklik kazandırarak transkripsiyona olanak sağlayan bir işlevdir. Histone asetilasyonu, diğer translasyon sonrası işlemler ile birlikte, nörobiyolojik mekanizmalar ile ilişkili çok sayıdaki genin ekspresyonun düzenlenmesinde ve gen ekspresyon sinyallerinin kontrolünde kritik öneme sahiptir. Davranış ve hafıza ile ilişkili transkripsiyon ve translasyon işlemlerinde görev alan pek çok gen ekspresyonu histon modifikasyonları ile düzenlenir. Histone asetilasyonunda azalma ise, nöronal fonksiyonları bozar ve pek çok nörodejeneratif hastalıkların hayvan modellerini oluşturur (Gaineve ark., 2018).

Uyku yoksunluğuna bağlı ortaya çıkan histon modifikasyon bozuklukları, çoğunlukla DNA metilasyonu değişiklikleri ile birlikte ortaya çıkar. Kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde birlikte rol alan epigenetik mekanizmaların uyku yoksunluğu sonucunda etkilenmesi, hipotalamusta hafıza ile ilişkili nöronal gen ekspresyonlarını bozmaktadır. Özellikle histon asetilasyonu bağımlı bilişsel bir işlev olan uzun-dönem mekânsal (spatial) hafıza, en belirgin etkilenmenin görüldüğü alandır (Mews ve ark., 2017). Uyku yoksunluğuna özellikle hassas bir doku olan hipokampusta, *Creb* proteini ve lizin deasetilaz enzim düzeylerinde azalma izlenir. Bu değişiklikler histon asetilasyonunda belirgin bir azalmaya neden olur. Bunun sonucunda ise, öğrenme ve hafıza için oldukça büyük önem taşıyan beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) gen transkripsiyonu ve translasyonu azalır. Bu epigenetik mekanizmalar, uyku yoksunluğu ile ilişkili bilişsel fonksiyon bozukluğu ve hafıza bozukluğunun altında yatan mekanizmalar arasındadır.

Uyku yoksunluğunun bir diğer önemli etkisi, tümör baskılayıcı genlerde görülür; DNA metilasyonundaki azalma ile birlikte histon asetilasyonunu etkilenmesi, tümör baskılayıcı proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda azalmaya neden olur (Gaine ve ark., 2018). Bu etkileşim, uyku yoksunluğunun, genetotoksik etkileri sonucunda gözlenen onkojenik transformasyon sürecine katkıda bulunur.

Kodlanmayan RNA Üretimi

DNA diziliminden RNA dizilimine transkripsiyonu yapılmakla birlikte, RNA diziliminden bir proteine translasyonu yapılmayan RNA molekülleri, kodlanmayan RNA ürünleri olarak isimlendirilir. Çok sayıda kodlanmayan RNA vardır ve henüz her birinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Uyku ile ilişkili olduğu tanımlanan iki kodlanmayan RNA molekülü vardır: uzun kodlanmayan RNA (*long non-coding RNA, lncRNAs*) ve mikro RNA (Gaine ve ark., 2018). lncRNAs beyinde yüksek miktarlarda bulunur ve sirkadiyen genlerin düzenlenmesi de dâhil olmak üzere pek çok nöronal fonksiyonda görevlidir (Powell ve ark., 2013). Mikro RNA molekülleri de beyinde, özellikle dendritik çıkıntılarda, yüksek miktarlarda bulunurlar ve sinaptik plastisite başta olmak üzere pek çok nöronal fonksiyonda görev alırlar (Lugli ve ark., 2008). Bununla birlikte, uyku yoksunluğu ile kodlanmayan RNA düzeylerinde de-

ğişiklik bildirilmesine karşın, bir fonksiyonda bozulma ile ilişkilendirilememiştir.

Uyku yoksunluğunun, günümüz koşullarında giderek artan sıklıkta görülmesi ve uyku bozuklukları ile birliktelik göstermesi, altta yatan moleküler mekanizmaların ortaya konulması ihtiyacını doğurmaktadır. Uyku ve yoksunluğu ile genetik ve epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişki, literatürde henüz daha ilk adımlarını atmaktadır. Görülmektedir ki, sağlıklı bir uyku yapısı, genom ile ilişkili fonksiyonların hasarsız bir şekilde yürütülebilmesi, hasarın tamir edilebilmesi, metabolizmanın ve sirkadiyen süreçlerin sürdürülebilmesi ve sinyalleşme yolakların düzenlenebilmesi için vazgeçilmezdir. Buna karşın, uyku yoksunluğu, moleküler işlevlerin pek çok basamağında aksaklıklara yol açar ve uyku yoksunluğu ile ilişkili bilişsel komplikasyonların, kardiyovasküler veya endokrin hastalıklar gibi ikincil hastalıkların ve hatta artmış mutasyon ve kanser riskinin ortaya çıkmasına neden olur. Gelecekteki çalışmalar, uykunun moleküler düzeyde genetik süreçler, kromatin yapısı veya epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisini çok daha anlaşılabilir kılacak ve uyku yoksunluğun neden olduğu komplikasyonların altta yatan mekanizmalarına ışık tutacaktır. Dahası, uykuya özgü biyo-göstergeçlerin belirlenmesi ve uyku bozuklukların tedavisinde yeni hedef moleküllerin tanımlanması mümkün olabilecektir. Yaşam için vazgeçilmez olan uyku ve genler sırlarını bize açıkladıkça, yaşamın sır perdesi de aralanacaktır.

KAYNAKLAR

- *Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell (4th ed.). Garland Science, 2002;120-121.*
- *Alkadhi K, Zagaar M, Alhaider I, Salim S, Aleisa A. Neurobiological Consequences of Sleep Deprivation. Current Neuropharmacology. 2013;11:231-249.*
- *Andersen ML, Ribeiro DA, Bergamaschi CT, et al. Distinct effects of acute and chronic sleep loss on DNA damage in rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009;33(3):562-567.*
- *Ashok Kumar PV, Dakup PP, Sarkar S, Modasia JB, Motzner MS, Gaddameedhi S. It's About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis and Cancer Treatment Outcomes. Yale J Biol Med. 2019;92(2):305-316.*
- *Barbosa Vieira TK, Jurema da Rocha Leão M, Pereira LX, et al. Correlation between circadian rhythm related genes, type 2 diabetes, and cancer: Insights from metanalysis of transcriptomics data. Mol Cell Endocrinol. 2021;526:111214.*
- *Bellesi M, Bushey D, Chini M, Tononi G, Cirelli C. Contribution of sleep to the repair of neuronal DNA double-strand breaks: evidence from flies and mice. Sci Rep. 2016;6:36804.*
- *Bolsius YG, Zurbriggen MD, Kim JK, et al. The role of clock genes in sleep, stress and memory. Biochem Pharmacol. 2021:114493.*
- *Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, Silva AJ, Davis S, Laroche S. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003;358(1432):805-814.*
- *Brenet F, Moh M, Funk P, et al. DNA methylation of the first exon is tightly linked to transcriptional silencing. PLoS One. 2011;6:e14524.*
- *Canales MT, Holzworth M, Bozorgmehri S, et al. Clock gene expression is altered in veterans with sleep apnea. Physiol Genomics. 2019;51(3):77-82.*
- *Carroll JE, Cole SW, Seeman TE, et al. Partial sleep deprivation activates the DNA damage response (DDR) and the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aged adult humans. Brain Behav Immun. 2016;51:223-229.*
- *Castro-Grattoni AL, Suarez-Giron M, Benitez I, et al. The effect of chronic intermittent hypoxia in cardiovascular gene expression is modulated by age in a mice model of sleep apnea. Sleep. 2021:zsaa293.*
- *Cheung V, Yuen VM, Wong GTC, Choi SW. The effect of sleep deprivation and disruption on DNA damage and health of doctors. Anaesthesia. 2019;74(4):434-440.*
- *Ciarleglio CM, Ryckman KK, Servick SV, et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. J Biol Rhythms. 2008;23:330-340.*
- *Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. J Neurochem. 2006;98:1632-1645.*
- *Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and Divergent Effects of Sleep and Wakefulness on Brain Gene Expression. Neuron. 2004;41(1):35-43.*
- *Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Seminars in Reproductive Medicine. 2009;27(5):351-357.*
- *Ekin S, Yildiz H, Alp HH. NOX4, MDA, IMA and oxidative DNA damage: can these parameters be used to estimate the presence and severity of OSA? Sleep Breath. 2021;25(1):529-536.*
- *Emekli R, İsmailoğullari S, Bayram A, Akalin H, Tuncel G, Dündar M. Comparing expression levels of PERIOD genes PER1, PER2 and PER3 in chronic insomnia patients and medical staff working in the night shift. Sleep Med. 2020;73:101-105.*
- *Ferraz-Bannitz R, Beraldo RA, Coelho PO, Moreira AC, Castro M, Foss-Freitas MC. Circadian Misalignment Induced by Chronic Night Shift Work Promotes Endoplasmic Reticulum Stress Activation Impacting Directly on Human Metabolism. Biology (Basel). 2021;10(3):197.*
- *Franken P, Dijk DJ. Circadian clock genes and sleep homeostasis. Eur J Neurosci. 2009;29(9):1820-1829.*
- *Gaine ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep Deprivation and the Epigenome. Front Neural Circuits. 2018;12:14.*
- *Gaspar LS, Hesse J, Yalçin M, et al. Long-term continuous positive airway pressure treatment ameliorates biological clock disruptions in obstructive sleep apnea. EBioMedicine. 2021;65:103248.*
- *Goel N, Banks S, Lin L, Mignot E, Dinges DF. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism associates with individual differences in sleep physiologic responses to chronic sleep loss. PLoS One. 2011;6(12):e29283.*
- *Goel N, Banks S, Mignot E, Dinges DF. PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation. PLoS One. 2009;4(6):e5874.*
- *Goel N, Banks S, Mignot E, Dinges DF. DQB1*0602 predicts interindividual differences in physiologic sleep, sleepiness, and fatigue. Neurology. 2010;75(17):1509-1519.*
- *Guo X, Keenan BT, Sarantopoulou D, et al. Age attenuates the transcriptional changes that occur with sleep in the medial prefrontal cortex. Aging Cell. 2019;18(6):e13021.*
- *Hanlon EC, Faraguna U, Vyazovskiy VV, Tononi G, Cirelli C. Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. Sleep. 2009;32(6):719-729.*
- *Hanson JA, Huecker MR. Sleep Deprivation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.*
- *Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. Cell Signal. 2012;24:1251-1260.*
- *Hor CN, Yeung J, Jan M, et al. Sleep-wake-driven and circadian contributions to daily rhythms in gene expression and chromatin accessibility in the murine cortex. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(51):25773-25783.*
- *Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. Biol Psychiatry. 2008;64(6):538-540.*
- *Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. Clin Exp Otorhinolar. 2013;6(2):68-72.*
- *Kontogianni K, Messini-Nikolaki N, Christou K, Gourgoulianis K, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients. Environ Mol Mutagen. 2007;48:722-727.*
- *Koritala BSC, Porter KI, Arshad OA, et al. Night shift schedule causes circadian dysregulation of DNA repair genes and elevated DNA damage in humans. J Pineal Res. 2021;70(3):e12726.*
- *Kumar A, Singh A. Possible nitric oxide modulation in protective effect of (Curcuma longa, Zingiberaceae) against sleep deprivation-induced*

