

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK HALİNİN SAPTANMASINDA  
MELATONİNİN TANISAL DEĞERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. İlknur KOÇ**

**TRABZON - 2020**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK HALİNİN SAPTANMASINDA  
MELATONİNİN TANISAL DEĞERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. İlknur KOÇ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL**

**TRABZON - 2020**

## ÖNSÖZ

Eđitimim süresince olan katkıları ve tezimin hazırlanma süresindeki destekleri sebebiyle başta Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL olmak üzere, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ, Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Funda ÖZTUNA, Dr. Öğretim Üyesi Olcay AYÇİÇEK, Uzm. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK ve asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve personelimize teşekkürler ederim.

Her zaman yanımda olan ve eğitimimin en büyük parçası olan annem ve babama; desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlknur KOÇ

## ÖZET

### GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK HALİNİN SAPTANMASINDA MELATONİNİN TANISAL DEĞERİ

**Amaç:** Tedavi görmeyen, ya da tedavi uyumu iyi olmayan uyku apneli (UA) olgularda sıklıkla artmış gündüz uykululuk hali (GAUH) ile karşılaşılmaktadır. Bu nedenle bu olguların, araç kullanması ya da dikkat gerektiren tehlikeli işlerde çalışmaları hem hasta ve hem de etrafı için sorun oluşturabilmekte, trafik ve iş kazalarına neden olabilmektedir. Gündüz uykululuk hali pratikte sıklıkla subjektif testler ile değerlendirilmekte ve bu da yanlışlara neden olabilmektedir. Bu olgularda gündüz uykululuk halinin daha objektif bir marker ile değerlendirilmesi amacıyla, gündüz melatonin ölçümünün uyku halini belirlemedeki tanısal değeri araştırılacaktır.

**Metot:** Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 1 Aralık 2017 ile 31 Mayıs 2019 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Olası uyku bozukluğu tanısı ile hastanemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) yapılan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm erişkin olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, uyku ilişkili semptomları ve polisomnografi kayıtları kaydedildi. Olgularda gündüz aşırı uykululuk hali yapan hastalıklar sorgulandı. Melatonin düzeyini etkilemesi muhtemel ilaç kullananlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Gündüz uyku hali sorgulaması için Epworth ve Stanford uyku skorlamaları kullanıldı. PSG sonuçları “Normal”, “Uyku Apne Sendromu” ve “Diğer” (Basit Horlama, Huzursuz Bacak Sendromu, Üst Solunum yolu rezistansı sendromu, Vardiyalı Çalışma, Jet Lag, vb) olarak raporlanan hastalarda serum melatonin düzeyi ölçümü için öğleden sonraki çalışma saatleri içerisinde (14:00-16:00 arasında) 5 cc venöz kan örneği alındı ve numune çeşitli işlemlerden geçirilerek melatonin düzeyi çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan toplam 171 vaka içerisinde, melatonin düzeyini etkilemesi muhtemel ilaç kullanan 77 vaka analizlerden dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 94 olgunun (7 Normal, 79 Obstrüktif Uyku Apne ve 8 Santral Uyku Apne) 77'si (%81.9) erkek, 17'si (%18.1) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $47.2 \pm 12.3$  (E:  $46.2 \pm 11.6$ , K:  $52.0 \pm 14.5$ ) ve ortalama vücut kitle indeksi (BMI)  $33.4 \pm 6.0$  (E:  $33.1 \pm 5.3$ , K:  $34.8 \pm 8.7$ ) olarak saptandı. Hastaların başvuru semptomları arasında sıklıkla sorgulanan gündüz aşırı uyku hali (GAUH), tanıklı apne ve horlama görülme sıklığı sıra ile %81.6 (71 olgu), %77.4 (65 olgu) ve %96.9 (86 olgu) saptandı. Epworth uyku skoru 10 ve üzerinde olan hasta oranı, gündüz aşırı uyku şikayeti ile başvuran hastalarda %66.2 (47/71 olgu), gündüz aşırı uyku şikayeti olmayan hastalarda ise %6.3 (1/16 hasta) bulundu ( $p < 0.0001$ ). Serum melatonin değerleri ile hastaların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet ve vücut kitle indeksi) ve hastalık parametreleri (AHI, Desaturasyon indeksi ve  $\text{minSaO}_2$  arasında bir korelasyon bulunmadı. Yine serum melatonin değeri ile uyku parametreleri (Epworth ve Stanford uyku skorları) arasında korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda öğleden sonra ölçülen serum melatonin düzeyi ile gündüz uyku hali arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Benzer şekilde serum melatonin düzeyi ile uyku apne ağırlığını yansıtan apne-hipopne indeksi ve diğer polisomnografik parametreler (desaturasyon indeksi, minSaO<sub>2</sub> vb.) arasında da anlamlı ilişki bulunamadı.



## SUMMARY

### DIAGNOSTIC VALUE OF MELATONIN IN DETERMINATION OF EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS

**Background and Objective:** Excessive daytime sleepiness is often seen in patients with sleep apnea who doesn't receive a treatment or doesn't have a compliance with treatment. Therefore, if these patients drive a vehicle or work in a dangerous job that needs attention, it can be a problem both for the patient and for the people around them. Excessive daytime sleepiness can cause traffic or industrial accidents. In practice, excessive daytime sleepiness is being evaluated by subjective tests which can cause illusions. For the purpose of evaluating excessive daytime sleepiness with more objective marker in these patients, we aimed to research the diagnostic value of melatonin in the determination of daytime sleepiness.

**Method:** Our study was conducted at Karadeniz Technical University, Department of Chest Diseases between December 2017 and May 2019, prospectively. Among patients that consulted to our sleep disorders clinic with a possible sleep disorder diagnosis and patients that underwent polysomnography; patients who accepted attending to study, are included. Patients' demographic features, symptoms and polysomnography data are recorded. Patients are questioned about situations that can cause excessive daytime sleepiness. Drugs that may affect melatonin levels are excluded from study. Epworth Sleepiness Scale and Stanford Sleepiness Scale are used to evaluate daytime sleepiness. In the afternoon (between 02:00 pm and 04:00 pm) five milliliter venous blood sample is taken from patients whose polysomnography tests resulted as "Normal", "Sleep Apnea Syndrome" or "Others" (Simple Snoring, Restless Leg Syndrome, Upper Airway Resistance Syndrome, Shift Working, Jet Lag etc.) to measure serum melatonin levels. After then, the sample is processed in various phases and melatonin level is measured.

**Results:** Among 171 patients, 77 patients using drugs that may affect melatonin levels are excluded from the study. From 94 patients included (7 Normal, 79 Obstructive Sleep Apnea and 8 Central Sleep Apnea) 77 of them were male (81.9%), 17 of them were female (18.1%). Median age was  $47.2 \pm 12.3$  (Male:  $46.2 \pm 11.6$ , Female:  $34.8 \pm 8.7$ ) and median body mass index was  $33.4 \pm 6.0$  (Male:  $33.1 \pm 5.3$ , Female:  $34.8 \pm 8.7$ ). Out of symptoms that have been questioned, frequencies of excessive daytime sleepiness, observed apnea and snoring were 81.6% (n:71), 77.4% (n:65) and 96.9% (n:86). Among patients consulted with excessive daytime sleepiness, incidence of patients whose ESS was greater than or equal to 10 was 66.2% (47/71); Among patients who doesn't have excessive daytime sleepiness, incidence of patients whose ESS was greater than or equal to 10 was 6.3% (1/16), which were statistically significant. There wasn't any significant correlation between melatonin and demographical features (age, height, weight, body mass index and gender), disease parameters (apnea hypopnea index, desaturation index and minimum saturation) of patients. Also, there wasn't any significant correlation between melatonin and sleep parameters (Epworth and Stanford Sleepiness Scale).

**Conclusion:** There was no significant correlation between serum melatonin levels and excessive daytime sleepiness. Likewise, there was no significant

correlation between melatonin levels and apnea-hypopnea index and other polysomnography parameters that represent sleep apnea severity.



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali.....	3
2.1.1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali Tanımı .....	3
2.1.2. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali, Hipersomni ve Yorgunluk Ayırımı .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Prevelans .....	4
2.1.4. Etiyoloji .....	4
2.1.5. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanısal Testler .....	17
2.1.6. GAUH Önemi .....	22
2.1.7. GAUH Tedavisi .....	23
2.2. Melatonin Hormonu.....	24
2.2.1. Pineal Bezin (Epifiz Bezi) Tarihçe ve Yapısı.....	24
2.2.2. Melatonin Sentez ve Salınımı .....	24
2.2.3. Melatonin Sentez ve Salınımına Etki Eden Faktörler.....	28
2.2.4. Melatoninin Etkileri.....	29
2.2.5. Melatoninin Klinik ve Terapötik Kullanımı .....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. Hastalar .....	35
3.2. Serum Melatonin Düzeyi Ölçümleri .....	36
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	44
6. SONUÇ .....	49
7. KAYNAKLAR .....	51

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AHI</b>	: Apne Hipopne İndeksi
<b>ALS</b>	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>APUD</b>	: Amine Precursor Uptake and Decarboxilation
<b>BH4</b>	: Tetrahidrobiopterin-4
<b>BMI</b>	: Body Mass Index / Vücut Kitle İndeksi
<b>CSAS</b>	: Santral Uyku Apne Sendromu
<b>DEA</b>	: Demir Eksikliği Anemisi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>ESS</b>	: Epworth Uykululuk Ölçeği
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GAUH</b>	: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali
<b>GHB</b>	: Gama Hidroksi Bütirat
<b>GÖRH</b>	: Gastro-Özefageal Reflü Hastalığı
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>ICSD-2</b>	: International Classification of Sleep Disorders-2
<b>IL-1β</b>	: İnterlökin 1 Beta
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>KKY</b>	: Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MS</b>	: Multiple Skleroz
<b>MSLT</b>	: Multiple Sleep Latency Test
<b>MWT</b>	: Maintenance of Wakefulness Test
<b>NAT</b>	: N-Asetil Transferaz
<b>NREM</b>	: Non Rapid Eye Movement
<b>NSAII</b>	: Non Steroid Antiİnflamatuar İlaçlar
<b>O<sub>2</sub></b>	: Süperoksit
<b>ODİ</b>	: Oksijen Desatürasyon İndeksi
<b>OHS</b>	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu

<b>OSAS</b>	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PAP</b>	: Pozitif Airway Pressure / Pozitif Havayolu Basıncı
<b>PLMD</b>	: Periodic Limb movement Disorder / Periyodik uzuv Hareket Bozukluğu
<b>PLMS</b>	: Periodic Leg Movement of Sleep / Uykuda Periyodik Uzuv Hareketi
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement
<b>RERA</b>	: Respiratuar Effort Related Arousal / Solunum Çabası İlişkili Arousal
<b>RLS</b>	: Restless Legg Syndrome / Huzursuz Bacak Sendromu
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik Nucleus
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>SOREMP</b>	: Sleep Onset Rapid Eye Movement Periods
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali Ayırıcı Tanısı .....	5
Tablo 2. STOP-Bang Anketi .....	8
Tablo 3. Berlin Anketi, Kategori-1 .....	8
Tablo 4. Berlin Anketi, Kategori-2 ve Kategori-3.....	9
Tablo 5. OSAS Sınıflaması .....	10
Tablo 6. Gündüz Aşırı Uykululuk Halinin değerlendirilmesi ve Kullanılan Tanısal Testler .....	18
Tablo 7. Epworth Uykululuk Ölçeği .....	19
Tablo 8. Stanford Uykululuk Ölçeği .....	20
Tablo 9. Olguların Yaş, Cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı.....	38
Tablo 10. Olguların Apne Hipopne İndeksine (Uyku Apne Ağırlığına) Göre Klasifikasyonu.....	39
Tablo 11. Olgulara Göre Başvuru Semptomlarının Dağılımı.....	39
Tablo 12. Olgulara Göre Epworth ve Stanford Uyku Skorlamaları .....	40
Tablo 13. Hastaların Bazı Demografik Özellikleri İle Polisomnografik Parametrelerin EPWORTH Uyku Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları.....	40
Tablo 14. Serum Melatonin Değerleri ile Hastaların Demografik Özellikleri ve Hastalık Parametreleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları .....	41
Tablo 15. Serum Melatonin Değerleri ile Hasta Cinsiyeti, GAUH <sup>2</sup> Şikayeti ve Epworth Uyku Skoru karşılaştırması.....	41
Tablo 16. Uyku Apneli Olgularda ve Kontrol Olgularında Serum Melatonin Düzeyleri .....	41
Tablo 17. Uyku Apne Şiddetine Göre Serum Melatonin Düzeyleri.....	42
Tablo 18. Epworth Skoru ve AHI <sup>1</sup> 'ye Göre Ortalama Melatonin Değerlerinin Karşılaştırılması .....	42
Tablo 19. Epworth Skoruna Göre Polisomnografik Parametrelerin Melatonin ile Korelasyonu .....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Suprakiazmatik Nükleus, Melatonin Döngüsü ve İlişkili Döngüler .....	25
Şekil 2. Melatonin Sentezinde Nöroendokrin Yolak.....	26
Şekil 3. Serum Melatonin Düzeyinin Gün-İçi Değişimi .....	27
Şekil 4. Serum Melatonin Düzeyinin Yaşa Göre Gün-İçi Değişimi .....	28
Şekil 5. Melatonin Standart Grafiği.....	37



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH); normal koşullarda uyku uyanıklık döngüsü içinde, fonksiyonel yetileri etkileyen, gündüz önüne geçilemeyen uyuma ihtiyacı, gündüz uyuklama hali ve uyanık kalmada zorluk olarak tanımlanır (1). GAUH, uyku bozukluklarının en sık belirtisi olmasına rağmen, çok sıklıkla göz ardı edilir (2). Önceleri hipersomni, aşırı uykululuk ve gündüz uykululuk terimleri birbiri yerine kullanılırken; 2005 yılında Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi Tarafından ikincisi yayınlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (ICSD-2, International Classification of Sleep Disorder-2) GAUH tanımı yapılmıştır (3). GAUH hafif şiddette olup sadece dinlenme halinde ortaya çıkabildiği gibi; şiddetli olup, yemek yeme ve araba sürme gibi aktif durumlarda da ortaya çıkabilir. GAUH belirlemede kullanılan Epworth Uykululuk Ölçeği'nin (ESS) subjektivitesi ve çalışmalar arası değişkenlikler sebebiyle genel popülasyonda GAUH prevalans tahmini zordur. Etiyolojide en sık uyku yoksunluğu olmak üzere; uykuda solunum bozuklukları (en sık Obstrüktif Uyku Apne Sendromu-OSAS), hipnotik ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, travma ve metabolik hastalıklar gibi birçok sebep bulunur. GAUH; başta uyku bozuklukları olmak üzere psikiyatrik, metabolik ve nörolojik hastalıkların bir belirtisi olabilir veya alkol kullanımı, madde kullanımı, ilaç kullanımı ve travmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir, tanınması önemlidir (4). GAUH'un, bireysel ve toplumsal olarak önemli sonuçları vardır (4). Bireysel anlamda sadece kişisel fonksiyonları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda konsantrasyon, hafıza ve ruh hali bozukluklarına da sebep olur. Toplumsal anlamda da uykululuk halinin negatif etkileri önemlidir (2). İş, ev ve trafik kazalarına yol açması; can ve mal kaybına sebep olması sebebiyle bu klinik durum önem arz etmektedir. Son zamanlarda yapılan popülasyon ilişkili bir çalışmada başlangıçta GAUH hali tarif eden (ESS>10) %33 hastanın, %33'ü persistan GAUH tarif etmekteydi. Beş yıl sonunda başlangıçta GAUH tarif etmeyen hastaların %28'i GAUH ( %15'i persistan GAUH) ve %31'i artmış uykululuk hali (iki değerlendirme arası 4 puan artış) tarif etmekteydi. Genç yaş ve depresyon, GAUH için bağımsız öngörücüler olarak saptanmıştır. Daha az olarak kahve tüketimi, sigara, insomni, yorgunluk ve kronik ağrı GAUH ile ilişkili bulunmuştur (5).