behavioral alterations and oxidative damage in mice. Phytomedicine. 2008;15(8):577-586.
- *Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112:6807–6813.*
- *Lahtinen A, Puttonen S, Vanttola P, et al. A distinctive DNA methylation pattern in insufficient sleep. Sci Rep. 2019;9(1):1193.*
- *Leibowitz SM, Lopes MC, Andersen ML, Kushida CA. Sleep deprivation and sleepiness caused by sleep loss. Sleep Med Clin. 2006;1:31-45.*
- *Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases- a review. Sleep Med. 2020:S1389-9457(20)30370-30371.*
- *Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature. 2004;429(6994):883-891.*
- *Lugli G, Torvik VI, Larson J, Smalheiser NR. Expression of microRNAs and their precursors in synaptic fractions of adult mouse forebrain. J Neurochem. 2008;106:650-661.*
- *Mackiewicz M, Zimmerman JE, Shockley KR, Churchill GA, Pack AI. What are microarrays teaching us about sleep? Trends in Molecular Medicine. 2009;15(2):79-87.*
- *Maury E, Hong HK, Bass J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2014;40(5):338-346.*
- *Meng AX, Jalali F, Cuddihy A, et al. Hypoxia down-regulates DNA double strand break repair gene expression in prostate cancer cells. Radiother Oncol. 2005;76:168-176.*
- *Mews P, Donahue G, Drake AM, Luczak V, Abel T, Berger SL. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory. Nature. 2017;546(7658):381-386.*
- *Moreira S, Rodrigues R, Barros AB, et al. Changes in Expression of the CLOCK Gene in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients Are Not Reverted by Continuous Positive Airway Pressure Treatment. Front Med (Lausanne). 2017 6;4:187.*
- *Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Nitric oxide in breast cancer: induction of vascular endothelial growth factor-C and correlation with metastasis and poor prognosis. Clin Cancer Res. 2006;12(4):1201-1207.*
- *Narwade SC, Mallick BN, Deobagkar DD. Transcriptome analysis reveals altered expression of memory and neurotransmission associated genes in the REM sleep deprived rat brain. Front Mol Neurosci. 2017;10:67.*
- *Nilsson EK, Boström AE, Mwinyi J, Schiöth HB. Epigenomics of Total Acute Sleep Deprivation in Relation to Genome-Wide DNA Methylation Profiles and RNA Expression. OMICS. 2016;20(6):334-342.*
- *O'Callaghan EK, Ballester Roig MN, Mongrain V. Cell adhesion molecules and sleep. Neurosci Res. 2017;116:29-38.*
- *Pellegrino R, Kavakli IH, Goel N, et al. A novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. Sleep. 2014;37(8):1327-1336.*
- *Porkka-Heiskanen T. Gene expression during sleep, wakefulness and sleep deprivation. Front Biosci. 2003;8:421-437.*
- *Powell WT, Coulson RL, Crary FK, et al. A Prader-Willi locus lncRNA cloud modulates diurnal genes and energy expenditure. Hum Mol Genet. 2013;22:4318-4328.*
- *Reshef R, Kudryavitskaya E, Shani-Narkiss H, et al. The role of microglia and their CX3CR1 signaling in adult neurogenesis in the olfactory bulb. Elife. 2017;6:e30809.*
- *Retey JV, Adam M, Honegger E, et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:15676-15681.*
- *Skuladottir GV, Nilsson EK, Mwinyi J, Schiöth HB. One-night sleep deprivation induces changes in the DNA methylation and serum activity indices of stearoyl-CoA desaturase in young healthy men. Lipids Health Dis. 2016;15(1):137.*
- *Terao A, Wisor JP, Peyron C, et al. Gene expression in the rat brain during sleep deprivation and recovery sleep: an Affymetrix GeneChip study. Neuroscience. 2006;137:593-605.*
- *Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: From synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. Neuron. 2014;81(1):12-34.*
- *Trivedi MS, Holger D, Bui AT, Craddock TJA, Tartar JL. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. PLoS One. 2017;12(7):e0181978.*
- *Wong CC, Parsons MJ, Lester KJ, et al. Epigenome-wide DNA methylation analysis of monozygotic twins discordant for diurnal preference. Twin Res Hum Genet. 2015;18:662-669.*
- *Xing C, Huang X, Zhang Y, et al. Sleep Disturbance Induces Increased Cholesterol Level by NR1D1 Mediated CYP7A1 Inhibition. Front Genet. 2020;11:610496.*
- *Xing C, Zhou Y, Xu H, et al. Sleep Disturbance Induces Depressive Behaviors and Neuroinflammation by Altering the Circadian Oscillations of Clock Genes in Rats. Neurosci Res. 2021:S0168-0102(21)00069-9.*
- *Yang MY, Lin PW, Lin HC, et al. Alternations of Circadian Clock Genes Expression and Oscillation in Obstructive Sleep Apnea. J Clin Med. 2019;8(10):1634.*
- *Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. Protein Cell. 2015;6(4):254-264.*
- *Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. Chronobiol Int. 2011;28:852-861.*

BÖLÜM 52
Uyku Tıbbına Dair Ek Notlar

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0052

Adli Tıp ve Uyku Bozuklukları

Doç. Dr. Güray Koç

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

Nörobilim, günümüzde fizyoloji ve davranışın altında yatan temel nöral aktiviteyi araştırmak için güçlü ekipmanlar geliştirmiştir. Bu ekipmanlar ile araştırmalar hafıza, yürütücü işlevler ve kognisyonun üst seviyelerini inceleyecek kadar ilerlemiştir. Bu gibi yenilikçi ekipmanlar uyku tıbbında birçok klinik durumun patofizyolojisi, tanısı ve yönetimi için de kullanılmaktadır. Uyku bozuklukları özellikle de parasomniler ceza davalarında savunma olarak kullanılmaktadır. Ancak ne yazık ki nörobilim ile kanunlar arasında çatışma olabilmektedir. Kanunlar genellikle ya hep ya hiç şeklinde ikili yaklaşımlar içermektedir, ancak modern bilim insanı çoklu açıdan yaklaşmayı istemektedir. Ayrıca kanunlar kültürel yaklaşımları, günlük gözlemlere dayalı sağduyuyu göz önüne alırken bilim objektifliğe, tekrarlanabilirliğe önem vermektedir.

Kognitif nörobilimdeki gelişmeler sayesinde bilincin varlığı bir spektrumda hatasız ölçülebilir hale gelmiştir ancak bu dikotomik bir şekilde değildir. Bilinç her ceza davasında mahkemede mutlaka sorgulanan bir durumdur ve ceza yasasının çekirdeğinde yer almaktadır. Uyku ve uyanıklık evreleri arasındaki tam olmayan geçişler nedeni ile insan davranışı esnasındaki bilincin durumunu değerlendirmek, bilim insanları için önemli bir sorun olmuştur. Adli uyku tıbbının gelişmesi ile birlikte suçlunun olası uyku hastalığının değerlendirilmesi için tıbbi uzman çağrılabilir. Savunma için bilincin durumu çok önemli bir rol oynamaktadır. Nörobilim ve hukuk arasında köprü oluşturacak kavramsal bir kurum bu konuları incelemek için faydalı olacaktır. Böyle bir kurum yasal düşüncelerin evrilmesinde, adli uyku tıbbının tarihsel gelişmesinde, bilincin nörobiliminde uykudan kaynaklanan davranış tiplerinin incelenmesinde rol alabilecektir. Böyle bir yaklaşım uyku tıbbı uzmanının, hukuk çevresine olan faydasını artıracaktır. Ayrıca uykuda ortaya çıkan şiddetin değerlendirilmesinde klinik kılavuzların oluşturulması ve bilmediği bir ortam olan hukuk çerçevesinde uyku tıbbı uzmanının rolünün belirlenmesi faydalı olacaktır. Böyle bir yaklaşım uyku tıbbı uzmanının yargı çevresine olan katkısını da artıracaktır. Özellikle parasomniler başta olmak üzere araştırma penceresi genişleyecek ve kognitif nörobilimde sosyal çıkarımlar genişleyecektir.

HUKUKİ DÜŞÜNCENİN GELİŞİMİ

Genel

İngiliz-Amerikan hukuku suçu, bir kişinin bilinçli (kasıtlı) olarak suçu işlemesi, bir suç işlemek niyetinde olması ve suçu işlemeyi tamamlaması (cezai suç) olarak tanımlamaktadır. Geleneksel olarak niyet, kasıt ile tanımlanır. Fiziksel kısmı ise suçlu hareket olarak adlandırılır. Bir suçun ortaya çıkması için iki bileşeni de olması gereklidir. Sir Nicolas Tindal 1843 yılında "M'Naghten kuralları" olarak bilinen kuralları oluşturmuştur. Davalının suçsuz olduğunu savunurken, suç işlendiği sırada davalı bir hastalıktan muzdarip ise ve bu hastalıktan dolayı kişi yaptığı işin doğasını veya anlamını bilmiyor ise veya yaptığı şeyin yanlış olduğunun farkında değil ise bu suç olmaktan çıkar anlamına gelmektedir. Nörobilimsel açıdan suçun işlenmesi suçun kastından daha az önemlidir. M'-Naghten kurallarını uygulamak için aklın bilincin değerlendirilmesinde nörobilimin ceza kanuna etkisi önemli olmaktadır. Sonuç olarak 1980'lerden beri büyüme ve ilerleme ile nörobilim toplum üzerine etkisini ancak göstermeye başlamıştır (Bornemann ve Mahowald, 2010).

Uyku

Uykuda yürüme (uyurgezerlik) savunması ilk olarak Amerikan mahkemesinde 1846 yılında ortaya çıkmıştır. Bu ilk vakada yetenekli bir hitabet sanatçısı ve senatör olan Rufus Choate, uykunun çılgınlığı savunması ile sanık kurbanını keserek öldürmesine rağmen jüriyi sanığın suçsuz olduğuna ikna edebilmiştir (Knappman, 1994). 1800'lerin ikinci yarısında uykuda yürüme için tıbbi bir açıklama bulunamamış, uykudan kaynaklanan kompleks vahşi hareketler olarak görülmüştür. Bu olaylardan dolayı ölümle sonuçlanan vakalar oldukça nadir olduğu için öldürme suçu aklın geçici olarak bozulması ile savunulmuştur (Yellowlees, 1878).

Uykunun fizyolojik özellikleri nesnel olarak ölçülüp bilimsel enstrümanlarla kontrol edilebilene kadar, ceza mahkemelerinde uyku ile ilişkili vahşi olaylar, antisosyal, uykuda ortaya çıkan garip hareketler ve uykunun içinde olmayabileceği psikiyatrik durumlar olarak görülmüştür. Epileptik nöbetler, disosiyatif füg durumu veya limbik psikotik tetikleyici reaksiyonlarda sanık alevli (fulminan) delüzyonel paranoid bir durumda hareket edeceği için bu durumlardaki otomatizm davranışlarını savunmak uygun olarak görünmüştür. Ancak uyku ile ilişkili cezai suçların ortaya çıktığı durumlarda mahkeme sürecinde sağlam bir temele oturtulmuş yasal model mevcut değildir. Yasa koyucuların uykuya bakış açıları 1960'lı yıllarda değişmeye başlamıştır. Uykuda yürüme, kâbuslar, uyanıklığa geçişte konfüzyonel durumlar, hızlı göz hareketleri (rapid eye movement, REM) uykusundaki olayların tanımlanması ile uykudaki olaylara bakış açısı değişmiştir. 1992 yılında uyku bozuklukları ve diğer medikal durumlar arasındaki farkın anlatıldığı ilk makale ile davalı adına uyku bozukluğu bilirkişiliği başlamıştır.

Uyku tıbbı, disiplinler arası doğasına rağmen konu bilincin durumunu değerlendirmek olduğunda nörobilimin bir parçası olarak kategorize edilmektedir. Bilimsel ve medikal gelişmelere rağmen hukuk çevresi uykuya yaklaşımda hâlâ net değildir. Genel bir kabul olarak uykuda ortaya çıkan paroksismal olayların, zihinsel işlevleri geçici olarak bozan durumlara neden olduğu değerlendirilmektedir. Uyku-hukuk ilişkisi incelendiğinde, bu olgularda izlenmesi gereken hukuksal süreci sorgulayan ilk bilimsel çalışmaların 18. yüzyılın ortalarında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) başladığı görülmektedir. Uyku-hukuk ilişkisini güçlü bir şekilde ortaya koyabilmek için; bu tabloların ceza hukuku, medeni hukuk, iş hukuku, sosyal hak ve sorumluluklar açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (Yılmaz, 2018). REM olmayan (non-REM, NREM) uyku evresi ile ilişkili parasomnilerden olan uykuda yürüme, uyku terörü, konfüzyonel uyanma durumlarında, REM uykusu davranış bozukluğunda (RDB), psikojenik noktürnal disosiyatif bozukluklarda ve noktürnal epileptik nöbetlerde uyku ile ilişkili şiddet davranışları gözlenebilmektedir. Ceza hukuku açısından bu durumda anlama ve isteme yeteneğinin olup olmadığı önemlidir. Bir kimsenin işlemiş olduğu bir suçtan dolayı sorumlu tutularak ceza alabilmesi için anlama ve isteme yeteneğinin bozulmamış olması gerekmektedir. Anlama ve isteme yeteneğinin ortadan kalktığı durumlarda; ceza hükümleri değişeceği için; kişinin bilinçli davranışı-

nı ortadan kaldıracak ya da azaltacak bir durumun olup olmadığının araştırılması gerekmektedir (Yılmaz, 2018).

Hukuksal olarak uyku ile ilişkili şiddet davranışlarının ceza hukuku açısından yorumu çok önemlidir. Uyku ile ilişkili şiddet davranışı terminolojisi ile ifade edilen, uyku sırasında kişinin kendisine ve/veya çevresine zarar vermesidir. Bir konuda suçun varlığından bahsetmek için şu iki unsurun varlığı gerekmektedir; maddi unsur (kanunun suç olarak kabul ettiği bir eylemin varlığı) ve manevi unsur (kusurluluk). İki unsurun tamamlanması için de suç olarak kabul edilen eylemi gerçekleştirmiş olan failin harekete geçmesine neden olan intikam gibi bir durumun varlığı ve failin isnat kabiliyetinin (anlama ve isteme yeteneği) varlığı gerekmektedir (Yılmaz, 2018).

BİLİNÇ DÜŞÜNCESİNİN GELİŞİMİ

Uyanma Bilinci

Daha önce de bahsedildiği gibi İngiliz-Amerikan yasasında suç tanımlamasında hem kasıt hem de işlemin tamamlanması gerekmektedir. Cezanın verilmesi için iki elementin de olması gerekmektedir. Ne yazık ki bu iki tanımlamanın değerlendirilmesi her zaman kolay olmamaktadır. Mahkeme sürecinde hükmün verilmesi için bilinç durumunun tanımlanması ve suçun kasıtlı olarak işlendiğinin kanıtlanması gerekmektedir. Ceza yasası insan davranışlarının çoğunun istemli olduğunu ve bireylerin davranışlarının farkında olduğunu öngörür. Tüm cezai sorumluluk kasıtlı davranış üzerine kurulmuştur. İstemlilik kasıt durumunun ilk adımıdır ve başarılı bir şekilde kanıtlanırsa kabahatin boyutu dört seviyede incelenir; amaç, bilgi, dikkatsizlik ve ihmal. Ceza yasasında hükmün derecesi öldürmenin kategorisine göre de değişmektedir. Kasıtlı adam öldürmek, kasıtsız adam öldürmek ve ihmal nedeni ile adam öldürmek kategorilerinden hangisi olduğuna bağlı olarak cezanın şiddeti doğal olarak değişmektedir.

İstemlilik, kasıtlı suçun olmazsa olmazı olduğundan istemli olmayan olayları tanımlamak gerekmektedir. İstemli olmayan olayları tanımlamak için 3 örnek verilebilir; refleks nöbetler, farkındalığın olmadığı veya uyku sırasında olan vücut hareketleri, hipnoz sırasında olan olaylar. Bilinçli ya da bilinçsiz hareketlerinin tanımlanması olayların incelenmesinde temeli oluşturmaktadır.

Bilincin tanımı nörobilimciler için birçok anlama gelebilmektedir ancak yasal dünyada bilincin tanımı sabit tutulmaktadır. Bilimde örneğin, bilinç kişinin bilincinin açık olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılabilir, ayrıca değişip değişmediği, azalıp azalmadığı, hatta kaybolup kaybolmadığı değerlendirilir. Ne yazık ki kişinin niyetinden ve davranışından bağımsız olarak bilinci değerlendirebilecek direkt bir nesnel belirteç yoktur. Bir bireyde dikkat ve davranışsal seçimin sağlanması ve bilginin depolanması frontoparietal kortikal alanlarda nöronal sürecin olması ile gerçekleşmektedir. Frontoparietal kortikal alanlar davranışların seçimini yürüttüğü için bu alanların bitkisel hayattan iyileşme sürecinde aktif olması ve sağlıklı kişilerin bir görevi yürüttükleri sırasında daha fazla aktif olması sürpriz değildir.

Uyku düzenli ve aktif olarak nöronal aktivite ve beyin sapı çekirdeklerindeki nörotransmiter dengesi ile değiştirilmektedir. Uyku öğelerini inceleyen fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, hem REM hem de NREM uykuda prefrontal ve parietal kortikal alanlarda uyanıklığa göre etkinsizleştirme bulguları olduğunu göstermiştir. Bu durum da uyanıklığı sağlamada bu bölgelerin önemini göstermektedir (Maquet ve ark., 1996). İstirahatteki uyanıklık sırasında en aktif alanlar sol dorsolateral ve medial prefrontal alanlar, alt parietal korteks, arka singülat ve prekuneusdur (Maquet, 2000). REM uykusunda serebral kan akışında ve enerji ihtiyacında artışa rağmen rölatif olarak prefrontal ve parietal kortekste düşük serebral kan akımı izlenmektedir (Steriade, 2000). Diğer yandan, bu bölgenin aktivasyonu uyanıklıktaki bilinç düzeyi ile ilişkilidir. Bilinç, çevremizin farkındalığını, vücudumuzun farkındalığını, iç görüyü içermekte ve sadece uyanıklıkta ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden frontal korteks bilinç için vazgeçilmez bir rol oynamaktadır.

Bir diğer önemli alan ise dorsal talamus, kortekse giden yol ve onun koruyucu yolağı olan retiküler komplekstir (Houser ve ark., 1980). Retiküler kompleksin giriş ve çıkış kapıları topografik olarak bütün bir kortekse göre ayarlanmıştır. Hipoteze göre retiküler kompleks talamusun ilgili alanını daha da aktif hale getirerek ve ilgisiz alanını daha baskılayarak dikkatin odaklanılan noktaya yoğunlaşmasında rol oynamaktadır. Talamik retiküler kompleksin fonksiyonu tam olarak anlaşılmamakla birlikte, bilinç için gerekli olduğu net bir bilgidir (Crick, 1984).

Rüya Bilinci

Bilinç dokuz bölüme ayrılmıştır; algı, dikkat, hafıza, oryantasyon, düşünce, anlatı, içgüdü, niyet, irade. Bütün bunların hepsi bizim bireysel tecrübelerimiz ile bütünleşmiş durumdadır. İnsanı diğer hayvanlardan ayıran şey dildir. Dil fonksiyonu kognitif tecrübeyi zenginleştirir ve insanlara verbal ve sayısal soyutlamayı sağlar. İşte bu yüzden bilincin hayvan modelleri sınırlıdır. Çünkü insanların kognitif tecrübelerini temsil edemezler.

Uyku başlangıcı ile duysal girdiler büyük oranda kaybolur ve çevreyle olan etkileşim kesilir. Bilincin az önce bahsedilen dokuz alanı da farklı oranlarda değişime uğrar ve uyku-uyanıklık döngüsünde tekrarlayıcı ve sterotipik olarak değişir. Bunun da ötesinde bilinç derecelendirilmiştir ve üç önemli prensibe göre değerlendirilir. İlk olarak, bilinç beyin aktivasyon işlemlerine göre değişir. Aktivasyon seviyesindeki hafif bir değişiklik bile uyanıklık düzeyinde azalmaya neden olur. İkinci olarak bilincin geniş olarak baskılanmasına rağmen beyin yüksek derecede aktif olarak kalabilir ve bilgiyi işlemeye devam edebilir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, bilinç geniş olarak etkilense bile beynin % 80 oranında aktif kaldığını göstermiştir. Son olarak da çoğu beyin aktivitesi bilinç ile ilişkili değildir (Hobson, 2007).

Kognitif nörobilimde köklü değişiklikler olmuştur ancak yasal sistem bunların ancak bir kısmını onaylamış ve kendi sistemi içine almıştır. Bilinç ve bilinçsiz kelimeleri kullanılmakla beraber bunun arkasındaki fikirler değişmekte ve yeniden tanımlanmaktadır. Bilincimiz ve bilinçsizliğimiz arasındaki sınırlar aynı uyku ve uyanıklıkta olduğu gibi geçişli, dinamik ve interaktif olmaktadır ve keskin bir dikotomi ile onaylanmış bilimsel desteği yoktur. Ancak yasal çevre keskin bir ayrım istemektedir. Aslında bu geçişkenlik ve durum değişkenliği alışık olamayan, mantıksız veya garip insan davranışlarını da adli uyku tıbbında açıklamaya yardımcı olabilecektir (Tononi, 2008).

UYKUDAN KAYNAKLANAN KOMPLEKS DAVRANIŞLAR

Giderek artan bir şekilde uyku tıbbı uzmanları yasal davaları incelemede yardımcı olmaları için avukatlar tarafından aranmaktadır. Bu davaların çoğunda suç içeren unsurlar bulunmaktadır. Bu vakaların yelpazesi çok geniş olmaktadır. Aslında burada, olayın, çok çeşitli şiddet içeren olaylar ile sonuçlanan ve uyku periyodunda ortaya çıkan parasomninin tiplerinden birisi olması umudu ile bu istek yapılmaktadır. Eğer parasomni olduğu kabul edilirse dava davalının aklanması ile sonuçlanacaktır. Bazı vakalarda sürücünün uyanıklık düzeyinde bozulma yapabilecek bir uyku hastalığı olup olmadığının incelenmesi için de başvuru yapılabilmektedir. Garip noktürnal aktiviteleri incelemek için olan dava inceleme istekleri ve benzodiazepin ve özellikle benzodiazepin olmayan ilaçların etkisi ile olan davranışların incelenmesi için de yapılan başvurular nadir değildir.

Genel olarak uyku ile ilişkili şiddet olayları otomatik davranışlar açısından incelenirler. Uyku periyodu ile ilişkili şiddet içeren olaylar iki ana kategoride incelenmektedir. Bunlardan birisi psikiyatrik, diğeri de nörolojik durumlardır. Nörolojik olan durumlar; konfüzyonel uyanmalar, uyku seksi (seksomni), uyku terörü, uykuda yürüme, RDB, noktürnal nöbetler, hipnogojik halüsinasyonlardır. Psikiyatrik durumlar ise disosiyatif durumlar (uykudan doğan), travma sonrası stres bozukluğu, temaruz, Münchausen sendromu ve psikopatilerdir. Birincil olarak nörolojik durumlardan kaynaklanan durumlar kavramsal yaklaşımlarla açıklanabilirler.

SÜREKLİLİK OLARAK BİLİNÇ

Bilincin dereceli olduğu ve dikotom olmadığı düşünüldüğünde Hobson, üç değişkenle incelenebilen bir konsept geliştirmiştir; aktivasyon, girdi-çıktı kapıları ve nöromodülasyon oranı (aminerjik-kolinerjik oranı). Bütün bu belirteçler bilincin durumunu değiştirmektedir, uyku-uyanıklık salınımını sağlamaktadır ve her durumun fizyolojik özelliklerini de içermektedir (Hobson, 2007). Bu konsept sayesinde aynı zamanda homeostatik olmayan geçici durumlara bağlı istenmeyen, farkında olmadan yapılan şiddet patlamaları da takip edilebilir. RDB de bunlarda bir tanesidir.

Durum belirleyen parametrelerin tekrarlayan düzenlemeleri şaşırtıcı bir şekilde tutarlıdır. Ancak durum bileşenlerinde çok sayıda klinik ve deneysel olarak uyumsuzluklar da olabilir. Klinik ve nörofizyolojik olarak, uyanık, NREM uyku ve REM uyku olarak ayırabileceğimiz üç durumun da eş zamanlı karışımı olabilmektedir. Bu üç kategorideki bozulmalar nöroanatomik lezyon veya uyarım, farmakolojik mekanizmalar ve uyku yoksunluğundan kaynaklanabilir. Nöroanatomik lezyon veya uyarım, hipotalamik, talamik ve beyin sapı manipülasyonu veya uyarımı ile tetiklenen durum bozuklukları olabilir. Farmakolojik mekanizmalar kolinerjik veya glutamat nörotransmiter sistemlerinin manipülasyonu sonucu oluşan durum bozuklukları yapabilir. Uyku yoksunluğu ise örneğin uykuda yürüme için kararlı yavaş dalga uykusunun devam ettirilmesindeki mekanizmaları bozarak olaya neden olabilir. Uyurgezerler artmış homeostatik uyku baskısına maruz kaldıklarında risk altında olmaktadırlar (Zadra ve ark., 2008).

Hayvanlarda hem deneysel indüklenen hem de doğal olarak oluşan evre uyumsuzlukları, insanlarda doğada spontane olan ve ilaç ile indüklenen evre uyumsuzluklarının tahmin edilmesine hizmet etmektedir. Bu evre uyumsuzlukları santral sinir sisteminin dinamik reorganizasyonu sırasında zamanlama veya değiştirme hataları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir evrenin devam etmesindeki elementlerdeki değişiklik veya bozulma dramatik sonuçlara yol açmaktadır. İnsanlardaki evre bozuklukları uyanma halüsinasyonları, narkolepsi, RDB, canlı rüyalar, vücut dışı deneyimi, ölüme ramak kala tecrübesi, çocukluk dönemi cinsel taciz anılarının iyileşmesi veya bastırılmasında ve uyanıklık bozukluklarında rol oynamaktadır (McNally ve ark., 2005). Alkol ve uykuda yürüme arasındaki ilişkiye dair popüler medyanın paylaşımlarına rağmen bu konuda bilimsel olarak kanıtlanış bir ilişki bulunmamaktadır (Pressman, 2007).

DAVRANIŞA NÖROETOLOJİK YAKLAŞIM

Farkındalık olmadan uyanıklığın olduğu ve şiddet içeren, zarar verme ile sonuçlanan davranışların nasıl oluştuğu sorusu önemli bir soru olarak ortaya çıkmaktadır. Geniş olarak kabul gören konsept, beyin sapı ve diğer başka primitif nöral yapıların birincil olarak bitkisel veya temel hareketlerde rol aldığıdır. Kompleks duysal ve motor aktivitelerin bu daha primitif olan yapılardan kaynaklandığı ve daha rostral nöral yapıların işin içine girmediği düşünülmektedir. Etoloji ise doğal ortamda hayvan davranışlarının bütün öğelerinin araştırılmasını içeren bir çalışma alanıdır. Bu öğelerin evrimsel gelişimini ve fonksiyonları incelemektedir. Hayvan davranışları ve nörobiyolojiye yönelik gelişmiş laboratuvar teknikleri ile etoloji birleştirildiğinde nöroetoloji oluşmaktadır. Etolojide önemli bir davranış tipi ise sabit aksiyon potansiyelidir (fixed action potential, FAP). FAP içgüdüsel ve başladığında tamamlanıncaya kadar durmayacak bölünmez bir davranıştır. FAP'lar değişmez ve doğuştan gelen serbest bırakma mekanizması olarak bilinen, dış uyaranlara yanıt olarak bir nöral ağ tarafından oluşturulur. Omurgasızlardan yüksek primatlara kadar hayvanlar âleminde her yerde bulunurlar. FAP içerinde sonuçlanan hareketler santral patern jeneratörlerini (SPJ) başlatılabilirler. SPJ, adanmış sinir hücrelerinin ağlarının farklı motor nöronlarını uygun sekanslarda ve yoğunlukta aktif hale getirerek motor paternleri oluştururlar (Grillner, 2003). Tassinari ve arkadaşları nöroetolojik yaklaşımlarında epileptik nöbetler ve parasomnilerdeki motor olayların çok benzer özellikler paylaştıklarını belki de SPJ tarafından başlatılan stereotipik FAP olduklarını düşünmüşlerdir (Tassinari ve ark., 2005). SPJ genetik olarak mezensefalon, pons ve spinal kordda kümelenen nöronlardan oluşmaktadır ve yaşam için gerekli birincil davranış modelleri ile ilişkilidir (örneğin beslenme, hareket, üreme). Yüksek primatlarda SPJ neokortikal yapılar tarafından engellenir. Birçok SPJ beyin sapında yerleşmiştir ve uyanıklık, NREM uyku, REM uyku geçişlerindeki süreçlere yakındırlar. Bu nöroetolojik modelde hem epilepsi hem de parasomnide SPJ'ler tarafından yaygın bir uyanma oluşturulduğu ve bu sırada memeli korteksinde geçici bir kontrol kaybının olduğu modellenmiştir. Bu durum da ani başlangıçlı garip motor hareketler veya duygusal gösterimlere neden olmaktadır (Tassinari ve ark., 2005). İşte bu SPJ ve FAP-'ın rol aldığı konsept, parasomnilere fizyolojik bir açıklama getirmektedir. Bu konsept kısmi olarak adli uyku tıbbında faydalı olabilir çünkü parasomniler ve epileptik nöbetler bilincin ve farkındalığın olmadığı stereotipik hareketlerdir. Ceza gerektiren suçları ve onların uyku ile ilişkilerini araştırırken uyku tıbbı uzmanı, davranış paternini tanımlamasını nöroetolojik konsepti uygulayarak yapabilir ve süreç içerisindeki kırılmaları ve nörodavranışsal araştırma tekniklerini kullanabilir. Böyle bir yaklaşım kısmi olarak faydalı olabilir ve güncel ana akım bilim ile tutarlı olabilir.