Melatonin, epifiz bezinde triptofan aminoasidinden sentezlenen, kan ve beyin omurilik sıvısına salgılanan, uyku ve sirkadiyen ritmi etkileyen bir hormondur (6). Işık melatonin salınımını etkileyen en önemli çevresel faktördür. Bunun dışında melatonin çeşitli ilaçlardan (antipsikotik, antidepresan, beta blokör, nonsteroid antiinflamatuvar, alfa agonist ilaçlar vb.) da etkilenir. Melatonin; günlük ışık ve karanlık döngüsünü iletmede önemlidir, bu şekilde sirkadyen ritmi düzenleyerek uyumamıza ve uyanmamıza yardımcı olur (7). Nokturnal plazma melatonin düzeyi, gündüz düzeyinden en az 10 kat fazladır (8,9). Uykuyu başlatmada-sürdürmede ve gece/gündüz düzeyi ile 24 saatlik ritmi zamanlamada, melatoninin rolü çok önemlidir (6). Melatonin sirkadyen ritim bozukluklarını karakterize etme ve tedavi etmede kullanılabilir (10). Bunlar dışında melatoninin antioksidan kapasitesi, immunmodülatör potansiyeli bulunur ve özellikle meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlere karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (11,12). Bunun yanında glokom, irritabl bağırsak sendromu ve bazı tip kanserlerde konvansiyonel tedavi etkinliğini artırmak veya yan etkilerini azaltmak için tamamlayıcı olarak kullanılabilir (13,14). Bazı farklı patolojik veya mesleki sağlık problemlerinde olduğu gibi, melatoninin gündüz salınımı, gündüz uykululuk ile ilişkilidir (15) ve gün içinde melatonin alımı uykululuğa yol açar (16).

GAUH saptanması için uygulanan objektif ve subjektif testler olmakla birlikte, bu testlerin objektif olanlarının uygulama zorluğu nedeniyle pratikte daha çok subjektif testler kullanılmaktadır (17). Bu da sıklıkla yanılsamalara neden olmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada uyku apne ile melatonin arasında ilişki gösterilmiştir (18). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak uyku polikliniğimize başvuran olgularda, sadece artmış gündüz uykululuk halinin değerlendirilmesi ve bu durumun basitçe biyokimyasal bir marker ile objektif olarak ortaya konulup konulamayacağıının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla GAUH tespitinde melatonin ölçümünün tanısal değeri araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

#### 2.1.1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali Tanımı

Gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH); normal koşullarda uyku uyanıklık döngüsü içinde, fonksiyonel yetileri etkileyen, gün içinde önüne geçilemeyen uyuma ihtiyacı, gündüz uyuklama hali ve uyanık kalmada zorluk ve bu durumun en az son 3 aydır gün içinde sürmesi olarak tanımlanır (1). GAUH, uyku bozukluklarının en sık belirtisi olmasına rağmen, çok sıklıkla göz ardı edilir (2). Önceleri hipersomni, aşırı uykululuk ve gündüz uykululuk terimleri birbiri yerine kullanılırken; 2005 yılında yayınlanan ICSD-2’de GAUH tanımı yapılmıştır (3). GAUH hafif şiddette olup sadece dinlenme gibi pasif durumlarda ortaya çıkabildiği gibi; şiddetli olup, yemek yeme ve araba sürme gibi aktif durumlarda da ortaya çıkabilir.

#### 2.1.2. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali, Hipersomni ve Yorgunluk Ayırımı

Gündüz aşırı uykululuk hali şikayeti veya yorgunluk, bitkinlik, enerji eksikliği gibi ilişkili terimler klinisyenlere başvuruda en sık semptomlardır. Pratikte hastalar; yorgunluk, bitkinlik, enerji eksikliği ve uykululuk ifadelerini birbirlerinin yerine kullanabilirler. Başarılı bir ayırıcı tanı ve farklı tanı yaklaşımları bazen mümkün olsa da; uyku bozukluğu olan hastalardan elde edilen veriler, hasta tarafından kullanılan terimlerin birbiri ile önemli ölçüde örtüştüğünü göstermektedir.

Hipersomni ve hipersomnolans terimleri GAUH ile birlikte bazen birbiri yerine kullanılır. Uyanıklığın beklenildiği durumlarda görülen aşırı uykululuk haline hipersomnolans denir. Hipersomni, hipersomnolans ile karakterize bir bozukluktur (1).

Yorgunluk, fiziksel ve mental enerji eksikliğini ifade eden sübjektif bir semptomdur. Klinik olarak değişen derecelerde 3 komponent içerir; harekete başlanılamaması (objektif bulguların yokluğunda, genelleştirilmiş zayıflık algısı),

aktiviteyi sürdürmede azalmış kapasite (kolay yorulma) ve konsantrasyon, hafıza ve duygusal stabilitede güçlük (zihinsel yorgunluk) (19).

Uyku bozukluklarında yorgunluk ve uykululuk sıklıkla iç içedir. Klinik olarak yorgunluk, egzersiz sonrası kötüleşebilir ama uykululuk düzelebilir. Uykulu hasta hareketsiz iken uyuyabilir, ama yorgun hasta dinlenme halinde uykuya geçemeyebilir. Uyku bozuklukları uykululuk ve yorgunluğa katkıda bulunabilir, bu yüzden altta yatan uyku bozukluğunu tanımak ve tedavi etmek, semptomları azaltacağı için önemlidir.

### **2.1.3. Epidemiyoloji ve Prevelans**

GAUH, genel popülasyonun %10-25'i tarafından bildirilmektedir (20). GAUH belirlemede sıklıkla ESS ve diğer sübjektif ölçümlerin kullanılması ve çalışmalar arası değişkenlikler sebebiyle genel popülasyonda GAUH prevelansının tahmini zordur. Bazı çalışmalarda yaşla birlikte azaldığı saptanırken, bazılarında ise arttığı görülmüştür (21,22). Çoğu çalışmada cinsiyetler arası belirgin fark olmadığı ve kadın predominansının yaklaşık 2 katı olduğu görülmüştür (23,24).

### **2.1.4. Etiyoloji**

GAUH etiyojisinde birçok sebep vardır ve birçok hastalıkla ilişkili olabilir (Tablo 1). En sık sebebi yetersiz uyku sendromudur (25). Bunlar dışında uyku bozuklukları, metabolik ve genetik bozukluklar, nörodejeneratif bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar ve ilaç kullanımına bağlı olabilir. Etiyolojide birden çok faktörün bir arada olması ayırıcı tanıda zorluğa sebep olabilir.

**Tablo 1. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali Ayırıcı Tanısı**

GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK HALİ AYIRICI TANISI	
<b>YETERSİZ UYKU</b>	<b>UYKU BOZUKLUKLARI</b>
Uyku Eksikliği	Obstüktif Uyku Apne Sendremu (OSAS)
Çevresel Müdahaleler	Santral Uyku Apne Sendromu (CSAS)
<b>PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR</b>	Uyku İlişkili Hipoventilasyon veya Hipoksemi
Depresyon	Santral Hipersomnolans Bozuklukları
Anksiyet	Narkolepsi Tip 1-2
Madde Kullanımı	Kleine-Levin Sendromu
Alkol	İdiopatik Hipersomni
Narkotikler	Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
Opioid suistimali	Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu
Uyarıcı Madde Çekilmesi	İleri Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu
Psikolojik Uykululuk	Düzensiz Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu
<b>İLAÇLAR</b>	24 Saat Olmayan Uyku-Uyanıklık Faz Bz.
Benzodiazepinler	Jet-lag
Benzodiazepin Dışı Sedatifler	Vardiyalı Meslek
Antipsikotikler	Huzursuz Bacak Sendromu
Opioid Analjezikler	Periyodik Uzun Hareket Bozukluğu (PLMD)
Beta-Blokörler(lipofilik)	<b>NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR</b>
Barbitüratlar	Nörodejeneratif Hastalıklar
Antihistaminikler	Parkinson
Antikonvülzanlar	Lewy Cisimcikli Demans
Sedatif Antidepresanlar	Alzheimer
<b>METABOLİK-GENETİK</b>	Multiple Sistem Atrofisi
Hipotiroidizm	Miyotonik Distrofi
Obezite	Multiple Sklerozis
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	Amiyotrofik Lateral Sklerozis (ALS)
Adrenal Yetmezlik	Talamus, Hipotalamus ve Beyin Sapını Etkileyen
Hepatik Ensefalopati	Travmatik Beyin Hasarı
Niemann Pick Tip C	Encephalitis Lethargica
Prader-Willi Sendromu	Cerebral Trypanosomiasis

#### 2.1.4.1. Uyku Yetersizliği

Fiziksel veya psikolojik olarak ihtiyaç duyulan uyku süresi kadar uyunmaması olarak tanımlanır, kronik uyku yoksunluğu olarak da adlandırılır. Son 3 aydır beklenenden az uyuması ve bunun herhangi bir uyku bozukluğu, psikiyatrik veya tıbbi durumla açıklanamamasıyla tanı konulur (1). GAUH' un en sık görülen ve en çok gözden kaçan sebebidir (26). Normal sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabilir. Uyku yetersizliği kişinin kendisi ile veya vardiyalı çalışma gibi sosyal sebeplerle ilgili olabilir. Depresyon, medikal hastalık ve ağrı da uyku yetersizliği sebebi

olabilir. Yapılan bir çalışmada 14 gece boyunca 6 saat uyku ile sınırlandırılmış erişkinlerin nöro-biyolojik fonksiyonlarında anlamlı bir bozulma olduğu görülmüştür (27).

#### 2.1.4.2. Uyku Bozuklukları

**Santral Kökenli Hipersomniler:** Santral kökenli hipersomnilerde GAUH, sirkadyen ritim bozukluğuna veya uykuyu bozan diğer nokturnal nedenlere bağlı değildir (1). Bu kategoride Narkolepsi Tip 1-2, Kleine-Levin Sendromu ve İdiyopatik Hipersomni bulunur. Narkolepsi; GAUH ile birlikte, katapleksi ve hipnagogik halüsinasyonlarla karakterize bir sendromdur. Narkolepsi; OSAS'dan sonra, kişiyi günlük yaşamında pasifleştirecek gündüz uykululuğuna sebep olan en sık sebeptir (28,29). Tekrarlayan Hipersomni olarak da adlandırılan Kleine-Levin Sendromu, konfüzyon, derealizasyon, apati, kompulsif yeme ve hiperseksüalite gibi kognitif ve davranışsal bozukluklarla ilişkili, tekrarlayan ciddi hipersomni atakları ile karakterize nadir bir uyku bozukluğudur. Ataklar birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir ve ataklar arası normal dönemler haftalar veya aylar sürebilir. İdiyopatik hipersomni, kronik GAUH periyotları ile karakterize ve sıklıkla gündüz/gece uykusundan uyanmada zorluk ile karakterize bir uyku bozukluğudur (1). İdiyopatik hipersomni'nin patolojisi bilinmemektedir ve tanısı için GAUH'un diğer sık sebeplerini dışlamak gerekmektedir. İdiyopatik hipersomni tanısı konulduğunda tedavi daha çok farmakolojik ve semptom kontrolüne yöneliktir.

**Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları:** Sirkadiyen ritim, ön hipotalamusta bulunan ve endojen biyolojik uyarı yapan suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından üretilen yaklaşık 24 saatlik yineleyen fizyolojik ve davranışsal döngüdür (1). Sirkadiyen ritim ile dış çevrenin uyumunun bozulması (vardiyalı çalışma, jet-lag vs.), sirkadiyan saat veya onun afferent/efferent yollarının disfonksiyonu sonucu (Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu, İleri Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu, Düzensiz Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu, 24 Saat Olmayan Uyku-Uyanıklık Faz Bozukluğu) Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları ortaya çıkar. En sık bulgu sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açan, GAUH ile birlikte uykuya başlama veya uykuyu sürdürmede zorluktur (4). En etkin

tedavi uygun zamanlarda; ışığa maruz kalma, parlak ışıktan kaçınma ve planlı uyku ile sirkadiyen ritmi yeniden düzenleyecek multimodal bir yaklaşımdır (30). Bazı Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları için ilaç tedavileri de uygulanmaktadır.

**Uyku İlişkili Solunum Bozuklukları:** Uyku ilişkili solunum bozuklukları 4 temel başlık altında incelenir; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), Santral Uyku Apne Sendromu (CSAS), Uyku İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları ve Uyku İlişkili Hipoksemi Sendromu.