ADLİ UYKU TIBBININ GELİŞMESİ

Modern çağda uykuda yürüme savunma olarak kullanılmaya başlasa da kanun ve bilim arasındaki felsefe, metodoloji ve hedef farklılıkları halen devam etmektedir. Ancak uykunun, parasomni, uyku yoksunluğuna bağlı kognitif yetersizlik, farmakokortikal toksisite gibi davranışlara olan yaygın etkisi nedeni ile uyku tıbbı, yasal topluluğa karşı sorumlu olmaktadır. Adli uyku tıbbı işte bu ihtiyaçtan doğmaktadır. Nörobilimde olan gelişmeler adli uyku tıbbına yardımcı olmaktadır. Adli uyku tıbbı somnoloji ve uyku tıbbına nörobilim prensip ve araçlarının uygulanması olarak tanımlanabilir. Bu prensip ve araçlar uluslararası inceleme ile yaygın olarak kabul edilmiştir. Suç aktivitesi ile ilişkili olan alışıldık olmayan, mantıksız, garip uyku ile ilişkili insan davranışlarını incelemede kullanılmakta ve duruşma salonunda olayın çözülmesi konusunda faydalı olmaya çalışmaktadır.

Adli uyku tıbbının uygulanması aslında en güncel nörobilimsel ve klinik prensipleri kullanarak adapte edilmiş bir yaklaşımı kullanır. Statik bir durum değildir. Böyle bir dinamik yaklaşım güncel nörobilimsel konseptlerin bilinç ve uyku-uyanıklık evre bozukluklarında son bilgilerin kullanılmasını sağlar. Ancak mahkeme salonundaki statik tanımlamalar ile nörobilimdeki bu dinamik gelişmeleri etkili olarak birleştirmek gerekmektedir. Özellikle bir şiddet hareketinde altta yatan bir uyku bozukluğunun tanımlanması için uluslararası klinik tecrübelerden de faydalanmak gerekmektedir. Uyku tıbbı uzmanının görevi esnasında, hukuk sürecinin engelsiz ilerleyebilmesi için bilirkişi ve tanıklığı etik kurallara uygun olarak yapması optimal diyaloğu sağlayabilmesi gerekmektedir.

UYKUDAN KAYNAKLANIYOR GİBİ GÖRÜNEN ŞİDDETİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE YARDIMCI OLACAK KLİNİK REHBERLER

Otomatik davranışların yasal sonuçları medikal ve yasal literatürde tartışılmıştır. Otomatizmler uyku ile ilişkili değil ise, altta yatan özgün organik veya psikiyatrik şiddet durumu, yapılan bu kötü eyleme nedensellik sağlamaz. Uyku ile ilişkili şiddet söz konusu olduğunda üç soru bu duruma eşlik eder: Direkt olarak sorulan kasıt var mı? Böyle bir kompleks davranış paterni uyku-uyanıklık arasında ve farkındalık olmadan gerçekleştirilebilir mi? Olay anında olan şey bu mu? İlk iki soruya yanıt genellikle evet olur. Üçüncü soruya yanıt ise olay olduktan sonra artık kesinlikle bilinemez. Şiddet içeren olayda altta yatan uyku hastalığının rolünü belirleyebilmek için birçok kılavuz teklif edilmiştir (Pressman ve ark., 2007). Araştırmalar uyku hastalığının sonucu olarak ortaya çıkan hareketlerin özelliklerini göstermiştir.

Uyku bozukluğu olduğuna dair hikâye varlığı gereklidir. Daha önceden de benzer epizotlar olmalıdır. Uyanma bozuklukları erişkinlik döneminde de başlayabilir. Olayın süresi genellikle kısa (saniyeler) süreli olmakla birlikte daha uzun (dakikalar) sürmesi uyku bozukluğu veya uyku ile ilişkili davranışı dışlamaz. Hareket genellikle ani, hızlı, zorlayıcı ve duyarsızdır. Görünürde amaçlı gibi olsa bile tamamıyla uygunsuzdur ve kişinin uyanıklık zamanındaki karakteri ile uyumsuzdur. Kurban tesadüfen orada bulunur, genellikle sanığın yakınındadır ve uyanmaya neden olmuştur. Uyurgezerler nadiren kurbanlarını ararlar. Bilincin geri gelmesi ile beraber korku ifadesi olur ve kaçmaya teşebbüs olmaz ve olayı örtbas etme çabası olmaz. Olay sırasında uyurgezerin farkındalığının olmadığına dair bulgular vardır. Olaya karşı bir amnezi vardır ancak tam bir amnezi olmak zorunda değildir. Uyku terörü veya uykuda yürüme durumunda olay uyanma zamanına doğru olabilir ve genellikle uyku başlangıcından en az bir saat sonra başlar. Kişiyi uyandırmaya çalışırken ortaya çıkabilir. Önceki gece uyku yoksunluğu veya sedatif hipnotik kullanımından sonra olay artış gösterebilir.

Gönüllü olarak alkol zehirlenmesine girmek veya diğer bilinç değişikliği yapan ilaçları kullanmak uyurgezerlik savunması yapmaya engel durum oluşturur. Alkolün özellikle antisosyal davranışa neden olması durumu alkol alan kişi tarafından göz ardı edilmektedir ve bu durum göz önüne alınmalıdır. Aşırı içme genellikle kopmalarla ilişkili olabilir ve amnezi epizotlarına sebep olur, bu sırada kişi hatırlayamadığı duygu yüklü olaylara karışabilir. Bu amneziler genellikle anterograd olur, kişi zehirlenme sonrası olayları belleğine kaydedemez ancak olaydan önceki dönemi hatırlayabilir. Alkolik hafıza kayıpları Korsakokoff benzeri sendromların göstergesi olabilir ve güvenlik güçleri tarafından fark edilmeyebilirler; sağlık çalışanları da bu tip kognitif yetersizlikleri değerlendirmek için eğitim almamışlardır. Birçok çalışma sosyal içiciler ve üniversite çağındaki kişilerde alkolik hafıza kayıplarının beklenenden fazla olduğunu göstermiştir (Wechsler ve ark., 2002). Devam eden çalışmalarda da üniversite öğrencilerinde hafıza kayıpları sırasında riskli davranışların, tanıdık veya yabancı kişilerle olan cinsel aktivitenin, vandalizmin ve diğer şiddet içerikli aktivitelerin prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (White ve ark., 2002). Alkolün motor performans üzerine engelleyici etkisi bilinmesine rağmen aynı zamanda alkolün kognitif fonksiyonları da etkilediği, frontal lobu baskılayarak yargılama ve dürtü kontrolünü de bozduğu bilinmektedir. Alkolik hafıza kayıplarının nörobilimsel olarak incelenmesi aslında bilincin, farkındalığın ve yürütücü işlevlerin olmadığı davranışların mekanizmasını incelemede fayda sağlamaktadır. Diğer yandan alkolik hafıza kayıpları parasomniyi taklit eden davranış tiplerini temsil etmektedir. İşte bu davranışlar ile ilişkili cezai suçların incelenmesinde, gereken önemin verilmesi gerekmektedir.

Şiddetin incelenmesinde, uyku bozukluğunun rolünün incelenmesindeki rehberler, aslında uyku bozukluğunu bir savunma aracı olarak kullanılıp kullanılamayacağının incelenmesine yöneliktir. Öncelikle bu soru cevaplanırsa, savunma argümanlarının desteklenmesi veya reddedilmesi güncel bilimsel verilere göre bilincin değerlendirilmesi ve özellikli klinik tecrübesi olan tıp uzmanlarının görüşleri ile birlikte değerlendirilebilir.

Uyku ile ilişkili paroksismal olaylarda dakikalar ile ifade edilecek kadar kısa stereotipik epizotların bulunması; davranışların ani, dürtüsel, mantıksız ve kaba olması; bilinç bozukluğu sonlandığında kaçmak, eylemi saklamak ya da kanıtları gizlemek için herhangi bir çabanın gözlenmemesi; ataklar sırasında şaşkınlık gibi, korkmuş gibi davranışların, amaçsız ve duruma uygun olmayan davranışların gözlenmesi; kişinin uyanıklık durumundaki davranışlarına göre farklı bir davranış içinde olması; şiddete uğrayan ya da zarar gören mağdurun tesadüfen yakınında olması; olayın daha önceden planlandığına ait bir belirtinin bulunmaması; genellikle olay ile ilişkili amnezinin olması; bu olguların polisomnografi (PSG) incelemelerinde yavaş dalga uykusu sırasında hipersenkron delta dalgaları, mikro ve makro uyanıklık reaksiyonlarında artış, siklik alternan patern görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir.

Klinisyen uyku ile ilişkili paroksismal olayları incelerken, bu olguların soy geçmiş ve özgeçmiş bilgileri detaylı bir şekilde sorgulanmalı, geçmişte veya hali hazırda uyku bozukluğu varsa mutlaka kayıt altına almalıdır. Parasomnilerin ne zaman başladığı, sıklığı sorgulanmalıdır. Olguların atakları sırasında amnezik olup olmadıkları iyice anlaşılmalı ve detaylı olarak dosyaya yazılmalıdır. Olguların kullandığı ilaçlar, sigara, alkol ya da herhangi bir madde kullanımının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Görgü tanıklarının anlattıkları detaylı atak bilgileri, atakların gözlendiği PSG kayıtları, varsa kamera kayıtları arşivlenerek saklanmalıdır. Uyku alışkanlıkları belirtilmelidir. PSG ile yetinilmemeli, video kayıtları olmalıdır. Gerekirse video elektroensefalografi (video EEG, vEEG) monitörizasyon kayıtları alınmalı, epileptik tablolardan ayırıcı tanıları ve ataklar sırasında EEG patolojisinin olup olmadığı belirlenmelidir. Uyku ile ilişkili şiddet davranışının sıklığı ve stereotipik özellikleri, eşlik eden otomatizmaları kaydedilmelidir. Sistemik genel muayeneleri yapılmalı ve bu olgular disiplinler arası olarak değerlendirilmelidir. Eşlik eden hastalıkların (anormal uyku-uyanıklık siklusu, depresyon, obstrüktif uyku apne sendromu, narkolepsi, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, nörolojik hastalıklar vb) etkin tedavileri planlanmalı ve kayıt altına alınmalıdır (Yılmaz, 2015).

UYKU TIBBI UZMANININ ROLÜ

Parasomnilere adli tıp açısından yaklaşmaya karşı artan ilgi, uyku tıbbı uzmanlarına uyku ile ilişkili şiddet olaylarında kanun uygulayıcılara yardım etme ve onları bu konuda eğitme imkânı tanımıştır. Bunlardan sık kullanılmayan bir taktik de davaya tayin edilen bir uzmanın kullanılmasıdır. Davaya gönüllü olarak tayin edilmek mahkeme veya davalı tarafından atanmasından daha çok fayda getirebilir. Daha doğrusu bu alanda çalışılmasını cesaretlendirebilir. Ayrıca bu konudaki bilgilerin magazin yerine bilimsel dergilerde yayımlanması ve sorumsuz profesyonel davranışların yapılmaması önemlidir. İyi bilim, uzman tanıkların kredisi ile değil, bilimsel konsensüs ile gerçekleşmektedir. Mahkemede yetersiz bilim probleminin önüne geçebilmek için çoğu profesyonel dernekler bilirkişi ve tanıklık özelliklerini belirten kılavuzlar geliştirmişlerdir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin bilirkişi tanıklığı ile tutumu, Amerikan Tabipler Birliğinin etik ve yargı konseyinin 2004 raporunda vardır (Bornemann ve Mahowald, 2010).