OSAS, uyku ilişkili solunum bozuklukları içinde en sık görülendir. OSAS, obstrüktif apne, hipopne ve/veya uykuda üst havayollarının tekrarlayan kapanması sonucu oluşan solunum çabası ile ilişkili arousal ile karakterize bir hastalıktır. İleri yaş, erkek cinsiyet, obezite ve kraniyofasyal/üst havayolu anomalileri en önemli risk faktörleri arasındadır. OSAS prevelansı, Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS), konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, akromegali, hipotiroidi, Parkinson, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ve sekonder polisitemi gibi durumlarda da artar. GAUH yaygın bir semptomdur. Bunun dışında horlama, boğulma hissi, tanıklı apne ve sabah baş ağrısı diğer sık semptomlardır. Ek olarak sık uyanma ile birlikte insomni, konsantrasyon bozukluğu, kognitif bozukluklar, ruh hali değişiklikleri, noktüri ve uykuda huzursuzluk diğer semptomlardır. Fizik muayenede obezite (Body Mass Index-BMI>30) sık görülmekle birlikte, hasta fazla kilolu (BMI>25) ve hatta bazen normal kilolu (BMI<25) bile olabilir. Daralmış üst havayolu sık görülür ve sık kullanılan Mallampati sınıflamasında sınıf 3 ve 4 olması üst havayolu darlığı için pozitif göstergedir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OSAS için risk faktörüdür. OSAS, özellikle obezite, erkek cinsiyet ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığında; GAUH, horlama ve boğulma şikayetleri ile başvuran hastada şüphelenilmelidir. Tanısal test öncesi değerlendirmede, tanıya yardımcı olarak; STOP-Bang anketi, ESS, Berlin Skorlaması ve Uyku Apne Klinik Skorlaması kullanılabilir. STOP-Bang anketi özellikle preoperatif değerlendirmede OSAS araştırılması için sıklıkla anestezi uzmanları tarafından kullanılan bir ankettir (Tablo 2).

**Tablo 2. STOP-Bang Anketi**

Snore	Yüksek sesle horlamanız var mı?
Tiredness	Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?
Observed	Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?
Pressure	Kan basıncı yüksekliği nedeni ile ilaç kullandınız mı?
STOP: Dört soruda 2 veya daha fazla evet yanıtı anlamlı (yüksek riskli) olarak kabul edilir	
Body Mass Index	Beden kitle indeksi >35 kg/m <sup>2</sup>
Age	Yaş >50
Neck	Boyun çevresi > 40 cm
Gender	Erkek cinsiyet
STOP-BANG anketinde toplam 8 sorudan 3'ünün yanıtı evet ise yüksek riskli kabul edilir	

ESS, gündüz uykululuğunu değerlendirmede kullanılan subjektif bir testtir (Tablo 7). Berlin anketi toplumda OSAS taramaları için düzenlenmiş ve kullanılan bir ankettir (Tablo 3, Tablo 4). Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. İki veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa OSAS açısından yüksek riskli kabul edilmektedir.

**Tablo 3. Berlin Anketi, Kategori-1**

KATEGORİ-1 (puan $\geq 2$ olması anlamlı)	
1. Horlamanız var mı?	Evet (1 puan) Hayır Bilmiyorum Nefes alma sesinden biraz fazladır
2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?	Konuşma sesi gibidir Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan) Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan) Hemen her gece (1 puan) Haftada 3-4 gece (1 puan)
3. Horlama sıklığınız nedir?	Haftada 1-2 gece Ayda 1-2 gece Hemen hemen hiçbir zaman
4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?	Evet (1 puan) Hayır Bilmiyorum Hemen her gece (1 puan) Haftada 3-4 gece (1 puan)
5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?	Haftada 1-2 gece Ayda 1-2 gece Hemen hemen hiçbir zaman

**Tablo 4. Berlin Anketi, Kategori-2 ve Kategori-3**

KATEGORİ-2 (puan $\geq 2$ olması anlamlı)	
6. Uykudan uyandıığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?	Hemen her sabah (1 puan) Haftada 3-4 sabah (1 puan) Haftada 1-2 sabah Ayda 1-2 sabah Hemen hemen hiçbir zaman Hemen her gün (1 puan)
7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?	Haftada 3-4 gün (1 puan) Haftada 1-2 gün Ayda 1-2 gün Hemen hemen hiçbir zaman
8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?	Evet (1 puan) Hayır Bilmiyorum
9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?	Hemen her gün (1 puan) Haftada 3-4 gün (1 puan) Haftada 1-2 gün Ayda 1-2 gün Hemen hemen hiçbir zaman
KATEGORİ-3 (puan $\geq 1$ olması anlamlı)	
10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi $>30$ kg/m <sup>2</sup> )	Evet (1 puan) Hayır Hayır

Uyku laboratuvarında yapılan Polisomnografi (PSG), OSAS için altın standart tanı testi olarak kabul edilir. Tanı aşağıdakilerden birinin olması;

- PSG’de saat başı beş veya daha fazla obstrüktif solunumsal hadise [obstrüktif ve/veya mikst apne, hipopne veya RERA (Respiratuar Effort Related Arousal-Solunum Çabası İlişkili Arousal)] olması ve
  - Uykululuk, yorgunluk, insomni, boğulma hissi, horlama, tanıklı uyku apnesi, kognitif bozukluk gibi semptomların olması veya
  - Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, tip 2 diyabetes mellitus gibi ek hastalık olması
- PSG’de ek hastalık veya komorbiditelere bakılmaksızın saat başı 15 veya daha fazla solunumsal hadise olması ile konulur (1). Hastalar hafif, orta ve ağır olarak kategorize edilir (Tablo 5).

**Tablo 5. OSAS Sınıflaması**

OSAS Sınıflaması	
AHI	OSAS Derecesi
<5	Basit Horlama
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

OSAS hastaları; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hadiseler, nöropsikiyatrik bozukluklar, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, metabolik sendrom, Tip 2 Diyabetes Mellitus ve trafik kazaları açısından artmış risk altındadır. OSAS'ta temel tedavi PAP (positive airway pressure/pozitif havayolu basıncı) tedavisidir. Bunun dışında orta/ağır OSAS'ı olup, PAP tedavisine uyum sağlayamayan veya tedaviyi reddedenlere ağız içi aparatlar; PAP tedavisine uyum sağlayamayan veya ağız içi aparatı kullanamayan ciddi üst havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda, üst havayolu cerrahisi gibi tedavi seçenekleri de bulunur.

CSAS, uykuda hava akımı ve solunum çabasında tekrarlayan azalmalar veya kesilmeler ile karakterize bir hastalıktır. Primer (idiyopaik) veya sekonder (Cheyne-Stokes solunumu, medikal hastalık, ilaç/madde kullanımı ilişkili) olabilir (1). Cheyne-Stokes ilişkili CSAS, özellikle kalp yetmezliği veya iskemik inme öyküsü olanlarda olmak üzere, kısmen yaygındır. Yaş, erkek cinsiyet, kalp yetmezliği ve inme CSAS için artmış risk faktörleridir. Bunlar dışında böbrek yetmezliği, akromegali, opioid kullanımı gibi durumlar da riski artırır. Semptomlar OSAS semptomları ile benzerdir. Fizik muayenede spesifik bulgu yoktur, ilişkili olduğu hastalığın semptomlarını gösterir. GAUH'u olan ve CSAS için risk faktörü olan hastaya veya birden fazla semptomu olan hastaya tanısal test yapılmalıdır. Tanıda altın standart test PSG'dir (31).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS), obez hastalarda uyanıklıkta olan alveoler hipoventilasyon varlığı, ve bu durumun alveoler hipoventilasyon ilişkili diğer durumlarla ilişkisiz olmasıdır (1,32,33). Artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. En önemli risk faktörü obezitedir (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), ancak tüm obez hastalarda OHS gelişmeyebilir. OSAS'ın aksine, cinsiyet risk faktörü değildir. Hastaların %90'ında eşlik eden OSAS (AHI>5), %70'inde ise eşlik eden ciddi OSAS (AHI>30) bulunur (34). Gürültülü horlama, uykuda boğulma hissi,

bitkinlik, konsantrasyon güçlüğü, hafızada zayıflık ve gündüz hipersomnolansı OHS'nin semptomları arasındadır. Küçük orofarinks ve kalın boyun sık görülen bulgularındandır. OSAS'ın eşlik etmediği gece hipoventilasyonu olan OHS hastaları (%10), OSAS'nın eşlik ettiği OHS hastaları ile benzer kliniğe sahiptir; ancak, OSAS'nın eşlik etmediği OHS'lerde tanıklı apne daha az gözlenir (35). Ciddi gündüz hipoksemisi [ $PaO_2$  (parsiyel oksijen basıncı)  $<70$  mmHg] ve hiperkapnisi [ $PaCO_2$  (parsiyel karbondioksit basıncı)  $>45$  mmHg], pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği; daha nadiren platore ve polistemi hastada görülebilecek bulgulardandır. Sürekli noktürnal karbondioksit ölçümü ile birlikte PSG, OHS tanısında altın standarttır. Tedavinin temelini PAP tedavisi ve kilo verilmesi oluşturur.

**Uyku İlişkili Hareket Bozuklukları:** Bu bozukluklar uykuda oluşan basit, çoğunlukla tek tip hareketlerden oluşur. Huzursuz Bacak Sendromu (Restless Leg Syndrome-RLS), özellikle geceleri, hareketsiz dönemlerde olan ve hareket ettirmekle geçici olarak rahatlayan, sıklıkla rahatsız edici bir hareket ettirme dürtüsü ile karakterize sık görülen bir uyku ilişkili hareket bozukluğudur. Uyku esnasında çoğu RLS hastasında, Uykuda Periyodik Uzuv Hareketi (Periodic Leg Movement Syndrome-PLMS) adı verilen, uykuda arousal ile ilişkili veya ilişkisiz, karakteristik uzuv hareketleri olur. Periyodik Uzuv Hareket Bozukluğu (Periodic Limb Movement Disorder-PLMD), uyku şikayetlerini açıklayacak alternatif sebepler dışlandığında, artmış PLMS sebebiyle uykuda rahatsızlık hissi ile karakterize bir bozukluktur (36). PLMD hastalarında istemsiz, non-epileptik, tek tip, özellikle uykunun NREM evresinde ve ilk yarısında oluşan hareketler mevcuttur (37). Genellikle gündüz uykululuk hali gözlenir. Önceleri RLS hastalarında tanımlanmıştır, PSG yapılan RLS hastalarının hemen hemen %80'inde PLMD saptanmıştır (38). Ancak PLMD ve RLS farklı, özel tanılardır (36). PLMD hastalarının %25'ine diğer uyku bozuklukları teşkil eder (39).

#### **2.1.4.3. Psikiyatrik Bozukluklar**

Gece aşırı uyuma ve GAUH, ilaç kullanımı, madde kullanımı veya bir medikal bozuklukla açıklanamadığında; GAUH'un depresyon, anksiyete ve somatik semptom bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği akla gelmelidir

(1). Özellikle atipik depresyon ve bipolar depresyon sıklıkla hipersomni ile birlikte (40). Depresyon için olan çoğu klinik skorlama GAUH'dan ziyade yorgunluk ve tükenmişlik durumunu sorgular. Bu yüzden, depresyonda uykululuk halinin önemi azımsanabilir (41). Uykululuk ve depresyon arasındaki ilişki; ikisinin de ilaç, komorbid hastalıklar, alkol kullanımı ve anksiyete gibi faktörlerden etkilenmesi sebebiyle, oldukça karışıktır (42).

#### **2.1.4.4. Nörolojik Bozukluklar**

GAUH, nörolojik hastalıklar içerisinde hayat kalitesini etkileyen en sık semptomlardan biridir. GAUH, periferik veya santral sinir sistemi bozukluklarında görülebilir. Nörolojik hastalıklarda; GAUH'tan sorumlu olup, birbirleri ile ilişkili, etkileşebilen ve hastanın durumunu kötüleştirebilen bazı sebepler bulunur (2,43,44). Bunlar;

- Kalitatif/kantitatif uyku eksikliğini ve uykuda fragmantasyonu içeren uyku değişiklikleri
- Arousal ve/veya REM düzeninde değişiklikler yapan santral sinir sistemi patolojileri
- Sirkadiyen ritim bozuklukları
- İlaçlar
- Komorbid psikiyatrik veya primer uyku bozuklukları olarak sıralanabilir.

GAUH, birçok toksik/metabolik ensefalopatik bozukluklarda görülebilen, bazen tabloya hakim olabilen bir durumdur. İntrakranial lezyonlar (tümör, kist, abse, hematoma, vasküler malformasyon vs.), serebrovasküler hadiseler, travmatik beyin hasarı ve multiple skleroz (MS) plakları GAUH'a yol açar. Somnolans, belirli beyin bölgelerinin direkt tutulumu veya uyku devamı üzerine olan etkisi sonucu görülebilir (2). Epilepsi hastalarının, kullanılan ilaçların etkisi sonucu veya daha az belirgin bir şekilde uykudaki nöbet aktivitesi sonucu, GAUH şikayeti olabilir (45). Uyku bölünmesi ve GAUH; Parkinson, Alzheimer ve diğer demans ve multiple sistem atrofileri dahil, nörodejeneratif bozukluklar arasında yaygındır (46–48). Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve miyotonik distrofi gibi nöromusküler bozukluklarda veya

periferik nöropatilerde de; solunum ilişkili uyku bozukluğu (santral/obstrüktif apne), ağrı veya PLMS ilişkili GAUH gelişebilir.

#### 2.1.4.5. Metabolik ve Nörojenetik Bozukluklar

Nörojenetik bozukluklar nadir görülmesine rağmen, GAUH'un akılda bulundurulması gereken sebeplerinden biridir.