Uyku ile ilişkili paroksismal olayların tespiti ve bu olguların ceza sorumluluklarının olup olmadığının saptanması, bu konuda uzmanlaşmış hekimlerin bilirkişiliğini gerektiren bir konudur. Burada bilirkişinin en önemli sorumluluğu failin uyku hastalığı olup

olmadığını, bilinçli davranışını ve eylem özgürlüğünü ortadan kaldıracak ya da azaltacak bir durumun olup olmadığını saptamak olmalıdır. Şayet bilirkişi "failin bilinç ve eylem özgürlüğü yoktur" şeklinde görüş bildirirse, hâkim bu durumlarda Türk Ceza Kanunu (TCK) madde 32/1 ya da TCK madde 32/2'yi uygulayabilir (Tablo 1). Bilirkişinin fikri "failin geçici nedenler ile anlama ve isteme yeteneği etkilenmiştir" şeklindeyse, o zaman da hâkim TCK madde 34/1 veya TCK madde 34/2'yi uygulayabilir (Tablo 1). Uyku hastalıklarının, bir akıl hastalığı olmadığı, failde "fiil ile ilgili hukuki anlam ve sonuçları değerlendirmedeki kaybın geçici olduğu" dikkate alındığında, mevcut durumu değerlendirme adına TCK madde 34'ün uygulanması söz konusu olabilir. Ayrıca bu olgular hastalıkları ve durumları hakkında bilgilendirilip bunun sonucunda gerekli önlemleri almadıkları için olay meydana geldi ise oluşan zararlardan sorumlu tutulabilirler. Bu durum "kusurlu sorumluluk" denilen, TCK madde 22/3'de tanımlandığı üzere "failin öngördüğü neticeyi istememesine karşın, neticenin meydana gelmesi halinde bilinçli taksir vardır. Bu halde taksirli suça ilişkin ceza üçte birden yarısına kadar artırılır" şeklinde yorumlanabilir. Çünkü TCK'nin 85 ve 89. maddeleri tedbirsizlik nedeniyle meydana gelen ölüm ve yaralama fillerinin cezalandırılmasını yazmaktadır (Tablo 1). İşte bu durumda hâkime doğru kararı verebilmesinde yardımcı olmak adına tıbbi bilirkişinin objektif ve bilimsel bir şekilde failin isnat kabiliyetini ortaya koyması beklenmektedir (Yılmaz, 2018).

Tablo 1. Türk Ceza Kanununun bazı maddelerinde yer alan hususlar.

Madde 32/1	Akıl hastalığı nedeniyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilmez. Ancak, bu kişiler hakkında güvenlik tedbirine hükmolunur.
Madde 32/2	Birinci fıkrada yazılı derecede olmamakla birlikte işlediği fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği azalmış olan kişiye, ağırlaştırılmış müebbet hapis cezası yerine yirmi beş yıl, müebbet hapis cezası yerine yirmi yıl hapis cezası verilir. Diğer hallerde verilecek ceza, altıda birden fazla olmamak üzere indirilebilir. Mahkûm olunan ceza, süresi aynı olmak koşuluyla, kısmen veya tamamen, akıl hastalarına özgü güvenlik tedbiri olarak da uygulanabilir.
Madde 34/1	Geçici bir nedenle ya da irade dışı alınan alkol veya uyuşturucu madde etkisiyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilmez.
Madde 34/2	İradi olarak alınan alkol veya uyuşturucu madde etkisinde suç işleyen kişi hakkında birinci fıkra hükmü uygulanmaz.
Madde 22/3	Kişinin öngördüğü neticeyi istememesine karşın, neticenin meydana gelmesi halinde bilinçli taksir vardır; bu halde taksirli suça ilişkin ceza üçte birden yarısına kadar artırılır.
Madde 85	(1) Taksirle bir insanın ölümüne neden olan kişi, iki yıldan altı yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. (2) Fiil, birden fazla insanın ölümüne ya da bir veya birden fazla kişinin ölümü ile birlikte bir veya birden fazla kişinin yaralanmasına neden olmuş ise, kişi iki yıldan on beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır
Madde 89	(1) Taksirle başkasının vücuduna acı veren veya sağlığının ya da algılama yeteneğinin bozulmasına neden olan kişi, üç aydan bir yıla kadar hapis veya adlî para cezası ile cezalandırılır. (2) Taksirle yaralama fiili, mağdurun; a) Duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflamasına, b) Vücudunda kemik kırılmasına, c) Konuşmasında sürekli zorluğa, d) Yüzünde sabit ize, e) Yaşamını tehlikeye sokan bir duruma, f) Gebe bir kadının çocuğunun vaktinden önce doğmasına, Neden olmuşsa, birinci fıkraya göre belirlenen ceza, yarısı oranında artırılır. (3) Taksirle yaralama fiili, mağdurun; a) İyileşmesi olanağı bulunmayan bir hastalığa veya bitkisel hayata girmesine, b) Duyularından veya organlarından birinin işlevinin yitirilmesine, c) Konuşma ya da çocuk yapma yeteneklerinin kaybolmasına, d) Yüzünün sürekli değişikliğine, e) Gebe bir kadının çocuğunun düşmesine, Neden olmuşsa, birinci fıkraya göre belirlenen ceza, bir kat artırılır. (4) Fiilin birden fazla kişinin yaralanmasına neden olması halinde, altı aydan üç yıla kadar hapis cezasına hükmolunur. (5) Taksirle yaralama suçunun soruşturulması ve kovuşturulması şikâyete bağlıdır. Ancak, birinci fıkra kapsamına giren yaralama hariç, suçun bilinçli taksirle işlenmesi halinde şikâyet aranmaz.

BİLİRKİŞİ ÖZELLİKLERİ

Bilirkişinin güncel, geçerli, kısıtlanmamış tıp lisansı olmalıdır. Amerika'da uyku tıbbı alanında tanıklık yapacak bilirkişilerin Amerikan Uyku Tıbbının diplomatları olmaları veya Amerikan İç Hastalıkları Kurulunda uyku tıbbı alanındaki uzmanlık sınavını geçmeleri gerekmektedir. Ayrıca Uyku Araştırma Topluluğuna üye olmaları tercih sebebidir. Genel olarak, uyku tıbbı alanındaki bilirkişi uyku tıbbı topluluğunda tanınan bir kişi olmalı ve olay anındaki suç davası ile ilgili konuda hâlihazırda klinik pratik yapıyor olmalıdır. Kanundaki kasıt durumunun önemi ele alındığında ve bilincin durumunun mihenk taşı olduğu düşünüldüğünde, bilirkişinin hem nöroloji hem de nörobilimde önemli tecrübelerinin olması gerekmektedir.

UZMAN TANIKLIK İÇİN KILAVUZLAR

Bilirkişi tanıklığı her şeyden önce tarafsız olmalıdır. Doğruluk ve tarafsızlık için nihai olan davalı veya davacı tarafından istenmesinden bağımsız olarak tanıklık için istekli olunmasıdır. Ücretler zamana ve harcanılan efora göre olmalıdır ve davanın sonucuna göre değişmemelidir. Ücretler klinisyenin yıllık kazancının %20'sinden fazla olmamalıdır. Klinisyen böyle bir tanıklık için bağımsız değerlendirme yapmaya gönüllü olmalıdır. Tutarlılığı ve devamlılığı sağlamak için bilirkişi önceki davalardaki raporlarını

avukatlara ve her iki grubun bilirkişilerine açık olarak tutmalıdır. Bilirkişi yasal süreçte taraf olmamalıdır. Şu bilinmelidir ki müvekkilin davayı kazanması bilirkişinin işi değildir. Ancak davayı kazanmak için anlamsız tekniklerin kullanılmaya çalışılması da nadir değildir. Aslında uygun olan etik davranış, tıbbi bilirkişinin bu görevi bağımsız bilimin, tarafsız değerlendirmenin sunulması için bir fırsat olarak görmesi ve hukuk çevresini uyku tıbbı konusunda bilinçlendirmeye çalışmasıdır. İşte tüm bu veriler ışığında değerlendirdiğimizde bilirkişinin rolü açık bir şekilde bilimsel geçerliliği olan bilgiyi mahkemede sunarak doğru kararın verilmesine yardımcı olmasıdır. Suçlu ya da masum kararının ağırlığı asla bilirkişinin ellerine bırakılmamalıdır. Bu kişinin görevi kararın verilmesine yardımcı olmaktır, daha fazlası değildir.

UYKU BOZUKLUKLARINA GÖRE ADLİ TIBBA BAKIŞ

Uykunun Noktürnal Paroksismal Olayları

Uykunun noktürnal paroksismal olayları (NPO), uyku sırasında gece ortaya çıkan anormal hareket ve davranışları tanımlamaktadır. Bu anormal hareket ve davranışlar ilişkili oldukları uyku evrelerine, klinik özelliklerine, etiyolojilerine, olaya ilişkin farkındalıklarına, eşlik eden bileşenlere göre farklılıklar gösterirler. En sık noktürnal nöbetler ve parasomniler dikkati çekmektedir (Yılmaz, 2015). Tinuper ve arkadaşlarının, video-EEG monitörizasyon (VEM) ve PSG çalışmaları ile konfüzyonel uyanmalar, RDB, seksomniler, noktürnal gezinme tabloları ve frontal lob nöbetlerinin semiyolojik özellikleri ve karakteristik bulguları tanımlanmıştır (Tinuper ve ark., 2007). Bu grubu kabaca noktürnal epileptik nöbetler ve parasomniler olarak iki gruba ayırabiliriz. Semiyolojik olarak baktığımızda kümeler halinde atakların gelmesi, korkulu yüz ifadesi, ağızdan köpük ya da kan gelmesi, kompleks hipermotor hareketler, otonom belirtiler, bağırma çığlık atma, gövde sallanması, amaçsız davranışlar noktürnal epileptik nöbetlerde görülebilir. Nöbet sırasında eş zamanlı VEM kaydının yapılması ve EEG'de iktal aktivitenin görülmesi tanıyı kesinleştirir. Ancak ataklar uzun sürüyorsa, ataklar sterotipik değil ise parasomni akla gelmelidir. Parasomni ataklarında dil-dudak ısırma, idrar kaçırma ve VEM incelemesinde atak anında iktal aktivite izlenmez (Yılmaz, 2015). Daha önce de belirtildiği gibi NPO yaşayan olgularda hukuki değerlendirmede suçun niteliği, işlenme şekli, olay sırasındaki bilinç durumu önem arz etmektedir. Çünkü yargı suç olarak adlandırılan fiilin işlenişi sırasında kişide "söz konusu fiille ilgili hukuki anlam ve sonuçları değerlendirme yeteneğinin" olup olmadığına göre karar verebilecektir.

NREM-ilişkili Parasomniler

Patolojik bir hal olan uykuda yürüme, bir görüşe göre; bir nevi akıl hastalığı, patolojik bir bozukluktur; aynı zamanda farkındalık da bozulmuştur ve bazı eserlerde de, akıl hastalığı sayılan haller başlığı altında sayılmaktadır (Yılmaz, 2018). Uykuda yürüme, uyku sırasında ortaya çıkan anlamsız, amaçsız, karmaşık fiziksel hareketlerdir. NREM uykunun derin uyku (N3 evresi) aşamasında ortaya çıkar ve atak sırasında genellikle gözler açıktır, ancak bakışlar donuktur. Kişi bu sırada etrafıyla iletişim kurmaz. Yatağından kalkar, anlamsız bir şekilde hareket eder ve genellikle kendiliğinden yatağına döner. Atak genellikle dakikalar içinde kendiliğinden sonlanır ve hasta, ertesi sabah uyandığında gece olup bitenler hakkında tümüyle habersizdir ve olaylara karşı amneziktir. Burada önemli olan nokta kişinin atak sırasında yaptığı davranışlar hem kendisini hem de çevresini tehlikeye sokabilir. Diğer bir deyişle, uyurgezerlik halinde, kanunun suç saydığı fiiller de işlenebilir. Ender de olsa, uyurgezerlik halinde kasten öldürme suçunun dahi işlenmiş olduğu bilinmektedir. Cimri olan bir uyurgezerin atak sırasında kendi parasını sakladığı ve uyandığında bulamadığı görülmüştür. Bu nedenle uyurgezerlerin isnat yeteneğinin bulunmadığının kabulü gerekir. Şunun belirtilmesinde fayda vardır, kast olmadığı halde soyut bir taksirin bulunması nedeniyle uyuyan kimseye; dikkatsizlik veya tedbirsizlik gibi bir kusur isnat edilmesi mümkünse, kişi bu konuda cezalandırılabilecektir. Örneğin, uykusuz olarak araba kullanıp sürüş sırasında uyuyarak, bir kişinin ölümüne veya yaralanmasına neden olan şoför ya da gerekli tedbirleri alamadan uyuyakalarak küçük çocuğunun boğularak ölmesine sebebiyet veren anne, dikkatsizlik ve tedbirsizlik nedeniyle cezalandırılmalıdır (Yılmaz, 2018).