- **Prader-Willi sendromlu** erişkinlerin üçte ikisinde GAUH vardır, bazen bunlara katapleksi benzeri semptomlar eşlik eder (49,50). Sıklıkla hastalarda idiyopatik hipersomni, Narkolepsi tip 2 (katapleksisiz narkolepsi) veya mix tip hipersomni bulunur. Obezite sıklıkla eşlik ettiğinden, hastalar uyku ilişkili solunum bozuklukları açısından da risk altındadır. Uyku apnesi tedavi edilse bile, GAUH devam eder. Bazı hastalar semptomatik modafinil tedavisine yanıt verebilirler (50).
- **Niemann-Pick Tip C** olan hastalarda hareket bozukluğu, demans, göz hareket anomalileri gibi ek nörolojik semptomlar ve hepatosplenomegali yanında katapleksili veya katapleksisiz GAUH görülebilir. Hastalık semptomlarının görülme yaşı oldukça değişkendir, semptomların ilk erişkin yaşta görülmesi nadirdir (51).
- **Moebius sendromu, Fragile-X sendromu, Williams Sendromu ve Smith-Magenis sendromu** uyku bozuklukları ve GAUH'un görüldüğü diğer nadir nörojenetik bozukluklardır.

Birçok metabolik bozukluk; uyku fragmantasyonu, uyku bozukluğu ve GAUH'a sebep olur.

- **Kardiyovasküler Hastalıklar:** Sıklıkla eşlik eden uyku ilişkili solunum sıkıntısı sebebiyle GAUH'a sebep olurlar. Özellikle obezite veya metabolik sendromu olan hastalarda OSAS akla gelmelidir. Kalp yetmezliğinde CSAS ve Cheyne-Stokes solunum prevelansı artar.
- **Respiratuar Bozukluklar:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), PSG' de minimal solunumsal hadise olsa bile, şiddetli oksijen desatürasyonu ile ilişkili olabilir. Mevcut hipoksi ve hiperkapni, serebral hasar ve hipersomnolansa katkıda bulunabilir (52). GAUH dışında hastalar

hiperkarbiye sekonder vazodilatasyonun sebep olduğu sabah başağrısı, asteriksiz ve miyoklonustan şikayetçi olabilirler. Solunumsal hastalıklarda gece uyku fragmantasyonuna sebep olan öksürük ve sistemik inflamasyon da GAUH'a katkıda bulunur.

- **Sistemik İnflamasyon:** İnflamatuar sitokinler [IL-1 $\beta$  (İnterlökin 1 Beta), IL-6 (İnterlökin 6), TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktörü Alfa)] ve prostoglandinler iyi bilinen uykuya katkıda bulunan faktörlerdir (53,54). Bu inflamatuar mediyatörler yüzünden herhangi bir kronik enfeksiyon veya inflamatuar hastalıkta uykululuk görülebilir.
- **Romatolojik Hastalıklar:** Romatolojik hastalığı olan birçok hastada şiddetli inflamasyonla ilişkili GAUH ve yorgunluk önemli semptomlardır. Eklem ağrıları ve azalmış fiziksel aktivite uyku bozukluğu ve buna bağlı GAUH'a katkıda bulunabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda ağrı, arousalları artırabilir ve GAUH'un etkisini azaltabilir (55).
- **Malignite:** Malignitesi olan hastalarda GAUH sık görülen bir bulgudur (56,57). Kansere cevap olarak üretilen sitokinlerin direkt etkileri, sitokin salınımı ile ilişkili tümör lizis sendromu, kemoterapi veya radyoterapinin yan etkileri ve beyinde metastatik lezyon varlığı GAUH'a katkıda bulunan faktörlerdir (58,59).
- **Hematolojik Hastalıklar:** Hematolojik hastalıklarda uykululuk, ilişkili uyku bozuklukları sebebiyle olur. Demir eksikliği anemisi (DEA) sıklıkla RLS ve PLMS ile birlikte olduğundan, bu hastalarda uyku bölünmesi ve GAUH görülebilir. DEA'de gri cevherdeki demir depolarında azalma, direkt olarak uyanıklık fonksiyonlarını azaltabilir ve uykululuğa katkıda bulunabilir (60). Hemokromatozis'li hastalarda, demir fazlalığı ve sonrasında gelişecek endokrin ve hepatik disfonksiyon sebebiyle, GAUH görülebilir (61). Orak Hücreli Anemi'li hastalarda artan sıklıkta OSAS ve uyku ilişkili solunum bozuklukları ve buna bağlı GAUH görülmektedir (62). Primer İmmün Trombositopeni'si olan hastalarda yapılan bir çalışmada %20-40 oranında uykululuk ve bitkinlik saptanmıştır (63).
- **Hepatik Disfonksiyon:** İnsomni ve GAUH dahil olmak üzere, uyku-uyanıklık bozuklukları, hepatik ensefalopatinin sık başlangıç bulgularıdır.

Portosistemik şanti ve/veya karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda bu bulguları takiben diğer nörolojik semptomlar gelişebilir (64). Kronik karaciğer hastalarında, hepatik ensefalopati olmadan da GAUH görülebilir (65).

- **Böbrek Yetmezliği:** GAUH, böbrek yetmezliği olan hastalarda sık rastlanır ve bu, birden çok faktöre bağlıdır. Volüm yükü ile kötüleşen artmış uyku apne riski, hemodiyaliz hastalarında sık görülen RLS ve periyodik uzuv hareketi riski, insomni, kötü uyku kalitesi ve ilaç yan etkileri GAUH'a katkıda bulunan faktörlerdir.
- **Endokrin Bozukluklar:** Diyabetes Mellitus (DM), klinik/subklinik hipotiroidi, hipofiz adenomu ve Addison Hastalığı gibi bir takım endokrin bozukluklarda GAUH görülebilir (66,67). DM'u olan hastalarda, ciddi hipoglisemi atakları, GAUH'a eğilimi artırır (68). Polikistik Over Sendromu'nda GAUH ve uyku ilişkili solunum bozukluklarının insidansı artmıştır (69).
- **Toxin Maruziyeti:** Endüstriyel toksinler veya sikloheksan gibi organik solventler; ensefalopati, uyku bozukluğu ve GAUH'a sebep olabilir (70,71).
- **Peptik Ülser ve Gastroözefageal Reflü Hastalığı:** Uyku apnesi veya narkolepsi olmadığı bilinen, 2500 ün üzerinde erişkin ile yapılan bir çalışmada; peptik ülser, uykululuk ile en çok ilişkili hastalık olarak bulunmuş ve %50 hastanın önemli düzeyde uykululuktan şikayetçi olduğu görülmüştür (72). GÖRH, özefageal pH ölçümü içermeyen PSG'de görülemeyebilen arousallara sebep olabilir (73).
- **Vitamin Eksiklikleri:** İleri düzeyde vitamin B12 eksikliklerinde beyaz cevher lezyonları ve buna bağlı GAUH oluşabilir. B12 vitamininin sirkadiyen ritmi etkilediğine dair sınırlı veri mevcuttur (74). Vitamin D eksikliği Multiple Skleroz ve uyku apne sıklığında artış ile birliktedir (75).
- **Gebelik:** Gebe kadınlar, kontrol gruplara göre 2 kat kadar GAUH bildirirler (76). Hamilelik boyunca hormonal değişiklikler, sırt ağrısı ve diğer fiziksel sıkıntılar, uyku ilişkili solunum bozukluğu ve RLS gibi

birçok faktör sebebiyle uyku sık sık bölünür (77). Yeni doğan bakımından bağımsız olarak, postpartum uyku bozuklukları devam edebilir.

#### **2.1.4.6. İlaç ve Madde Kullanımı**

Çeşitli ilaç ve madde kullanımları, direkt veya indirekt olarak uyku bozukluklarını artırarak GAUH'a sebep olur. Uyku yapıcı ilaçlar gündüz uykululuğa sebep olur. Uykululuk yapan ilaçları, gündüz etkilerini minimale indirmek için, gece verilmelidir. Benzodiazepinler ve non-benzodiazepin benzodiazepin reseptör agonistleri ("Z-drug" hipnotikler), GABA-erjik (Gama aminobütirik asit) sinyal yolunu artırarak uykululuğa sebep olur. Hepatik disfonksiyonda, azalmış metabolizmaları sebebiyle birikme ihtimalleri göz önünde bulundurulmalıdır. Barbitüratlar ve opioidler uyanıklığı baskılar ve uykuda solunumu bozarlar. Antihistaminik ilaçlar, melatonin, valerian ve kava gibi reçetesiz satılabilen ürünler de uykululuğa sebep olur. Birçok antiepileptik ilacın direkt sedatif etkisi vardır (78). Valproik asit kullanan ve GAUH'u olan hastalarda, toksisitenin hiperamonyemi vasıtası ile ensefalopatiye sebep olabileceği düşünülerek, amonyak düzeyi kontrol edilmelidir. Bazı antiepileptik ilaçlar havayolu kaslarını gevşetip, OSAS veya uyku ilişkili solunum bozukluklarına sebep olarak, indirekt bir şekilde GAUH'a sebep olabilir. Antipsikotikler sıklıkla sedasyona sebep olur, RLS ve PLMS'yi provoke ederler. Antipsikotikler içinde GAUH'a en çok sebep olan ketiyapindir (79). Antikolinergik ajanlar sıklıkla somnolansı artırır. Bir çok trisiklik antidepresan ilacın da antikolinergik etkisi vardır. Antidepresan ilaçların uyarıcı veya sedatif etkileri olabilir (80). GAUH'u olan hastalar için en iyisi sabah alınan, uyarıcı vasıftaki antidepresanlardır (81). Dopaminerjik ilaçlar ve direkt dopaminerjik agonistler, özellikle Parkinson hastalarında yüksek dozda kullanım durumlarında, hipersomnolans ile ilişkilidir (82). Gündüz alınan aspirin ve ibuprofen gibi non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII), prostaglandin üretimine müdahale yoluyla, bir miktar gündüz uykululuğuna sebep olabilir (83). Penisilin ve metronidazol gibi antibiyotikler direkt santral sinir sistemini etkileyerek somnolansa katkıda bulunurlar (84). Antispazmodik ilaçlar, antikolinergik etkileri ile uykululuğa sebep olurlar. Antiaritmik ilaçlar uykuluğu tetikleyebilirler. Özellikle digoksinin terapötik aralığı

dar olması, ilaç etkileşimleri ve renal fonksiyon bozukluklarında serum düzeyleri artabileceğinden toksisiteye ve GAUH'a sebep olabilir. Klonidin gibi alfa-2 agonistleri ve prazosin gibi alfa-1 antagonistlerinin sedatize edici etkileri olabilir. Beta-blokörlerin uyku düzenini bozucu ve bunun sonucunda ruh halinde bozulma ve GAUH yapıcı etkileri vardır. Diüretikler, noktüri yaparak, uyku düzenini bozar ve GAUH'a sebep olurlar.

Açıklanamayan uykululuk durumlarında, özellikle semptomlar akut ise, ilaç ve madde bağımlılığı akılda bulundurulmalıdır. Alkol, esrar ve opioidler, GAUH ile en çok ilişkili maddelerden bazılarıdır. Gama hidroksi bütirat (GHB) intoksikasyonu, saatler içerisinde gerileyen ve toksikoloji panelinde anormallik yapmayan belirgin koma görülmesi durumunda düşünülmelidir. GHB'in yarı ömrü kısadır ve toksikoloji panelinde saptanmaz (85). Uyarıcı maddelerin geri çekilmesi hipersomnolansı tetikleyebilir. Kokain ve amfetamin geri çekilmesi uykuluğa ve MSLT (Multiple Sleep Latency Test) testinde SOREMPs (sleep-onset rapid eye movement periods) görülmesine sebep olabilir. Kafein geri çekilmesi uykululuk ve baş ağrısına sebep olabilir. Sıklıkla kullanılan reçetesiz satılan ilaçlar, yüksek miktarda kafein içerir ki bu ilaç ve madde kullanım öyküsü sorgulanırken akılda bulundurulmalıdır.

### **2.1.5. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanısal Testler**

GAUH, bir belirti olarak kabul edilmeli ve değerlendirilmelidir. Bu belirti değerlendirilirken normal sınırlarda olup olmaması, şiddeti, sıklığı ve işlevselliği ne kadar etkilediği sorgulanmalıdır (4). Uyku-uyanıklık döngüsü elektrofizyolojik, hormonal ve bilişsel bileşenleri ile birlikte bütüncül olarak değerlendirilmelidir. GAUH, başta uyku bozuklukları olmak üzere birçok hastalık ve durumda (tablo 1) semptom olarak karşımıza çıkabileceğinden, detaylı bir anamnez ve fizik muayene, etiyolojik ayırımında çok önemlidir. Takibinde GAUH tanısı konulmasında ve değerlendirilmesinde bir takım tanısal testler yapılır (Tablo 6).

**Tablo 6. Gündüz Aşırı Uykululuk Halinin değerlendirilmesi ve Kullanılan Tanısal Testler**

<b>GAUH Değerlendirmesi ve Tanısal Testler</b>
Anamnez
Fizik Muayene
Subjektif Ölçekler
Epworth Uykululuk Ölçeği
Stanford Uykululuk Ölçeği
Karolinska Uykululuk Ölçeği
Görsel Analog Skala
Elektrofizyolojik İncelemeler (Objektif)
Polisomnografi
Çoklu Uyku Latens Testi
Uyanıklığı Sürdürme Testi (MWT)
Pupillometri
Aktigrafi
Uyarılmış Potansiyeller

#### **2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene**

Hastada GAUH saptandıktan ve yorgunluk/hipersomnolans'tan ayırt edildikten sonra anamnezde geçmişe yönelik uyku düzeni, uyku alışkanlıkları, gece uyanma sayısı ve sebebi, şikayetlerinin ne zamandır var olduğu, uykuya dalma süresi, varsa uyku bozukluğu için kullandığı ilaçlar, mesleği, kronik hastalıkları, varsa psikiyatri öyküsü, alışkanlıkları ve sürekli kullandığı ilaçlar detaylı bir şekilde öğrenilmelidir. Hasta horlama, tanıklı apne, periyodik ekstremite hareketi, katapleksi, sabah baş ağrısı, fonksiyonel kapasite ve GAUH gibi semptomlar açısından sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede GAUH'u düşündürecek düşük göz kapakları, göz halkalarının belirginleşmesi, sık esneme, hareketlerde yavaşlama, obezite, kısa ve kalın boyun gibi bulgular ve GAUH'a sebep olan veya eşlik eden patolojiye ait bulgular saptanabilir. Hastanın vital bulguları, boy-kilo ölçümü, bel ve boyun çevresi ölçülmelidir. Olası solunum yolu patolojisi açısından üst solunum yolu muayenesi, alt solunum yolu değerlendirilmesi ve nörolojik hastalıklar açısından nörolojik muayene yapılmalıdır. Şüphelenilen ek patolojiler açısından gerekli görülen muayeneler yapılmalıdır (4).

Hastanın değerlendirilmesinde bir takım sübjektif ve objektif testlerden faydalanılır. Sübjektif testler hastalarının kendini ne kadar uyuklu veya uyanık algıladıklarını sorgular. Bu yaklaşımda hastanın kendisinin, problemlerini anlaması; ve uykululuğunu, işlevselliği etkileyecek diğer faktörlerden ayırması önemlidir. Stanford Uykululuk Skalası ve Karolinska Uykululuk Skalası uykululuk ve uyanıklığın anlık düzeyini değerlendirir, belirli bir evredeki semptomları değerlendirmede faydalıdır, geniş çaplı değerlendirmede daha az faydalıdır (2). Epworth Uykululuk Skalası, uykululuğu kapsamlı bir şekilde değerlendirmede daha uygundur.

### 2.1.5.2. Sübjektif Ölçekler

**Epworth Uykululuk Ölçeği:** Uykululuğu değerlendirmede en sık kullanılan sübjektif testtir. Sekiz sorudan oluşur ve her bir soru sıfırdan üçe kadar puanlandırılır (Tablo 7). Test hızlı ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen, hastaların kendilerini daha önce hiç yaşamamış olabilecekleri durumda hayal etmeleri, kişisel olarak farklı zamanda farklı cevap verilebilmesi, testin kısıtlılıklarındandır. Test sonucunun 10 ve üzerinde olması uyku bozukluğu açısından anlamlıdır ve ileri tetkik gerektirir (2,4,42).

**Tablo 7. Epworth Uykululuk Ölçeği**

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ				
Durum	Uyuklama İhtimali			
Otururken ve Okurken	0	1	2	3
TV Seyrederken	0	1	2	3
Tiyatro veya Toplantı Gibi Bir Ortamda Hareketsiz Otururken	0	1	2	3
Ara Vermeden 1 Saatlik Araba Yolculuğu Yaparken	0	1	2	3
Öğleden Sonra Dinlenmek Üzere Uzanınca	0	1	2	3
Oturarak Biriyle Konuşurken	0	1	2	3
Öğle Yemeğinden Sonra Sessizce Otururken	0	1	2	3
Arabada İlerlemeyen Trafikte Durulduğunda	0	1	2	3
<b>Toplam</b>				

**Stanford Uykululuk Ölçeği:** Gündüz uykululuk halini değerlendirmekte kullanılan subjektif bir testtir. En hafifi 1 olmak üzere, 1'den 7'ye kadar derecelendirilir (Tablo 8).

**Tablo 8. Stanford Uykululuk Ölçeği**

STANFORD UYKULULUK ÖLÇEĞİ	
1	Aktif ve sürekli uyanık hissetmek
2	Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil, işe konsantre olabiliyor
3	Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam 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

Karolinska Uykululuk Ölçeği ve Görsel Analog Skala, subjektif değerlendirmede kullanılan diğer testlerdir.

### 2.1.5.3. Objektif Ölçekler

**Polisomnografi (PSG):** En sık kullanılan objektif tanı aracıdır. GAUH şikayeti ile değerlendirilen hastada; uykuda fragmantasyona sebep olan uyku ilişkili solunum bozukluklarının, REM uykusu davranış bozukluğunun, periyodik bacak hareketlerinin ve uyku ilişkili hareket bozukluklarının tanısında; narkolepsi ve idiopatik hipersomni gibi primer hipersomnilerin ayırıcı tanısında kullanılır (4). Uyku bozukluklarında PSG'de bazı anormallikler görülür. OSAS'da, PSG'de artmış obstrüktif apneler, hipopneler ve solunum çabası ilişkili arousallar görülür. CSAS'da, PSG'de artmış santral apneler, hipopneler ve arousallar görülür (31). PLMD'de PSG'de; arousal ve fragmantasyon ile ilişkili veya ilişkisiz, artmış, tipik sarsma tarzı bacak hareketleri gözlenir (36). Narkolepside PSG'de artmış uyanıklıklar, hafif azalmış uyku etkinliği ve uyku başladıktan sonra ilk 15 dakika içinde REM uykusu gözlenir.

**Multiple Sleep Latency Test (MSLT):** MSLT gündüz yapılan, doğrudan uykululuk düzeyi ile ilişkili ve uykuya dalma hızını ölçen elektrofizyolojik objektif testtir. Ortalama uyku latensleri değerlendirilir. Narkolepsi tanınmasına yönelik

olarak SOREMP saptanmasına imkan verir. İdiyopatik hipersomni şüphesinde, narkolepsi ayırıcı tanısı için uygulanması önerilir. MSLT'den iki hafta önce uyku-uyanıklığı etkileyen ilaçlar kesilmeli, uyku-uyanıklık saatleri düzenlenmeli ve uyku hijyenine dikkat edilmelidir, bir gece önce hastaya en az 6 saatlik uyku kaydı olan PSG yapılmalıdır. Gün içinde ikişer saat arayla, yirmişer dakikalık 4-6 uyku kaydı uygulanarak yapılır. SOREMP sayısı ve ortalama uyku latensleri değerlendirilir. Sağlıklı bireylerde 10-30 dakika arasında olabilen ortalama uyku latensinin 5-10 dakika olması, orta düzeyde uykululuğun; 5 dakikadan az olması ciddi düzeyde uykululuğun göstergesi olarak değerlendirilebilir (86). Ortalama uyku latensinin 8 dakikadan az olması anormal olarak değerlendirilebilir (87). Narkoleptik hastalarda 5 dakikadan daha kısa süreli ortalama uyku latensi ve 2 veya daha fazla SOREMP saptanır. OSAS'lı hastalarda ortalama uyku latensi genellikle 10 dakikadan kısadır (4).

**Maintenance of Wakefulness Test (MWT-Uyanıklığı Sürdürme Testi):**

Kişinin uykuyu engelleyebilme, uyanık kalabilme ve uyanıklığı sağlayan tedavilerin tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılır. İkişer saat ara ile 40 dakikalık 4 kayıt olarak uygulanır. Ortalama uyku latensi hesaplanır (4). Normal değeri konusunda yeterli veri yoktur. Her 4 kayıta da 40 dakikadan daha fazla uyanık kalabilmek uyanıklığın objektif bir göstergesidir. Ortalama uyku latensinin 8 dakikadan az olması anormal olarak değerlendirilebilir. Ortalama uyku latensinin 8-40 dakika arasında olmasının önemi belirsizdir (87). Çalışmalar MSLT'nin özellikle narkolepsi için daha iyi bir tanı aracı olduğunu gösterirken, MWT'nin tedavi takibinde daha etkili olduğunu göstermektedir (88).

**Aktigrafi, Pupillometri ve Uyarılmış Potansiyeller:** Daha az kullanılan diğer objektif tanı araçlarıdır. Aktigrafi; özellikle sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında kullanılan, bileğe takılan saat büyüklüğünde, kablo ile vücuda bağlanmayan bir cihazdır, 2-3 haftalık kayıt yapabilir (4). Aktigrafide noninvaziv akselerometre kullanılarak, uyku parametreleri ve ortalama motor aktivite ölçülür. Uyku günlüğünden daha etkili olabilir. Tedavi yanıtını takip etmede de faydalıdır. Pupil çapının ve stabilitesinin değerlendirildiği Pupillometri'de merkezi sinir sistemi aktivasyonu ve uyanıklık düzeyinin yansıtılması amaçlanır (89). Uyarılmış Potansiyeller günümüzde nadir olarak kullanılmaktadır (90).

### 2.1.6. GAUH Önemi

GAUH'un, bireysel ve toplumsal olarak önemli sonuçları vardır (4). Bireysel anlamda sadece kişisel etkinliği etkilemekle kalmaz, aynı zamanda performansı da negatif etkileyecek konsantrasyon, hafıza ve ruh hali bozukluklarına da sebep olur. Kişinin gündüz sürekli uykulu hissetmesi; sinirlilik, depresyon, kişilik değişiklikleri gibi psikolojik bozukluklarına ve bunun sonucunda sosyal iletişim bozukluklarına sebep olabilir. Bunun dışında bireylerin işyeri performansının düşmesine ve bunun sonucunda sosyal ve ekonomik problemlerin görülmesine sebep olabilir. GAUH, hafıza ve öğrenme performansını etkileyerek, okul başarısını etkileyebilir ve yine bunun sonucunda psikolojik bozukluklara yol açabilir. Toplumsal anlamda da uykululuk halinin negatif etkileri önemlidir (2). İş, ev ve trafik kazalarına yol açması, can ve mal kaybına sebep olması sebebiyle bu klinik durum önem arz etmektedir. Özellikle ağır vasıta, uzun yol ve toplu taşıma aracı sürücülerine GAUH'un sebep olabileceği olası trafik kazaları, can ve mal kayıpları açısından dikkat edilmeli ve erkenden önlem alınmalıdır.

Tedavi görmeyen, ya da tedavi uyumu iyi olmayan uyku apneli (UA) olgularda sıklıkla artmış gündüz uykululuk hali (GAUH) ile karşılaşılmaktadır. GAUH hafif şiddette olup sadece dinlenme halinde ortaya çıkabildiği gibi; şiddetli olup, yemek yeme ve araba sürme gibi aktif durumlarda da ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu olguların, araç kullanması ya da dikkat gerektiren tehlikeli işlerde çalışmaları hem hasta ve hem de etrafı için sorun oluşturabilmekte, trafik ve iş kazalarına neden olabilmektedir. Günümüzde gündüz uykululuğuna bağlı kazaların sık görülmesi ve uyku apne farkındalığının artması ile özellikle ehliyet alımında ve yenilenmesinde uyku apne özellikle sorgulanmakta ve apne açısından risk altındaki hastalar ileri tetkik açısından sağlık kurumuna yönlendirilmektedir. Oluşabilecek kazaları engellemek adına tedavi gerektiren hastaların tedaviye uyumu görüldükten sonra ehliyet onayı verilmektedir. Tanı aşamasında klinik olarak riskli hastalar polisomnografiye yönlendirilmektedir. Uyku apne açısından riskli hastaları tararken sıklıkla ESS kullanılmaktadır ve bu sübjektif veri; yanlış yönlendirmelere, gereksiz tetkiklere ve hastaların ehliyetten mahrumiyetine sebep olabilmektedir. Yanlış tanı

ve sübjektivitinin önlenmesi ve daha güvenilir veri elde edebilmek için, objektif bir veri kullanımı önem arz etmektedir.

### **2.1.7. GAUH Tedavisi**

GAUH'un etiyolojisinin tanınması önceliklidir ve tedaviyi zorunlu kılar. Tedavi şekli etiyolojiye göre değişkenlik gösterir. GAUH'u olan hastaya öncelikle durumu hakkında bilgi verilmeli; riskleri, maddi ve manevi olası kayıplar anlatılmalı; altta yatan patoloji varsa, ilgili tedavi anlatılmalıdır. Yetersiz uyku, kötü uyku hijyeni veya sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında davranışsal tedavi tercih edilir. Hastalarda uyku-uyanıklık döngüsünü etkilediğinden, diyet ve egzersiz düzenlenmesi önerilir (4). Düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli ketojenik diyetin uykululuğu azalttığı saptanmıştır (91). Planlanmış yarım saati geçmeyen şekerlemeler GAUH'un en etkili ilaç dışı tedavilerinden biridir (92). OSAS'da CPAP veya ağız içi araç ile mekanik tedavi uygulanır. RLS tedavisinde medikal tedavi uygulanır. Hipersomnolans tedavisinde stimulan ilaçlar kullanılır. Farmakoterapi olarak en çok tercih edilen stimulan modafinildir. Modafinil; narkolepsi, OSAS ve vardiyalı çalışma tipi uyku bozukluğu ilişkili GAUH tedavisi için onaylanmıştır (4). Modafinilin; geleneksel uyarıcılardan daha az potent olmasına rağmen, düşük kötüye kullanım potansiyeli ve olumlu yan etki profili, ilacı GAUH'da birinci basamak tedavi haline getirmiştir (93). Armodafinil (R-modafinil), 2007 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış olan, 10-15 saatlik yarılanma ömrü olan, modafinilin uzun ömürlü izomeridir. Endikasyonları modafinil ile aynıdır, modafinilden daha düşük dozda daha uzun süre uyanıklık sağlar (4). Metilfenidat, amfetamin türevi ilaçlar, sodyum oxybate narkolepsi tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır. GAUH etiyolojisinde ilaç kullanımı varsa, ilacın tipi veya dozu değiştirilir. Altta yatan sebep medikal hastalık veya psikiyatrik sebep ise, altta yatan patoloji tedavi edilir.