Seksomni

Uykuda seks hastalığı, seksomni, uyku sırasında cinsel içerikli sesler çıkarma, mastürbasyon, başka bir kişiyi okşama, cinsel ilişki, ajite/saldırgan cinsel davranışlar şeklinde kendini gösteren bir parasomnidir. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasında NREM-ilişkili parasomniler başlığı, "Uykuda yürüme" alt başlığı içinde uyurgezerliğin bir varyantı olarak tanımlanmaktadır. Uyku hastalıkları adli tıbbında önemli bir yeri olduğu için alt başlık halinde bu bölümde seksomniye yer verilmiştir. Henüz tanı kriterlerinin iyi bilinmemesi, uyku tıbbı uzmanları dışındaki klinisyenlerin öykü alırken bu hastalığı akıllarına getirmemeleri, tabu olarak sayılan cinsel belirtiler nedeni ile hastaların ya da partnerlerinin bu konuyu açmak istememeleri nedeni ile gerçek sıklığı bilinmemektedir. Adli olaylara da neden olması nedeniyle popüler olan bu konuda güvenilir bilimsel verilere ihtiyaç vardır. Derin NREM uyku döneminde mastürbasyon yapma, uyku sırasında farkında olmaksızın, partnerinin arzu ya da isteğine bakmaksızın seksi başlatma, anlamsız ve boş bakma, normalde yaptıklarından çok farklı davranış ve fanteziler sergileme, küfür etme, partnerine fiziksel veya duygusal şiddet uygulama, hakaret etme şeklinde belirtiler söz konusudur. Hastalar sabahları şaşkın ve yorgun bir şekilde kalkarlar. Gece uykuda olup bitenler ve yaptıklarına karşı amneziktirler. Seksomnide üç bileşen görülebilir; birincisi, zararlı olmayan, yatak partnerini taciz eden davranışlar; ikincisi kendisine zararı olabilen, yatak partnerini taciz eden davranışlar; üçüncüsü yatak partnerine ya da diğerlerine zararlı davranışlardır (tecavüz, cinsel ilişki). Seksomniye özgü bir tanı kriteri olmamakla birlikte uyurgezerliğin tanı kriterlerinin yanı sıra; uyku bozukluğu açısından PSG'de veri olması, genellikle yarım saatten daha kısa süreli olması, ani dürtüsel ve bilinçsiz bir şekilde ortaya çıkması, görünüşte amaçlı gibi görünse de kişinin hastalık öncesi özellikleri ile uyumlu olmaması, uyandığında olgunun şaşkınlık duyması, olayı örtbas etme ya da gizleme çabası göstermemesi, olaya karşı kısmi veya tam bir amnezi olması uyku tıbbı uzmanını bu konuda düşündürmelidir. Seksüel davranışın zamanlaması, sıklığı, ortaya çıkış zamanı, ilişkili travmalar, amnezinin derecesi, atak sonrası tutumu, seksomni ile günlük aktiviteler arasındaki ilişki (stres, alkol, uyku azlığı) değerlendirilerek olguya tam bir psikiyatrik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Olguya mümkünse yatak partnerleri de olacak şekilde VEM ve PSG kaydı yapılmalıdır. Tek gecelik kayıtlar her zaman sonuç vermeyebilir ve tekrarı gerekebilir. Kompleks parsiyel nöbetle ilişkili uykuda cinsel içerikli davranışlar olabileceği için PSG ile birlikte mutlaka en az 18 kanallı EEG de uygulanmalıdır. Bu testlerin sonucunda olgularda eğer varsa eşlik eden epileptik bozukluk, uyku ile ilişkili solunum problemi, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, RDB ve diğer NREM-ilişkili parasomniler de saptanabilir (Yılmaz, 2016).

Hipnoz

Hipnozun akıl hastalığı sayılıp sayılmayacağı ve cezai ehliyet konusundaki yeri tartışmalıdır. Hipnotik telkinlerin vasfı, hipnotizmanın oluşup oluşmadığı, herkes üzerinde olup olamayacağı, verilen telkinin kişi üzerindeki etkisi ve hipnoz etkisindeki kişinin cezai açıdan sorumlu tutulup tutulamayacağı tartışılmıştır. Bu konuda farklı görüşler vardır, bir görüşe göre hipnotizma patolojik bir haldir ve kişi, hipnoz durumu içerisindeyken işlediği suçlardan sorumludur. Diğer bir görüşe göre ise; hipnotizma patolojik bir hal,

bir nevroz değil aksine, fizyolojik bir uyku halidir ve kişiler tekrar eden telkinlere uyarlar. Bu sebeple de uyutulan kişinin işlediği suçtan sorumluluğu olmaz. Hipnotik telkinlere direnemeyen kişiler işledikleri suçlardan sorumlu olmalıdır düşüncesi de mevcuttur. Ülkemizde ise bazı yazarlara göre hipnoz, akıl hastalığı başlığı altında incelense de, başka bir görüşe göre hipnoz, geçici nedenler arasında kabul edilmelidir. TCK'nin Geçici Nedenler başlıklı 34. maddesinde yer alan düzenlemenin gerekçesinde de; "hipnotik telkin altına girmiş olan kişinin bu haldeyken hareket yeteneğinin varlığından söz edilemez" denilmektedir. Hipnoza girmek istemeyen bir kişi kendisine söylenenleri ret edeceğinden hipnoz haline girmeyecektir, yapması istenilen şey sosyal ve ahlaki değerlerine uygun değil ise kabul etmeyecek ve uygulamayacaktır, ayrıca kişi kendi kabulü ile hipnoza girdi ise cezai sorumluluğunun da kalkmayacağı düşünülebilir. Ancak kişi iradesi dışında hipnoz olmuş ise isnat yeteneğinin olmadığı tartışılabilir, bu durumda da kişiyi etkisi altına alan kişi cezalandırılacaktır (Yılmaz, 2018).

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

Genellikle yaşlı kişilerde ortaya çıkan bir parasomni olan RDB, REM uykusu sırasında oluşan kişinin kendisini veya yanındaki kişiyi yaralamasına neden olabilen anormal davranışlarla karakterizedir. Normalde REM döneminde olması gereken atoninin bozulması sonucu kişi rüyalarını fiilen yaşamaya başlamaktadır. RDB, genellikle 50 yaş üstü erkeklerde görülmesi nedeni ile seks hormonları, saldırganlık ve şiddet ilişkisi sorgulanmış ancak net bir sonuca ulaşılamamıştır. Ayrıntılı anamnez ve PSG kaydı sırasında saptanan uykuda rüya ile ilişkili davranışlar, küfretme, kol sallama, tokat atma, yumruklama, tekme atma, yataktan düşme RDB'yi düşündürmektedir. Bu sırada gözler genellikle kapalıdır ve kişi bulunduğu çevreye göre değil rüyadaki çevresine göre hareket etmektedir. Ne yazık ki bu eylemlerin çoğu şiddet içerikli nahoş hareketler olduğu için atak sırasında kendisinin veya partnerinin yaralanma ihtimali yüksektir. RDB'li hastalar nörodejeneratif hastalığa aday olabilirler; en çok da alfa sinükleopatilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Nörolojik hastalıklar dışında alkol ve sedatiflerin hızlı kesilmesi, ilaç kullanımları gibi durumlarda da ortaya çıkabilir.

RDB şüphesi olduğunda sadece hastanın kendisinden değil, yakınından da bilgi alınmalıdır. Hem nörolojik hem de psikiyatrik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Polisomnografi kaydı video monitörizasyon eşliğinde yapılmalı, ayrıca teknisyen hareketleri not etmelidir. Gece polisomnografisini takiben çoklu uyku latans testi yapılmalıdır. RDB hastaları sadece başkaları için değil kendileri için de risk oluşturmaktadırlar. Geceleri yataktan düşme, subdural hematom, kırıklara ve başka ciddi yaralanmalara neden olabilirler. Kendilerinin ve yatak partnerinin yaralanması ilginç ve çözülmesi zor adli tıp vakalarına konu olmuştur. RDB nedeni ile eşin zarar görmesi ilk önce doğal olarak ev içi şiddet gibi algılanabilir. Böyle bir hasta rüyasını canlı olarak yaşarken ölümle sonuçlanan bir hareket yaparsa, verilecek karar çok önemli bir karardır. Gerek ülkemizde gerekse yurtdışında olayın uyku bozukluğuna bağlı geliştiği kararı verilene kadar sanık cezaevinde kalabilir. Ülkemizde ileri yaştaki bir erkek hasta misafirlikte yanındaki kişiyi uykusunda tartakladığı için 6 ay cezaevinde kalmıştır (Taşçılar ve ark., 2008).

Gündüz Aşırı Uykululuk

Standart laboratuvar testleri uykunun kalitesi ve nicel değerlendirmesini yapabilmektedir. Gündüz uykululuğu ile ilişkili olan uyku bozuklukları da bu sayede tanı konularak izlenebilmektedir. Örneğin, REM periyoduna genellikle 80-100. dakikalarda girilmekte iken, bu latans beklenenden daha kısa olursa narkolepsi lehine olabilir. Hasta gün içi ani uyku atakları olduğunu ifade ediyorsa çoklu uyku latans testi narkolepsi ayırıcı tanısı için yapılmaktadır. Ancak REM latansı aşırı derecede uzun sürüyor ise ilk yavaş dalga uykusu uyanıklık reaksiyonları ile kesintiye uğruyorsa, obstrüktif uyku apne sendromu düşünülebilir. Bu konular diğer bölümlerde ayrıntılı olarak incelendiği için burada sadece adli tıp açısından incelenecektir.

Araba sürerken uykulu olmak ve bu sırada kazaya sebebiyet vermek cezai sonuçları doğuracaktır. "Maggie's Yasası" olarak bilinen kanunlar, Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında oluşturulmuştur. Bu yasaya göre, arabanın sürücüsü 24 saat veya daha uzun bir süre uyumadan araba sürerse ve bu sırada ölümle sonuçlanan bir kaza olursa kişi cinayetle suçlanacaktır. Kansas eyaletinde tır şoförü, yol yapım işçisini kaza sırasında öldürmüş ve kasıtsız cinayet ile ceza almıştır. Kanıtlar bir gün öncesinden uzun süre sürüş yapmadığını, gece geç yatmadığını ve kan tetkikleri de alkol veya ilaç kullanmadığını göstermiştir. Kişi uykulu olduğunu ve buna rağmen sürmeye devam ettiğini beyan etti. Kazadan üç ay sonra obstrüktif uyku apne sendromu tanısı aldı. Bu vaka tanısı gecikmiş bir vaka olarak rapor edildi. Bir başka vaka gizlenmiş tanı olarak literatürde yerini buldu. Bu davada kişi istemsiz cinayetten suçlu bulundu. Sürücünün muayenesi sırasında doktoru obstrüktif uyku apne sendromundan şüphelenip uyku testi önermiş, ancak şahıs başka bir doktora giderek obstrüktif uyku apne sendromu probleminden bahsetmeyerek ticari sürüş belgesini almıştır. Burada da hastanın olay sonrası suçlu bulunması söz konusudur. Obstrüktif uyku apne sendromunda şiddet arttıkça gündüz uykululuk da artış göstermektedir. Kronik olarak beş saatten az uyumak hem sübjektif hem de objektif uykululuk ve performans için risk oluşturmaktadır (Cartwright, 2012).

Ülkemizde, İçişleri Bakanlığınca, sürücü adayları ve sürücülerde aranacak sağlık şartları ve muayenelerine dair yönetmelikte değişiklik 29 Aralık 2015 günü Resmi gazetenin 29577 sayısında yayımlanmıştır. Sürücü/sürücü adaylarının vücut kitle indeksleri (VKİ) >33 kg/m2 ise başka hiçbir şikâyete bakılmaksızın "tüm gece uyku testi (polisomnografi) istenir. Eğer kişinin "tanıklı apnesi" ve "gündüz uyuklama hali" varsa, VKİ'ye bakılmaksızın tüm gece uyku testi (polisomnografi) istenir. Apne hipopne indeksi (AHİ) >30/saat olanlar veya 30/saat < AHİ > 15/saat (yani orta ağırlıklı obstrüktif uyku apne sendromu varlığında) olup beraberinde gündüz uykuya meyil hali olanların tedavi görmeden ehliyet almasına izin verilmez. Bu kişiler gerekli tedaviyi aldıktan ve hastalıkları kontrol altına alındığı tespit edildikten sonra en az bir adet uyku sertifikalı hekimden (göğüs hastalıkları, psikiyatri, nöroloji, KBB uzmanı) ve bir KBB uzmanı olan üçlü heyetin kararı ile (eğer 2. grup ehliyet alacak ise sağlık raporunda mutlaka hastalığı ve tedavisi ile ilgili bilgiler girilmelidir) ehliyet alabilir / araç kullanabilir. Epilepsi, obstrüktif uyku apne sendromu, narkolepsi gibi nöbetler halinde gelen, bilinci bozan bir hastalığı olan hastalarda hastalığın şiddeti, gidişatı, yeti yitimi, kullanılan ilaçların özelliklerine göre belirlenen süre kadar sürücü belgesi alınır. Tedavi yanıtı düşük ve kronikleşme eğilim göstermesi ya da kullanılan ilaçların giderilemeyen yan etkilerinin varlığı gibi durumlarda kalıcı olarak sürücü belgesinin alınması kararı verilebilir (Gazete, 2005).