## 2.2. Melatonin Hormonu

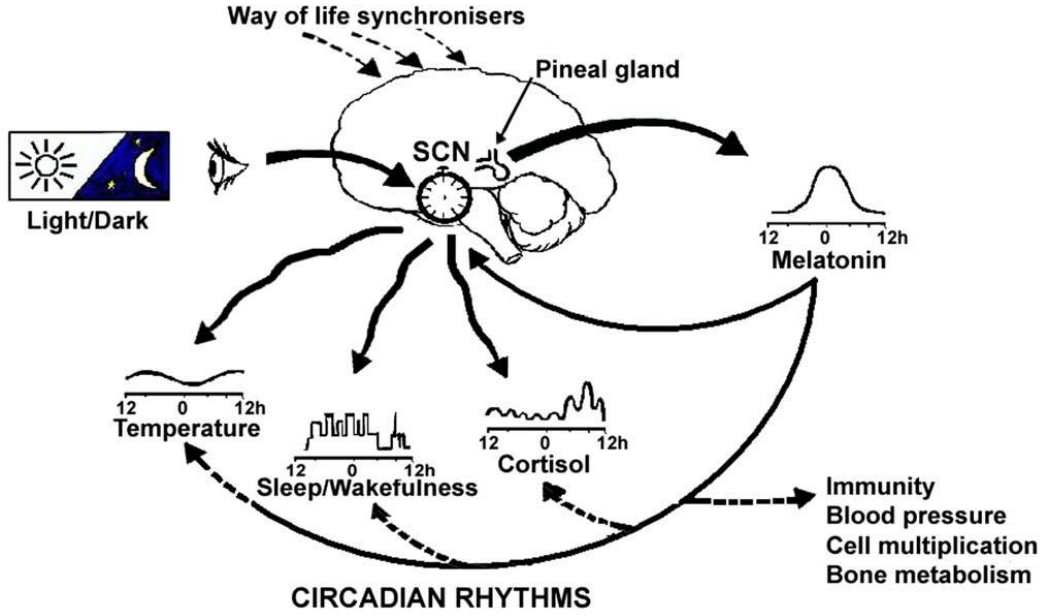
### 2.2.1. Pineal Bezin (Epifiz Bezi) Tarihçe ve Yapısı

Pineal bez M.Ö.300. yılda İskenderiyeli Herophilus (325-280 M.Ö.) tarafından tanımlanmıştır (94). Vesalius (1514-1564) pineal bezin topografyasını ve yapısını tanımlamış, Rene Descartes (1596-1650) “ruhun yerleştiği yer” olarak tanımlayarak bellek işlevlerindeki önemini vurgulamıştır (95). 1958 de Aaron Lerner tarafından ortaya konulan pineal bezden salgılanan melatoninin yapısı, pineal bez araştırmalarının öncüsü olmuştur. Pineal bez, beyin orta hattında, üçüncü ventrikülün arkasında, 100-150 mg ağırlıkta, 5-10 x 3-5 mm konik yapılı olup, insan vücudundaki en küçük organik bezdir. Böbreklerden sonra, damarsal yapıdan en zengin ve kanlanması en fazla olan (4 mL/dk/g) dokudur (96). Pineal bezin keşfi ile birlikte bu organın biyokimyasal ve sekretuar aktivitesinin aydınlık/karanlık ve çevre ile bağlantısı anlaşılmıştır (97). Kan beyin bariyeri içermez. Yapısındaki temel hücre tipi pinealositlerdir ve bu hücrelerden melatonin yanında norepinefrin, histamin, serotonin, dopamin gibi biyolojik aminler; LHRH, TRH, somatostatin, arginin, vazopressin gibi peptidler de sentezlenmektedir (98). Pineal bezin uyarılmasında sempatik sistem baskındır.

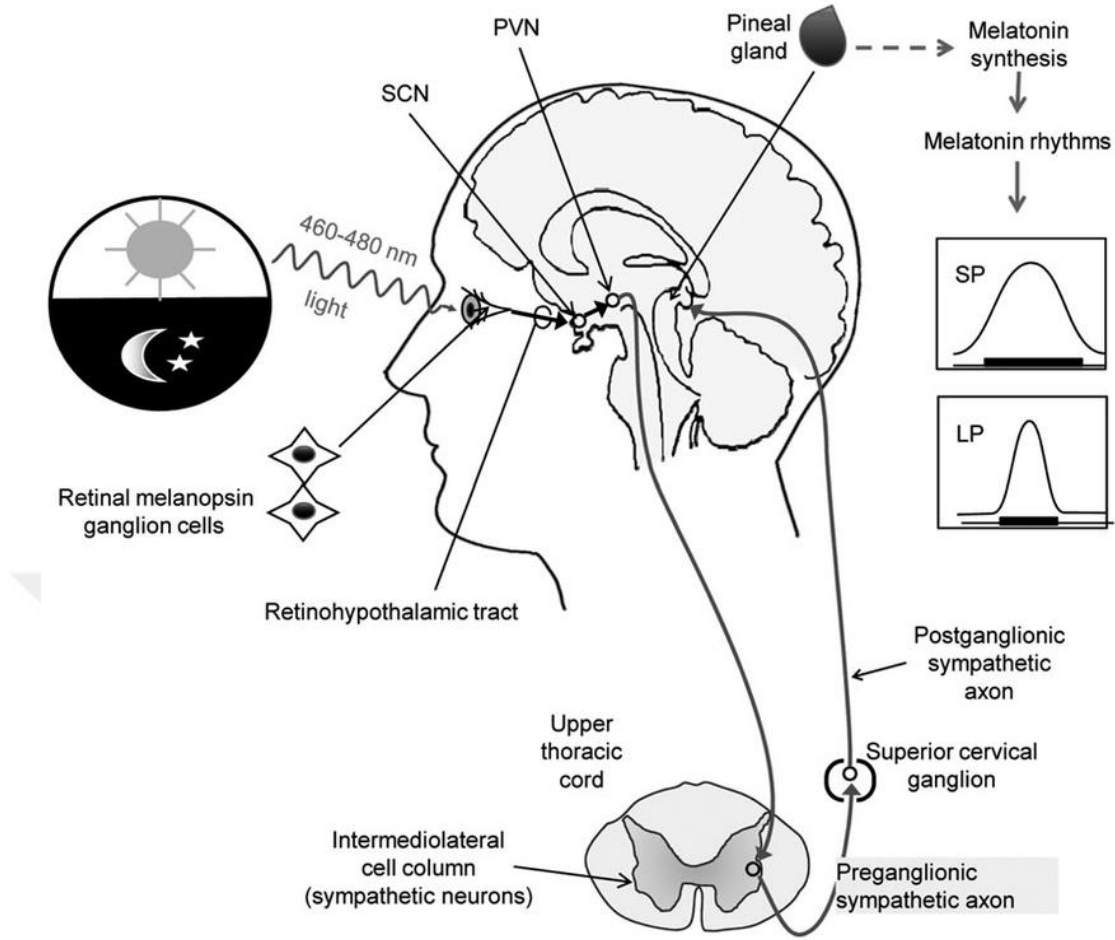
### 2.2.2. Melatonin Sentez ve Salınımı

Melatonin sentez ve salınımı gün içindeki karanlık-aydınlık siklusuna bağlıdır. Karanlık bilgisi, retinadaki fotoreseptörlerce alınır ve retinohipotalamik yol ile hipotalamustaki SCN'ye iletilir. Sirkadiyen ritmi koordine eden biyolojik saat SCN'de bulunur. Bunun dışında uyku-uyanıklık ritmini, pineal bezde melatonin üretim ritmini, adrenal bezde kortizol üretim ritmini ve vücut ısısı ritmini kontrol eder (99) (Şekil 1). Melatonin ritmi, sirkadiyen ritim evreleri hakkında doğru bilgiyi verir; ısı ve kortizol ritminin aksine egzersiz veya stresten etkilenmez (100). SCN; otonom, merkezi ve sirkadiyen olarak çalışmaktadır. Buraya gelen impulslar, buradan torasik spinal kordun intermediyalateral kolonuna ve buradan da superiyor servikal gangliyonuna ulaşarak daha sonra postgangliyonik sinirlerle pineal beze iletilir.

Sempatik sinirler, pineal bezinin parankim hücreleri üzerindeki terminallerde günlük karanlık/aydınlık ritmine göre norepinefrin salgırlar. Bu madde pinealosit membrandaki B-adrenerjik reseptörlerce tanınır, buna bağılı olarak siklik nükleotid sistem uyarılır (101) (Şekil 2).



Şekil 1. Suprakiazmatik Nükleus, Melatonin Döngüsü ve İlişkili Döngüler (102).

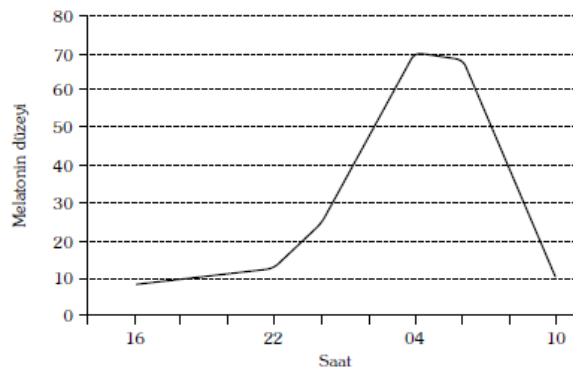


**Şekil 2. Melatonin Sentezinde Nöroendokrin Yolak (103).**

Melatonin sentezinde öncü madde esansiyel bir aminoasit olan triptofandır. Triptofan, pineal bez tarafından plazmadan alındıktan sonra pinealositlerde sentez yoluna girer (101). Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi serotonin üretim yolağının hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. 5-Hidroksitriptofan, serotonin ve melatonin sentezi için ara metabolit görevindedir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir (104). 5-Hidroksitriptofan, serotonine dönüştüğünde ise kan-beyin bariyerini geçme özelliğini kaybeder. Triptofan hidroksilaz enzimi, BH4 (Tetrahydrobiopterin) ve O<sub>2</sub> (Süperoksit)'i kofaktör, B6 vitaminini de koenzim olarak kullanır. Karanlıkta NAT (N-Asetil Transfraz) enzim aktivitesi artarak, serotoninin melatonine dönüşümü artar, serotonin düzeyleri düşer (101). Işığa maruziyet melatonin sentezini baskılar, ki melatonin düzeyini etkileyen en önemli çevresel faktör ışıktır.

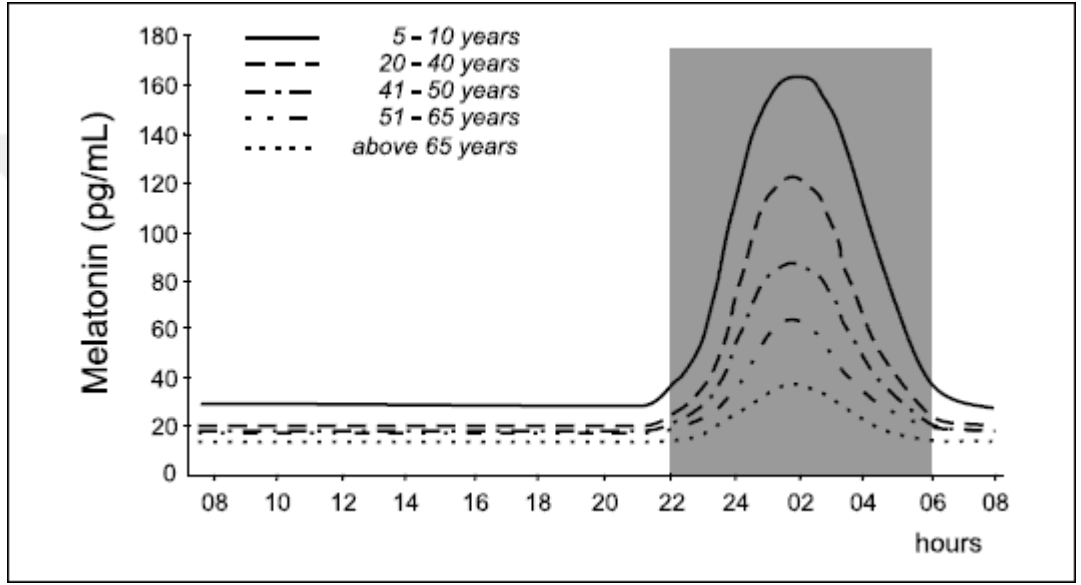
Melatonin, memelilerde öncelikle pineal bezden olmak üzere, bunun dışında diffüz nöroendokrin sistem içinde kabul edilen APUD (amine precursor uptake and decarboxilation) hücrelerinden sentez edildiği gösterilmiştir. Bu hücreler; safra ve gastrointestinal sistem, lakrimal bezler, beyinin diğer bölgeleri, karaciğer, böbrek, adrenal bezler, timüs, over, testis, endometrium, retina ve deride bulunmaktadır ve yapılmaktadır. Pineal bez dışından üretilen melatoninin, kan dolaşımındaki melatonin düzeyine katkısı çok küçüktür. Pineal bez, kan düzeyindeki melatonin miktarının %80'ini sentezler (97). Dolaşımdaki melatoninin %60-70 kadarı albümine bağlı olarak bulunur. Melatoninin yarı ömrü 3-45 dakikadır. Lipidlerde ve kısmen suda çözüldüğünden, dokulara ve hücrelere kolaylıkla girebilmektedir. Melatonin esas olarak karaciğerde bir dizi reaksiyon ile N-asetil-5-metoksi-6-hidroksitriptamin'e metabolize olur, sonra sülfat (%50-80) veya glukronid (%5-30) ile konjuge olarak 6-sülfatoksimelatonin'e dönüşür ve idrarla atılır. İdrarda 6-sülfatoksimelatonin atılımı serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir. İdrarda %1 oranında değişmemiş şekilde bulunur (101). Melatonin, bir miktar böbreklerden de metabolize olur.

Melatoninin gece konsantrasyonları, gündüze göre 3-10 kat daha fazladır. Melatonin salgılanması genellikle akşam saat 21:00-22:00 arasında başlar, maksimum seviyeye gece 02:00-04:00 arasında ulaşır ve sabah 07:00-09:00 arasında azalmaya başlar (105-107) (Şekil 3).



Şekil 3. Serum Melatonin Düzeyinin Gün-İçi Değişimi (101).

Hayatın ilk 3 ayında melatonin konsantrasyonları düşüktür. Üç-altı ay arasında yükselmeye ve gece-gündüz farklılığı oluşmaya başlar. Nokturnal değerler; 1-5 yaş arası 250pg/mL, 5-15 yaş arası 65 pg/mL, 50-70 yaş arası 20 pg/mL'dir. Gündüz değerleri 20 pg/mL'dir (106). Yapılan çeşitli araştırmalar arasında melatonin düzeyi, yaşa göre ve gece/gündüz düzeyine göre rakamsal olarak bir miktar farklılık görülebilir. Melatonin düzeyinin yaşla birlikte seviye progresif olarak düştüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Serum Melatonin Düzeyinin Yaşa Göre Gün-İçi Değişimi (108).

Melatoninin sirkadiyen ritmi her bireyde sabittir. Fakat bireyler arasında melatonin düzeyleri çok farklılık gösterir. Yapılan çalışmalarda gece maximum melatonin düzeyinin 30-200 pg/ml arasında değiştiği; cinsiyetin ise melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (109).

### 2.2.3. Melatonin Sentez ve Salınımına Etki Eden Faktörler

Melatonin salınımı sirkadiyen ritme, karanlık-aydınlık ritmine bağlıdır (fotonöroendokrin kontrol). Melatonin salınımına etki eden en önemli çevresel faktör ışıktır. Gece 02:00-04:00'de düzeyi pik yapar, gündüz ışıqla birlikte sentezi baskılanarak en düşük seviyelerine iner. Özellikle gece yapay ışıqla maruz kalınması,

melatoninin sentez ve salınımında ani bir düşüğe sebep olur. Işık uyarınının parlaklığı arttıkça, melatoninin baskılanma gücü de artış göstermektedir (110). Yaşa göre değişkenlik gösterir, en yüksek düzeyi 1-5 yaş arasında gözlenir, sonrasında seviyesi progresif azalır.

Bazı hastalıklarda ve sosyal durumlarda uyku bozukluğu gelişir; hipertiroidizm-hipotiroidizm, affektif bozukluklar, vardiyalı çalışmak, oruç tutmak, uyku yoksunluğu, akut alkol tüketimi, alkolizm ve Wernicke-Korsakoff sendromu bunlardan bazılarıdır. Bu hastalıkların hepsinde anormal melatonin salınımı gözlenir (111). Melatoninin öncü prekürsörü olan triptofanın eksik alımı, melatonin sentez ve salınımını azaltır. Melatonin sentezini artıran başlıca ajanlar nöroadrenalin re-uptake inhibitörleri, serotonin re-uptake inhibitörleri ve nöroleptiklerdir. Azaltanlar ise beta-blokörler, monoamin tüketen ajanlar, benzodiyazepin ve NSAİ ilaçlardır (97). Bozulmuş aydınlık-karanlık siklusleri, vardiyalı çalışma ve obezite melatonin salınım bozukluğuna sebep olur. Enerji alımında azalma ve oruç melatonin sentez salınımını azaltır. Özellikle süt, domates gibi bazı besinlerde melatonin oranı yüksektir, ancak besinlerin melatonin salınımı üzerindeki etkisi, aydınlık-karanlık siklusunun melatonin salınımı üzerindeki etkisine göre minimaldir (7). NSAİ ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, benzodiazepinler, fluoksetin, streoidler gibi ilaçlar melatonin üretimini düşürmektedir.

#### **2.2.4. Melatoninin Etkileri**

##### **2.2.4.1. Melatoninin Uyku ve Gündüz Uykululuk Üzerine Etkileri**

Melatoninin uyku üzerine etkisi daha çok kronobiyojiktir. Sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi vardır. Etkisi; total uyku süresinden çok, uykunun başlangıcı, kalitesi ve latensi ile ilgilidir; bu etkilerinin hipotermik etki ve termoregülasyonla sağladığı düşünülmektedir (112). Melatoninin vücut ısısını düşürücü etkisi vazodilatasyona ve uyku hissine sebep olur, direkt hipnotik etkisi yoktur. Melatonin salgısı için karanlık yeterlidir, uyku şart değildir. Bakılan elektroensefalogramda (EEG), melatoninin alfa dalgalarını artırdığı görülür. Uyku bozukluğu olanlarda, normal bireylere göre melatonin düzeyi düşüktür (101). Uyku kalitesi yanında REM

süresini de artırır (113). İnsomnia, RLS, REM düzensizliği, fibromiyalji hastalarında kullanılan melatoninin hem uyku sürelerini, hem de kalitesini artırdığı görülmüştür (114,115).

Melatoninin bu uykululuk hissini artırıcı etkisi, gündüz aşırı uykululuk hali olan hastalarda dikkate alınması gereken bir özelliktir. Uyku bozuklukları olan hastalarda melatonin ritmi bozulmuş olabilir. GAUH olan hastalarda, ek olası faktörler dışlandıktan sonra, GAUH sebebi artmış melatonin düzeyi olabilir. Bu özellikteki hastalarda gün içindeki melatonin düzeyi araştırılabilir.

#### 2.2.4.2. Melatoninin Uyku Dışı Etkileri

- **Gastrointestinal Sistem:** Özellikle enterokromaffin hücrelerde bulunan melatonin, gastrointestinal kanalda yüksek konsantrasyonda bulunur ve sentezlenir. Gastrointestinal sistemdeki melatonin tamamen serotonin konsantrasyonu ile ilişkilidir, bu da pineal bezden bağımsız sentezini açıklar. Duedonumda gastrik mukozanın korunmasında önemli bir etkendir. Melatonin etkisiyle duedonum mukozal hücrelerinden Bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) sekresyonu, mideden salınan Hidro Klorik Asit ( $\text{HCl}$ ) için başlıca koruyucu mekanizmadır (97). Yapılan çalışmalarda gastrik mukozal hasarlarda melatoninin doza bağımlı olarak ülser indeksini azalttığı görülmüştür (116,117).
- **Kardiyovasküler Sistem:** Melatonin, serebral arterlerde vazokonstrüksiyona; periferik damarlarda vazodilatasyona sebep olur. Çalışmalarda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski olan koroner kalp hastalarında düzeyi düşük bulunmuştur (118,119). LDL-kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda ve hipertansif hastalarda melatonin düzeyi düşük bulunmuştur (120).
- **İmmün Sistem ve Antioksidan Etki:** Melatonin güçlü serbest radikal süpürücü etkisine ek olarak, nitrik oksit sentaz enzim aktivitesini bloke ederek de antioksidan etki göstermektedir (121–123). Yanık hasarı, sepsis, iskemi reperfüzyon hasarı gibi inflamasyon modellerinde nötrofil aktivasyonunun dokularda neden olduğu oksidan hasarı da engellediği

bildirilmiştir. Melatoninin bağışıklık sistemine olan diğer bir etkisi de antiinflamatuvar etkisidir. Hümorale ve hücresele yanıtı artırır. Ayrıca melatonin dozla bağlantılı olarak immünodepresan etki de göstermektedir. Yüksek farmakolojik dozlarda (>100 mg/kg BW) melatonin antikor oluşumunu baskılamaktadır ve immünsüpresyona sebep olmaktadır (101).

- **Yaşlanma ve Melatonin:** Yaşlanma sürecinde organlarda ortaya çıkan anatomik ve işlevsel dejenerasyondan, antioksidan kapasitenin azalması ve serbest radikallerin oluşturduğu hasarın sorumlu olduğu düşünülmekte ve asıl sebebin yaşla birlikte azalan melatoninin hormonu olduğu bildirilmektedir (124). Yapılan çalışmalarda yaşlanma ile beraber melatonin seviyesinde meydana gelen gece doruğunun da daha erkene çekildiğini göstermişlerdir (125). Ayrıca bazı çalışmalarda yaşlanma ile birlikte beyinde ortaya çıkan nörodejeneratif hasarların nedenleri arasında sıklıkla azalan melatonin ve antioksidanlar nedeniyle artmış olan serbest radikaller gösterilmiştir (126).
- **Psikiyatrik Sorunlar:** Melatoninin psikolojik etkisi ile ilgili yapılan ilk çalışmada kişilerde psikolojik olarak rahatlatıcı etkisi olduğu saptanmıştır (127). Fotoperiyodik hipoteze göre kış mevsimine ait uzun geceler ve kısa gündüzler mevsimsel affektif bozukluğa (MAB) neden olur (128). Buna temel neden olarak vücuttaki melatonin salınımı düşünülmüştür. Yaz aylarında kendiliğinden remisyona girmesi, sonbahar veya kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyon atakları şeklinde seyretmesi ve parlak ışıkla tedavi edilebilmesi bu hipotezi desteklemektedir (101). Başka bir çalışmada da depresyonda olan hastalarda bakılan melatonin seviyesinin geceleri düşük seyrettiği görülmüştür (129). Depresyon hastalarında yapılan farklı bir çalışmada tedavi için kullanılan melatoninin uyku örüntüsünü düzenlediği ve depresyon belirtilerinde gerileme sağladığı görülmüştür (130). Fakat depresyon tedavisinde kullanılan melatonin preparatlarının bir antidepresan gibi gün boyu kullanılmasının tabloyu kötüleştirebileceği, bu yüzden melatonin sirkadiyen ritmi de göz önüne alınarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir (131). Ek olarak

antidepresan ilaçların, serotonin ve norepinefrini artırarak melatonin artışına yol açtığı bilinmektedir (101).

- **Kanser ve Melatonin:** Günümüzde melatonin ve kanser çalışmaları daha çok meme kanseri üzerinde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda melatoninin gece uygulamalarının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda gece ışık altında çalışan ve melatonin salgısı bozulan kadınlarda kanser insidansının arttığı ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle tümör büyüme hızı arasında doğru orantı saptanmıştır (32,123,132). Melatonin üretimi fazla olan dönemlerde tümör büyüme hızı yavaştır. Melatonin sağlıklı hücrelerde apoptozis oluşumunu engeller (133).
- **Santral Sinir Sistemi:** Yapılan çalışmalarda melatoninin yaşa bağlı gelişen SSS fonksiyonlarındaki değişimlere ve nörodejenerasyona karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Ayrıca melatonin sekresyonu yaşla birlikte azalma gösterdiğinden nöronal apoptoz da artmıştır (134,135). Melatoninin subaraknoid kanamaya bağlı beyindeki oksidatif hasarı önlediği ve nörolojik skorlarda iyileşme sağladığı, kan beyin bariyerini koruduğu gösterilmiştir. Migren ile melatonin ilişkisi tam anlaşılmamakla birlikte migren hastalarında idrar melatonin düzeyleri düşük bulunmuştur (101). Melatonin reseptörlerinin serebral arterlerdeki varlığının gösterilmesi, melatoninin kan basıncını düşürdüğü ve melatoninin arter düz kaslarını gevşettiğinin keşfedilmesiyle melatoninin serebral kan akımını değiştirebileceğini ve böylelikle migren baş ağrısında olumlu olabileceğini düşündürmektedir (136).
- **Melatonin ve Kemik:** Melatoninin kemik üzerine doğrudan etkisi vardır. Melatonin salınımının azalması serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürür, Ovariectomili sıçanlar ile yapılan bir çalışmada melatonin uygulamasının kemik kaybını azalttığı görülmüştür (137). Melatonin ayrıca doz bağımlı olarak kemik matriks proteinlerini ve osteoblastik bir protein olan osteoprotegerin sentezini artırmaktadır (138).

- **Melatonin ve Reprodüktif Sistem:** Melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonad sistemi üzerine inhibitör bir etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir (101).
- **Melatonin ve Kortizol:** Melatonin ve kortizol düzeyleri ters yönde hareket eder. Araştırmacılar düşük melatonin ve yüksek kortizol seviyelerinde çeşitli hastalıkların ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (101). Düşük melatonin ve yüksek kortizol düzeylerinde kilo alımında artış olduğu bildirilmiştir (139). Düşük melatonin/yüksek kortizol oranının kemik kaybında artışa yol açtığı görülmüştür (97). Melatonin düzeylerinin düşük olup, gün içinde ve akşam saatlerinde yüksek kortizol seviyesinin olması meme kanser riskini artırır (32).

#### 2.2.5. Melatoninin Klinik ve Terapötik Kullanımı

Yukarıda bahsedildiği gibi melatoninin gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sisten, immun ve antioksidan sistem, yaşlanma, psikiyatri, kanser, santral sinir sistemi, kemik, reprodüktif sistem gibi birçok vücut sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Ancak melatoninin klinik kullanımını belirli durumlar ile sınırlıdır. Melatonin, sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisi ile jet-lag, vardiyalı çalışma ve sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluklarında kullanılır. Melatonin öğleden sonra akşama doğru veya akşam verildiğinde plazma melatoninin profilindeki değişim “phase advance” olarak adlandırılır (24 saatlik uyku/uyanıklık siklusünde 23.00/07.00 arası gerçekleşen uykunun, 20.00/04.00’e kayması). Buna karşılık melatonin uykunun geç evrelerinde veya sabah saatlerinde verilirse oluşan melatonin profil değişikliği “phase delay” olarak adlandırılır (24 saatlik uyku/uyanıklık siklusünde ileri kayma olur ve 20.00/04.00 arası uykunun 23.00/07.00 e kayması) (140). Zaman dilimini atlayan yolculuklarda kullanımında; doğuya yapılan yolculukta, ön koşullama amacı ile gidilecek olan yerdeki yatma zamanına karşılık gelen saatlerde o bölgeden ayrılmadan 3 gün önce 5 mg melatonin uygulamasına başlanır, kalkış gününde aynı uygulama yapılır ve varıldıktan sonra 2 gün süreyle uygulama sürdürülür. Batıya yolculukta ise sadece uçuş sonrası önerilmektedir (141). Total uyku süresini ve kalitesini artırır; uykunun başlangıcını

ve latensini etkiler. Bu sebeple insomnia, RLS, REM düzensizliği olan hastalarda uyku üzerine olan iyileřtirici etkileri sebebiyle kullanılabilir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 1 Aralık 2017 ile 31 Mayıs 2019 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü ve çalışmaya Etik Kurul onayı (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu) alındıktan sonra başlandı.

#### 3.1. Hastalar

İlgili tarihler arasında olası uyku bozukluğu tanısı ile hastanemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) yapılan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm erişkin olgular, aydınlatılmış onam formunu imzaladıktan sonra, çalışmaya dahil edildi.

Olgularda gündüz aşırı uykululuk hali yapan hastalıklar (kalp ve börek yetmezlikli olgular, kronik akciğer hastalığı, endokrin bozukluğu ve psikiyatrik sorunu olanlar, hormon ya da sistemik steroid tedavisi alanlar ve aktif hastalığı olanlar (kanser, enfeksiyon, travma vb) çalışma kapsamı dışında tutuldu. Melatonin düzeyini etkilemesi muhtemel ilaç kullananlar [antipsikotik ilaç, antidepresan ilaç, NSAII(asetil salisilik asit/ibuprofen), alfa 1 antagonist (prazosin) ve 2 agonist (klonidin), beta blokör, melatonin] çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastaların demografik ve klinik verileri ile polisomnografik verileri verileri standart veri toplama formlarına kaydedildi. Gündüz uyku hali sorgulaması için Epworth ve Stanford uyku skorlamaları kullanıldı. Epworth Uyku Skoru  $\geq 10$  olan hastalar gündüz aşırı uykululuğu açısından anlamlı olarak değerlendirildi.