UYKU İLE İLİŞKİLİ ŞİDDET OLGULARINA ÖRNEKLER

Amerika Birleşik Devletlerinde 1846 yılında gerçekleşen olayda; Albert Tirrell partnerini ekmek bıçağı ile yaralayıp, çalıştığı yeri ateşe vermiştir. Yukarıda daha önce de belirtildiği gibi avukatlığını üstlenen ve aynı zamanda senatör olan Rufus Choate müvekkilinin savunmasını, yakınlarınca bilinen uyurgezerliği üzerine kurmuş ve jüri davalıyı suçsuz bulmuştur. Bu davayı takiben izleyen yıllarda dünyanın pek çok yerinde parasomniler özellikle ceza hukukunda birçok davaya konu olmuştur; yine ABD'de 1981 yılında Steinberg isimli kişi karısı Elena'yı 26 bıçak darbesi ile öldürmekle suçlanmıştır ve davalı suçu kabullenmesine rağmen olayın hiçbir kısmını hatırlamadığını iddia etmiştir. Olayın bilirkişiliğini yapan ve bir psikiyatri uzmanı olan Dr. Martin Blinder jüriyi sanığın cinayet sırasında aslında uyumakta olduğuna, yaşadığı şeyin parasomni

atağına bağlı kompleks bir otomatizma yüzünden gerçekleştiğine ikna etmesi sonucu davalı beraat etmiştir. Kanada'da gerçekleşen bir olayda ise, 23 yaşında Kenneth Parks sabaha karşı yatağından kalkarak, otomobiline binmiş, 23 kilometre yol giderek kayınvalidesini bıçak darbeleri ile öldürmüş, kayınpederini de ağır yaralamıştır. Sonra da her iki elinde oluşmuş derin kesilere rağmen acı çektiğine dair bir en ufak bir emare olmaksızın polise gidip teslim olmuştur. Bu iki yaşlıyı öldürmesi için bir neden bulunmayan, cinayeti ve saldırıyı hatırlamayan Parks'ı Toronto Üniversitesinden uyku konularında uzman bir ekip savunmuş ve 25 Mayıs 1988 günü Parks tüm suçlardan berat etmiş, Kanada temyiz mahkemesi 1992'de kararı onamıştır. Ülkemizde literatüre baktığımızda uyku ile ilişkili şiddet ve NREM-ilişkili parasomni arasındaki ilişkinin incelendiği bir olgu sunumu görülmektedir. Tütüncü ve arkadaşları, 27 yaşında erkek bir hasta tanımlamışlardır. Bu hasta başvurudan 11 ay önce uykuda düşme ve bayılma nedeni ile acil servise başvurmuştur. Sağ kulakta işitme kaybı tespit edilmiş ve koku duyusunda da kayıp saptanmıştır. Kafa travmasına bağlı sağ temporoparietal kanama saptanan hastada gece uykuda olan bayılma ve düşmenin nedenleri araştırılmış ancak bulunamamıştır. Öyküsü detaylı sorgulandığında en son yatağına yattığını hatırladığı halde, kendine geldiğinde koridorda olduğunu ve başından kan geldiğini hatırladığı anlaşılmıştır. Başını çarpmış olması ve uyku ile ilişkili şiddet ayırıcı tanısında parasomni olması nedeni ile sorgulandığında en az yedi yıldır uykuda konuşma, kendini yatağından başka bir yerde bulma olayları olduğu anlaşılmıştır. Bu durumlar göz önüne alındığında bu yaşadığı travmanın muhtemel bir parasomni atağı sırasında gerçekleşmiş olabileceği fikri oluşmuştur. Yapılan PSG'de uykunun sürekli olarak siklik alternan paterni ile devam ettiği ve NREM-ilişkili parasomniyi destekleyen PSG bulguları saptanmıştır. Bu olguda hukuki bir dava bilgisine literatürde saptanmamıştır (Tütüncü ve ark., 2018).

ÜLKEMİZDE UYKU BOZUKLUKLARINDA ADLİ TIP

Türk Ceza Kanununda, ceza sorumluluğu suçun işlenişi sırasında kişinin ne için yaptığı ve bu yaptıklarının sonuçlarının farkında olup olmamasını tanımlar. Kural olarak herkes ceza sorumluluğuna sahiptir ancak kişinin işlediği suçtan sorumlu tutulabilmesi için isnat kabiliyeti dediğimiz özelliğe sahip olması gerekir. Burada anlama ve isteme yeteneğini ve bazı durumlarda kişinin kabiliyetini azaltan durumlardan biri olarak ruhsal bozukluklar kabul edilmektedir (Taşçılar ve ark., 2008).

Ülkemizde epileptik nöbetler ya da parasomniler sırasında işlenen suçlara yaklaşım ceza hukukunda net bir şekilde tanımlanmamıştır. Ancak ceza sorumluluğunu etkileyen nedenlerin alt başlıklarında 32 ve 34. maddeler üzerinden yorumlar yapılabilmektedir. TCK madde 32/1'de "Akıl hastalığı nedeniyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilemez. Ancak, bu kişiler hakkında güvenlik tedbirine hükmolunur" denmektedir. Burada bahsedilen durum, kişinin olay anında bilinç ve eylem özgürlüğünün olmamasıdır. Bu maddenin içeriği incelendiğinde uyurgezerlik de ceza sorumluluğunu ortadan kaldıran nedenler arasında sayılmakta; ancak uyurgezer olduğunu bildiği halde gerekli tedbirleri almayarak suç işleyenlerin taksir hükümleri çerçevesinde sorumluluklarının bulunduğunu kabul edilmektedir. TCK'ye göre akıl hastalığı net bir şekilde tanımlanmamıştır ve tam veya kısmi akıl hastalığı olarak kabul edilecek durumlar da tek tek belirtilmediğinden tam bir netlik söz konusu değildir. Bunun yerine; "bilinç ve hareket serbestisini tamamen kaldıran veya önemli derecede azaltan akıl hastalığı" ifadesi kullanıldığından, bir ruhsal bozukluğun ceza sorumluluğunu kaldırıp kaldırmadığı, kaldırıyorsa tam mı, kısmen mi kaldırdığı konusunun saptanması ilgili uzman hekime bırakılmıştır. Bazı hukukçular, uyurgezerlik durumunun kişinin bilinç ve hareket serbestisini tamamen değil kısmen bozduğunu ileri sürerek bu olguların işlediği suçlarda TCK'nin 32/2. maddesinin uygulanması gerektiğini belirtmektedirler. Bazı hukukçular ise, uyurgezerlik olgularının akıl hastalığı kapsamına ulaşmadığını, ancak suç eylemini işleyenin anlama ve isteme yeteneğini geçici nitelikte etkileyen patolojik bir durum olduğunu kabul ederler. Bu nedenle bu tür durumların TCK madde 34'teki geçici nedenlere uyduğunu savunmaktadırlar. TCK madde 34; geçici nedenler, alkol veya uyuşturucu madde etkisinde olma başlığında yer almaktadır. Bu madde: "(1) geçici nedenle ya da irade dışında alınan alkol veya uyuşturucu madde etkisiyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilmez. (2) iradi olarak alınan alkol veya uyuşturucu madde etkisinde işleyen kişi hakkında birinci fıkra hükmü uygulanmaz." demektedir. Burada dikkat edilmesi gereken konu alkol ya da uyuşturucu madde kullanımı ve etkisinde işlenen suçlarda sorumsuz tutulma ya da ceza indirimi olmamasıdır. Kişinin isteği ve bilgisi dışında madde verilmiş olması göz önüne alınmıştır (Yılmaz, 2015).

SONUÇ

Nörobilimdeki gelişmeler beynin nasıl çalıştığını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu basit bir hareketten, düşünceye, diürnal ritme ve noktürnal çeşitliliğe ve uyku-uyanıklık süreçlerine kadar değişmektedir. İnsanların tanımlanmış bir sistemi olduğu daha yakın bir şekilde görülmektedir. Ancak böyle bilimsel gelişmeler bir bedelle gelmektedir. Sosyal ve kültürel imgelemler hâlâ anlaşılamamıştır, ancak kanun uygulayıcıları bilimsel gelişlerin farkına varmaktadırlar. Bütün bu gelişmelerin sonucunda iki önemli konsept oluşmuştur. Birincisi bilini ya hep ya hiç olarak çalışmaz ve bir spektrum çerçevesinde oluşur. İkincisi ise bilinç davranıştan ayrılabilir. Adli uyku tıpçıları bireysel yasal davalarda tıbbi bilirkişi tanıklığı yapmaktan daha fazlasını sağlarlar. Bu bölüm uyku tıbbının tanımı ve konseptüal yaklaşımı ile ilgili bir yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca kognitif nörobilimdeki değişiklikler bizim anlayışımız da değiştirmektedir.

Adli uyku tıbbına konseptüal yaklaşım uyku ve uyanıklığın karışık durumlarına ve parasomnilere yaklaşım konusunda daha ileri araştırmalar sağlayacaktır. Kompleks insan davranışlarının spektrumunu anlamak yararlı olacaktır. Ayrıca temel nörobilimciler, uyku tıbbı klinisyenleri ve hukuk çevresinin yakın işbirliği bilincin ve suçluluğun tanımlanması konseptini daha da ileriye taşıyacaktır.

Sonuç olarak, uyku hastalıklarına bağlı gelişen olaylarda verilebilecek cezaların ne şekilde olduğu hakkında TCK'de verilmiş kesin bir hüküm yoktur. Uykuda yürüme dışındaki uyku bozuklukları TCK'de yer almadığından karar verilmesi için ruhsal bozukluklarda uygulanan hükümlerin kullanılıp kullanılamayacağı bilinmemektedir. Hem davalının cezai sorumluluğu açısından hem de mağdur olan kişilerin hukukunun korunabilmesi açısından uyku tıbbı uzmanları, adli tıp kurumu ve hukukçuların disiplinler arası bir yaklaşımla ortak çalışarak gerekli düzenlemelerin yapılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- *Cartwright RD. Forensic Aspects of Sleep Medicine. In: The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders. Morin CM, Espie CA (eds). Oxford University Press, 2021.*
- *Cramer Bornemann MAC, Mahowald MW. Sleep Forensic. In: Principle and Practice of Sleep Medicine. Kryger M, Roth Y, Dement WC (eds). Saunders Elsevier, 2010;725-733.*
- *Crick F. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81(14):4586-4590.*
- *Resmî Gazete. Sürücü Adayları Ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları İle Muayenelerine Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yö*

netmelik. Resmî Gazete 29577. 29 Aralık 2005.
- *Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci. 2003;4(7):573-586.*
- *Hobson JA. Normal and abnormal states of consciousness. In: The Blackwell companion to consciousness. Velmans M, Schneider S (eds). Wiley-Blackwell, New Jersey, USA, 2007; 99-113.*
- *Houser CR, Vaughn JE, Barber RP, Roberts E. GABA neurons are the major cell type of the nucleus reticularis thalami. Brain Res. 1980;200(2):341-354.*
- *Knappman E. Great American trials: from Salem witchcraft to Rodney King. Detroit: Visible Ink, 1994.*
- *Maquet P, Peters J, Aerts J, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature. 1996;383(6596):163-166.*
- *Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res. 2000;9(3):207-231.*
- *McNally RJ, Clancy SA. Sleep paralysis, sexual abuse, and space alien abduction. Transcult Psychiatry. 2005;42(1):113-122.*
- *Pressman MR. Disorders of arousal from sleep and violent behavior: the role of physical contact and proximity. Sleep. 2007;30(8):1039-1047.*
- *Pressman MR, Mahowald MW, Schenck CH, Bornemann MC. Alcohol-induced sleepwalking or confusional arousal as a defense to criminal behavior: a review of scientific evidence, methods and forensic considerations. J Sleep Res. 2007;16(2):198-212.*
- *Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. Neuroscience. 2000;101(2):243-276.*
- *Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. Neurol Sci. 2005;26(Suppl 3):s225-232.*
- *Taşçılar N, Karadeniz D. REM Sleep Behavior Disorder and Medico-legal Aspects. Turk J Neurol. 2008;14(2):81-91.*
- *Tinuper P, Provini F, Bisulli F, et al. Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. Sleep Med Rev. 2007;11(4):255-267.*
- *Tononi G. Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. Biol Bull. 2008;215(3):216-242.*
- *Tütüncü M, Benbir Şenel G, Zeydan B, Karadeniz D, Apaydın H. Uyku ile İlişkili Şiddet ve NREM Parasomnisi Arasındaki İlişki: Bir Olgu Sunumu. JTSM. 2018;5:46-49.*
- *Wechsler H, Lee JE, Kuo M, Seibring M, Nelson TF, Lee H. Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts. Findings from 4 Harvard School of Public Health College Alcohol Study surveys: 1993-2001. J Am Coll Health. 2202;50(5):203-217.*
- *White AM, Jamieson-Drake DW, Swartzwelder HS. Prevalence and correlates of alcohol-induced blackouts among college students: results of an e-mail survey. J Am Coll Health. 2002;51(3):117-131.*
- *Yellowlees D. Homicide by a somnambulist. J Ment Sci. 1878;24:451-458.*
- *Yılmaz C. Kriminolojik Açıdan: Akıl Hastalığı ve Suç. Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Hukuk Araştırmaları Dergisi. 2018;24(2):743-765.*
- *Yılmaz H. Uykunun Noktürnal Paroksismal Olaylarında Hukuksal Boyut. Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2015;8(1):64-70.*
- *Yılmaz H. Uykuda Seks Hastalığı. JTSM. 2016;3:51-54.*
- *Zadra A, Pilon M, Montplaisir J. Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. Ann Neurol. 2008;63(4):513-519.*

BÖLÜM 53
Uyku Tıbbına Dair Ek Notlar

DOI: 10.55697/Uyku.2022.0053

Uyku Tıbbının Geleceği

Prof. Dr. Derya Karadeniz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Geleceğe bakmadan önce, canlının evrimleşme sürecinde, uyku-uyanıklık davranışını hatırlamak gerekir. Canlılar, oluşumlarından iki milyar yıl sonra, sulardan karalara çıktılar. Deniz ısısı, gece ve gündüz arasında çok değişmezken, kara ısısı çok büyük farklılık gösterir. Evrimleşme süreci içinde uyku, kara yaşamında ortaya çıkan ve hayatta kalmak için şart olan, sürüngen davranışının bir kalıntısı olarak devam etmiştir. Canlı, güneş altında ısındığında hareketlenmiş, gece soğuğunda uyumuştur. Böylece ortak kaderleri yani birbirlerine av olma tehlikesi de bertaraf edilmiştir. İnsan, bu süreçte, geceleri uyuyacak ve gündüzleri etkin olacak şekilde evrilmiştir. Böylece bedeninin dinlendiğini, ruhunun yatıştığını, enerjisini sakladığını ve saldırılardan korunduğunu farketmiştir. Sabah uyandığında, gördüğü rüyalar ile büyülenmiş, kâbuslar ile dehşete düşmüştür. Rüyalarında sevdikleri ile bir araya gelmiş, gerçekleşmesi olanaksız şeyleri başarmıştır. Bu nedenle, uyanıkken yaşadıklarıyla, uykuda yaşadıkları arasındaki açıklanamaz farklar, insanda, uykunun kendisinin ötesinde, bir takım güçler tarafından oluşturulduğu inancını doğurmuştur. Her gün, karşı konulmaz bir şekilde çıkılan bu esrarengiz ve gizemli yolculuk, bu kayboluş, tüm kültürlerde ve tüm zamanlarda büyü ve falcılılık ile ilişkilendirilmiştir. Zaman, mekân ve kendinden tamamen bağımsız ortaya çıkan bu durum, her zaman sanatın her alanının parlak bir esin kaynağı olmuştur.

Ancak, düşünme yetisine sahip insan, gündelik yaşamını, deneyimlerini, içinde bulunduğu evrensel ipuçlarıyla birleştirerek bilimi yaratmıştır. Bilim, evreni, içinde bulunduğumuz dünyayı ve canlıyı, gözlemlemek, izlemek, tarif etmek, kaydetmek, ölçmek, sınıflandırmak, hipotez kurmak ve deney yapmak yoluyla çözmeye çalışır. Uyku bilimi de, 1900'lerin ikinci yarısında doğmuştur. Beyin aktivitesinin kaydının keşfedilmesiyle birlikte, uykuda beynin tamamen atıl olmadığı, tersine bazen uyanıklıktan çok daha hızlı çalıştığı saptanmıştır. Uykunun homojen ve tek düze olmadığı, farklı evrelerden oluştuğu keşfedilmiştir. Bu uyku evrelerinin farklı fonksiyonları olduğu öğrenilmiştir. Aradan geçen yıllar içinde normal ve hastalıklı uyku, rüyalar, biyolojik saatlerin moleküler işleyişi, uyku ve uyku hastalıklarının genetik temelleri ve daha birçok konuda yapılmış binlerce araştırma sonucu her yönden gelişmiş yeni bir tıp alanı, "Uyku Tıbbı" doğmuştur. Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) uykusunun 1953 yılında keşfinden itibaren de, uyku tıbbı çok hızlı bir gelişime uğramıştır. Klinik ve temel bilim çalışmaları, uykunun insan sağlığı üzerindeki büyük önemini ortaya koyarken, epidemiyolojik çalışmalar, uyku hastalıkları prevalanslarının oldukça sık olduğunu göstermiş ve bunların kaçınılmaz bir sonucu olarak, polisomnografi bir laboratuvar cihazı olmaktan çıkıp, uyku kliniğinin tanı yöntemlerinden biri olma vasfına bürünmüştür.

Bu bölüm, uyku tıbbının, konumu, pratiği, teknoloji ve bilimsel araştırmalar açısından geleceğe projeksiyonu olarak yazılmıştır.

KONUM

Uyku tıbbı, temel anlamı ile uyku ve uykuda ortaya çıkan hastalıklar ile ilgilenen tıp dalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde, 2003 yılında, bağımsız bir disiplin olarak kabul edilmiştir. Bunun ardı sıra, Portekiz ve Avustralya'da da, bağımsız bir tıp dalı olarak tanımlanmış ve uygulanmaktadır. Avrupa'da ise, Avrupa Uyku Araştırmaları Derneği (European Sleep Research Society), Avrupa Birliği komisyonu ile birlikte yürüttüğü çalışmalar sonucunda 2006 yılında, bazı disiplinler altında, sertifikaya bağlı Uyku Tıbbı Uzmanlığını önermiş, uyku tıbbı uzmanlık dalına ilişkin eğitimin içeriğini belirlemiş ve uygulamaya koymuştur. Bu sertifikasyon programı başta Almanya, Fransa, İtalya, İngiltere, İsviçre gibi birçok Avrupa ülkesinde ve bizim ülkemizde de Türk Uyku Araştırmaları Derneği bünyesinde yıllardır uygulanmaktadır.

Uyku tıbbını sadece klinik bir uzmanlık dalı olarak görmek büyük bir yanılsama olur. Zira bugün geldiğimiz noktada, birçok uyku hastalığının keşif ve tanımlanması, patofizyolojisi, genetik ve biyolojik özellikleri ve hatta tedavileri, uykunun temel bilimler çalışmaları ile mümkün olmuştur. Bunun yanı sıra, uyku hastalıklarının tanı ve tedavilerinde vazgeçilmez bir unsur olan teknoloji ve bu alanda devam edegelen dev adımlar da uyku tıbbının artık sadece bir sertifikasyon programı içine sığamayacağı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, gelecekte, uyku tıbbı (sleep medicine) yerine uyku bilimi (sleep science) teriminin öne çıkacağı aşikârdır.

Günümüzde, uyku tıbbının konumunun, bağımsız bir disiplin (anabilim dalı) veya bir disipline bağlı alt disiplin (bilim dalı) olma konusu tartışılmaktadır. Uyku hastalıklarının yaş gruplarında farklılık göstermesi, pediatrik, erişkin ve geriatrik uyku tıbbı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Uyku hastalıklarının, gerek tanı ve gerekse tedavilerinde, dâhili bilimler, nöroloji, göğüs hastalıkları, psikiyatri, kulak burun boğaz, anesteziyoloji, diş hekimliği gibi birçok disiplinin alanına giren özellikleri, bu disiplinlerdeki hekimlerin, uyku tıbbı eğitimi almasını zaruri kılmaktadır ki bunun bir uyku sertifikasyon programına sığamayacağı ortadadır. Başka çok önemli bir husus, uyku hastalıklarının toplum sağlığı üzerine etkileri ve tanı ve tedavilerinin aksamasının ülke ekonomilerine olan büyük maliyetinin net olarak gösterilmiş olmasıdır. Uyku toplum sağlığı konusu da uyku tıbbı disiplini içinde yer alması gereken önemli bir alan olarak beklemektedir. Aile hekimlerinin, uyku hastalıkları konusunda farkındalıkları ve eğitimleri için başvuracakları bir ana disiplin olmaması da, uyku hastalıklarının tanısının gecikmesine neden olabilecek ayrı bir konudur. Uyku temel bilimler araştırmaları, uyku tıbbının geçmişte olduğu gibi gelecekte de vazgeçilmez bir parçası olacaktır. Bu alanın içinde yeralacağı konum, tartışmasız uyku tıbbı disiplini olmalıdır. Tüm bu özellikler birlikte değerlendirildiğinde, bazı ülkelerde olduğu gibi, yakın gelecekte tüm dünyada uyku tıbbının bağımsız bir disiplin yani anabilim dalı olma gerçeği kaçınılmazdır.

UYKU TIBBI PRATİĞİ

Uyku hastalıklarının bazılarının, özellikle uyku ile ilişki solunum bozukluklarının prevalanslarının çok yüksek olması, uyku laboratuvarlarının tanı koyma kapasitelerini aşmaktadır. Bu nedenle, ambulatuar uyku tetkiklerinin, seçilmiş hasta gruplarında, daha geliştirilmiş cihazlarla kullanımı kaçınılmaz bir şekilde yaygınlaşacaktır. Yanlış negatif veya pozitif sonuçlardan kaçınmak için, gelişen teknoloji ile simultane video ve EEG kanallarının bu tetkiklere dâhil edilmesi ve sağlık sistemi tarafından geri ödenmesinin sağlanması gereklidir.

Tele-uyku tıbbı, yani hastaların konsültasyon ve takibinin çevrim içi görüntülü olarak bilgisayarlar üzerinden yapılması, bu kayıtların veri olarak muhafaza edilmesi ve sağlık sistemi tarafından geri ödenmesi uyku tıbbının geleceğinde yer alacaktır. İnsomni tedavisinde kullanılan, kognitif davranış tedavilerinin, bilgisayar merkezli kullanımı gelişecektir. Uyku hastalıklarını öngörmede kullanılan valide testlerin geliştirilmesi ve bunların bilgisayar merkezli olarak kullanımı yaygınlaşacaktır.

İnsomni, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları ve uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tanı ve izleminde kullanılan aktigrafinin, hareket dışında, vücut ısısı, otonom sinir sistemi, kardiyak sistem gibi diğer parameteleri içerecek şekilde geliştirilmesi beklenmektedir. Uyku- uyanıklık ile ilgili enformasyon sağlayan ticari telefon veya cihazların, daha gelişmiş algoritmalar ile kullanımı planlanmaktadır. Hastaların yataklarına yerleştirecek sensörler aracılığı ile özellikle uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının ve bazı uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının taraması kolaylıkla yapılabilecektir.

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve parasomniler hakkında daha detaylı bilgi edinebilmek amacıyla, polisomnografik tetkike, maseter, orbikularis oris, temporal kas gibi kraniyal ve gövde, üst ve alt ekstremite gibi spinal innervasyonlu yüzeyel elektromiyografi (EMG) kayıtlarının eklenmesi, uyku tıbbı pratiğine girecektir.

TEKNOLOJİ

Polisomnografi, 1960'lardan beri, uyku hastalıklarının tanısında kullanılan altın standart bir tetkikdir. Ancak yapay zekâ teknolojisinin uyku tıbbında kullanıma girmesi ile gerek tanı ve gerekse tedavi protokollerine yaklaşımın değişeceği görülmektedir. Uykuda elde edilen, tüm sistemlere ait verilerin teknolojik dönüşümü ve bunların standardizasyon ve validasyonlarının gerçekleştirilmesi, uykunun kendisini ve uyku hastalıklarının çeşitlerini ve sonuçlarını çok daha farklı anlamamızı sağlayacak, belki de uyku-uyanıklık skorlaması, uyku ile ilişkili olayların skorlaması farklılaşabilecektir. Polisomnografinin yanı sıra, oligosomnografi ve monosomnografi kavramları gündeme gelecektir. Yapay zekânın kullanılması ile uyku hastalıklarının tipleri ve prognostik farklılıklarına ait elektrofizyolojik belirteçler tespit edilebilecektir.

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tedavisinde kullanılan, invaziv olmayan cihazların, kablosuz kullanım ve takibi mümkün olacaktır. Bu cihazların algoritmalarının daha da geliştirilmesi ile sadece solunum değil, başta otonom sinir sistemi olmak üzere, diğer sistemler ile ilgili kesitsel ve uzunlamasına bilgi edinilebilecek ve uzaktan anında müdahale edilebilecektir.

BİLİMSEL ARAŞTIRMA

Gelecekte araştırılmayı bekleyen konular şu şekilde özetlenebilir:

- Ekstrem durumlarda – uzay, tropik bölgeler, yüksek irtifa, derin su, kutuplar – uyku ve uyku hastalıklarının özellikleri
- Sofistike görüntüleme tekniklerinin – manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fonksiyonel MRG (fMRG) – uyku hastalıklarının patofizyolojisini aydınlatmada kullanılması
- İnsomninin tanı ve tedavisinin belirlenmesinde, dijital (elektrofizyolojik), nörogörüntüleme ve biyokimyasal verilerin araştırılması
- Hipersomnolansın santral bozukluklarının mekanizmalarının – otoimmünite, nörodejenerasyon, genetik – araştırılması, alt tiplerinin, prognozlarının belirlenmesi ve farmakoterapi çalışmaları
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tedavisinde, uykuda üst solunum yolu fonksiyonunu düzelten, aparey ve cihazların geliştirilmesi
- Nörodejeneratif hastalıklar açısından, uyku hastalıklarının, neden-sonuç ve prognozlarının belirlenmesi
- Parasomnilerde belirteçlerin belirlenmesi
- Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarının tedavisinin geliştirilmesi – ışık dalga uzunluğu, tipi – ve farmakoterapinin çeşitlendirilmesi
- Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının tipleri ve buna göre farmakoterapi seçeneklerinin belirlenmesi
- İzole semptom ve varyantlara ait datanın çoğaltılması ve klinik anlamlarının belirlenmesi.

Uyku, insan yaşamı için vazgeçilmez bir beyin davranışıdır. Sağlıklı yaşam ve sağlıklı uykunun birbiri ile birebir neden-sonuç ilişkisi olduğu artık kesin olarak bilinmektedir. Uyku hastalıkları, diğer tüm sistem hastalıklarını etkileyen ve bunlardan etkilen hastalıklardır. Dolayısıyla, bununla ilgilen bilimin, yani uyku biliminin, bağımsız bir disiplin olması, gelişen teknolojiye paralel olarak pratiğinin farklılaşması ve birçok bilinmezin aydınlatılması kaçınılmazdır.