Tüm gece polisomnografik incelemeleri için Alice 5 (Philips Respironics, 2007, Amerika) ve Compumedics-E (Weinmann, 2010, Germany) cihazları kullanıldı ve kayıtlar standart protokollere göre yapıldı. Testler eğitimli uyku teknisyenleri tarafından yönetildi. Hastaların PSG izlemi gece 22:30'da başladı, sabah 07:00'da sonlandırıldı. Hava akımı nasal kanül ve termistör ile sağlandı. Horlama mikrofon ile kaydedildi. Göğüs kafesi ve batın hareketleri pletismografi ile takip izlendi. Vücut pozisyonu, yerçekim sensörü vasıtasıyla kaydedildi. Arteriyel oksijen saturasyonu, parmak ucu pulse oksimetri cihazı ile ölçüldü. Uyku mimarisi;

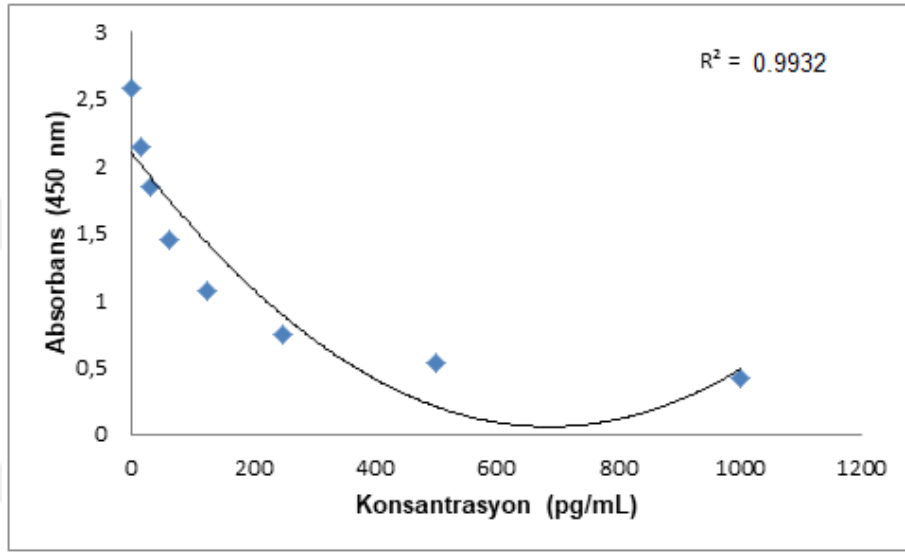
altı kanallı elektroensefalogram, elektrookülogram ve elektromiyogram kayıtları baz alınarak değerlendirildi. Hastaların elektrokardiyogram bulguları da kaydedildi. PSG boyunca, hastalar sürekli video kamera ile izlendi. Uyku mimarisi AASM 2007 Uyku ve İlişkili Olayları Skorlama Kılavuzu kriterlerine göre değerlendirildi. PSG parametreleri olarak, apne-hipopne indeksi (AHİ), ortalama oksijen saturasyonu (%), en düşük oksijen saturasyonu (%), oksijen desaturasyon suresi, oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) kaydedildi. En az %60 uyku etkinliği olan test geçerli olarak kabul edildi. Hastaların PSG sonuçları “Normal”, “Uyku Apne Sendromu” ve “Diğer” (Basit Horlama, Huzursuz Bacak Sendromu, Üst Solunum yolu rezistansı sendromu, Vardiyalı Çalışma, Jet Lag, vb) olarak raporlandı.

### **3.2. Serum Melatonin Düzeyi Ölçümleri**

Serum melatonin düzeyi ölçümü için öğleden sonraki çalışma saatleri içerisinde (14:00-16:00 arasında) 5 cc venöz kan örneği alındı ve hemen 3000 devirde santrifüj edilerek serum kısmı ayrıştırıldı ve Ependorf tüpü içerisinde -80 derecede derin dondurucuda muhafaza edildi. Çalışma tamamlandığında, -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin desteği ile alınan melatonin kitleri (Elabscience, Cat No: E-EL-H2016, Wuhan, China) aracılığıyla ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ilgili serumlarda melatonin düzeyi hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı.

Melatonin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi. Numunelerden 50 µL alınarak ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara transfer edildi. Numune ve standartların üzerine 50 µL Biotinylated Detection Antibody eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 45 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100 µL HRP Conjugate çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrardan folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık

yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı. Her bir kuyucuğa renklendirme için 90 µL Substrat Reagent eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi. Örneklerin absorbanları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü (Şekil 5). Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 5. Melatonin Standart Grafiği

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS programında toplandı (IBM Statistics SPSS 22.0). Kategorik değişikliklerin analizi Ki-Kare testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değerler için Student-t testi ve ANOVA testi, dağılıma uymayan değerler için ise Mann-Whitney-U ve Kruskal Wallis testi yapıldı. Ayrıca melatonin düzeyleri ile PSG verileri (apne hipopne indeksi, desaturasyon indeksi vb) ve yine Epworth Testi arasında korelasyon analizleri yapıldı, anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma süresince hastanemiz (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) yapılan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul eden 171 hastadan kan örneği alındı ve hasta veri formu dolduruldu. Toplam 171 vaka içerisinde, melatonin düzeyini etkilemesi muhtemel ilaç kullanan 77 vaka analizlerden dışlandı. Kalan 94 olgu (7 Normal, 79 Obstrüktif Uyku Apne ve 8 Santral Uyku Apne) analizlere dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 77'si (%81.9) erkek, 17'si (%18.1) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $47.2 \pm 12.3$  (E:  $46.2 \pm 11.6$ , K:  $52.0 \pm 14.5$ ) ve ortalama vücut kitle indeksi (BMI)  $33.4 \pm 6.0$  (E:  $33.1 \pm 5.3$ , K:  $34.8 \pm 8.7$ ) olarak saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9. Olguların Yaş, Cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımı**

Değişkenler	Normal (No: 7)	OSAS <sup>2</sup> (No: 79)	CSAS <sup>3</sup> (No: 8)	Toplam (no: 94)	P
Cinsiyet (E/K) <sup>o</sup>	5/2	63/15	9/0	77/17	0.276
Yaş (Ort±Sd)	38.1±14.1	48.1±11.6	46.7±15.1	47.2±12.3	0.119
BMI <sup>1</sup>	26.8±4.1	34.1±5.9	33.3±4.8	33.4±6.0	0.008

<sup>o</sup> E/K: Erkek/Kadın

<sup>1</sup> BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

<sup>2</sup> OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

<sup>3</sup> CSAS: Santral Uyku Apne Sendromu

Uyku apne tanılı olguların yarısından fazlası (%54.3) ağır uyku apneli hastalardan oluşmaktaydı (Tablo 10).

**Tablo 10. Olguların Apne Hipopne İndeksine (Uyku Apne Ağırlığına) Göre Klasifikasyonu**

<b>AHI<sup>1</sup> (Uyku Apne Ağırlığı)</b>	<b>OSAS<sup>2</sup></b>	<b>CSAS<sup>3</sup></b>	<b>Toplam</b>
Normal	-	-	7 (7.4)
Hafif	17 (18.1)	-	19 (18.1)
Orta	19 (20.2)	-	19 (20.2)
Ağır	42 (44.7)	9 (9.6)	51 (54.3)
<b>Toplam</b>	<b>84 (89.4)</b>	<b>10 (10.6)</b>	<b>94</b>

<sup>1</sup>AHI: Apne Hipopne İndeksi

<sup>2</sup>OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

<sup>3</sup>CSAS: Santral Uyku Apne Sendromu

Hastaların başvuru semptomları arasında sıklıkla sorgulanan gündüz aşırı uyku hali (GAUH), tanıklı apne ve horlama görülme sıklığı sıra ile %81.6 (71 olgu), %77.4 (65 olgu) ve %96.9 (86 olgu) saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11. Olgulara Göre Başvuru Semptomlarının Dağılımı**

<b>Şikâyetler</b>	<b>Normal (No: 7) No - %</b>	<b>OSAS<sup>2</sup> (No: 79) No - %</b>	<b>CSAS<sup>3</sup> (No: 8) No - %</b>	<b>Toplam (No: 94) No - %</b>	<b>P</b>
<b>GAUH<sup>1</sup></b>	5 - 83.3	59 - 80.8	7 - 87.5	71 - 81.6	0.893
<b>Tanıklı Apne</b>	3 - 50.0	55 - 77.5	7 - 100.0	65 - 77.4	0.099
<b>Horlama</b>	7 - 100.0	72 - 96.0	7 - 100.0	86 - 96.6	0.748

<sup>1</sup>GAUH: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

<sup>2</sup>OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

<sup>3</sup>CSAS: Santral Uyku Apne Sendromu

Hastaların Epworth ve Stanford uyku skorları dağılımı tablo 12 de verilmiştir. Epworth uyku skoru 10 ve üzerinde olan hasta oranı, gündüz aşırı uyku şikayeti ile başvuran hastalarda %66.2 (47/71 olgu), gündüz aşırı uyku şikayeti olmayan hastalarda ise %6.3 (1/16 hasta) bulundu ( $p<0.0001$ ). Ayrıca Epworth Uyku Skoru ile hasta demografik özellikleri ve polisomnografik verileri arasındaki ilişki Tablo 13'de verilmiştir.

**Tablo 12. Olgulara Göre Epworth ve Stanford Uyku Skorlamaları**

Şikâyetler	Normal (No: 7)	OSAS <sup>1</sup> (No: 79)	CSAS <sup>2</sup> (No: 8)	Toplam (No: 94)	P
Epworth Skoru $\geq$ 10	4 (%57.1)	42 (%53.8)	5 (%55.6)	51 (%54.3)	0.983
Epworth Skoru	10.0 $\pm$ 6.9	10.0 $\pm$ 5.7	11.8 $\pm$ 6.7	10.2 $\pm$ 5.8	0.698
Stanford Skoru	2.9 $\pm$ 1.8	3.0 $\pm$ 1.8	3.00 $\pm$ 1.7	3.0 $\pm$ 1.8	0.962

<sup>1</sup>OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

<sup>2</sup>CSAS: Santral Uyku Apne Sendromu

**Tablo 13. Hastaların Bazı Demografik Özellikleri İle Polisomnografik Parametrelerin EPWORTH Uyku Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları**

	Korelasyon	P
Yaş	0.014	0.893
BMI <sup>1</sup>	0.035	0.742
Stanford	0.485	<0.0001
AHI <sup>2</sup>	0.133	0.202
MinSaO <sub>2</sub> <sup>3</sup>	-0.190	0.066
Desatürasyon indeksi	0.128	0.228
Serum Melatonin Düzeyi	-0.076	0.465

<sup>1</sup>BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

<sup>2</sup>AHI: Apne Hipopne İndeksi

<sup>3</sup>MinSaO<sub>2</sub>: Minimum Oksijen Satürasyonu

Serum melatonin değerleri ile hastaların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi) ve hastalık parametreleri (AHI, Desaturasyon indeksi ve MinSaO<sub>2</sub>) arasında bir korelasyon bulunmadı (Tablo 14). Yine serum melatonin değerinin cinsiyete göre ve Epworth skoruna göre karşılaştırması tablo 15’de verilmiştir.

**Tablo 14. Serum Melatonin Değerleri ile Hastaların Demografik Özellikleri ve Hastalık Parametreleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları**

Değişkenler	Melatonin	
	r	P
Yaş	0.003	0.979
Boy	0.100	0.341
Kilo	-0.071	0.499
BMI <sup>1</sup>	-0.148	0.160
AHI <sup>2</sup>	0.001	0.993
Desaturasyon İndeksi	0.001	0.995
MinSaO <sub>2</sub> <sup>3</sup>	0.130	0.212
Epworth Uyku Skoru	-0.076	0.465
Stanford Uyku İndeksi	-0.062	0.555

<sup>1</sup>BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

<sup>2</sup>AHI: Apne Hipopne İndeksi

<sup>3</sup>MinSaO<sub>2</sub>: Minimum Oksijen Satürasyonu

**Tablo 15. Serum Melatonin Değerleri ile Hasta Cinsiyeti, GAUH<sup>2</sup> Şikayeti ve Epworth Uyku Skoru karşılaştırması**

Değişken	Melatonin Düzeyi (pg/mL)		P
Cinsiyet (E / K) <sup>1</sup>	895.8±154.8	870.9±261.9	0.711
GAUH <sup>2</sup> Şikayeti (Var / Yok)	883.6±187.9	897.3±163.1	0.789
EPWORTH Skoru (≥10, <10)	880.6±179.9	903.9±175.6	0.529

<sup>1</sup>E/K: Erkek/Kadın

<sup>2</sup>GAUH: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

Serum melatonin düzeyinin uyku apne varlığına göre dağılımı da tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 16. Uyku Apneli Olgularda ve Kontrol Olgularında Serum Melatonin Düzeyleri**

Değişkenler	Melatonin Düzeyi (pg/mL)	P
Normal (No: 7)	901.6±95.7	
OSAS <sup>1</sup> (No: 79)	885.9±186.0	
CSAS <sup>2</sup> (No: 8)	930.8±154.7	0.804
Toplam (No: 94)	891.3±177.4	

<sup>1</sup>OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

<sup>2</sup>CSAS: Santral Uyku Apne Sendromu

Uyku apne şiddetine göre melatonin düzeyleri tablo 17’de verilmiştir. Ayrıca Epworth skoru ve AHI düzeyine göre melatonin değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında melatonin değerleri farklı bulunmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 17. Uyku Apne Şiddetine Göre Serum Melatonin Düzeyleri**

Değişken	Melatonin Düzeyi (pg/mL)	P
Normal (No: 7)	901.6±95.7	
Hafif Uyku Apne (No: 17)	855.8±197.8	
Orta Uyku Apne (No: 19)	913.5±196.3	0.804
Ağır Uyku Apne (No: 51)	893.4±174.4	
Toplam (No: 94)	891.2±177.4	

**Tablo 18. Epworth Skoru ve AHI<sup>1</sup>’ye Göre Ortalama Melatonin Değerlerinin Karşılaştırılması**

	AHI <sup>1</sup> Düzeyi	Ortalama (pg/mL) ± SD	P
Epworth<10	0 - NORMAL	963.2 ± 57.1	
	1 - HAFİF	867.8 ± 160.3	
	2 - ORTA	960.9 ± 175.6	0.657
	3- AĞIR	889.5 ± 191.2	
	Toplam	903.9 ± 175.6	
Epworth≥10	0 - NORMAL	855.5 ± 97.6	
	1 - HAFİF	845.1 ± 235.5	
	2 - ORTA	879.0 ± 211.3	0.892
	3- AĞIR	896.7 ± 161.6	
	Toplam	880.6 ± 179.9	

<sup>1</sup>AHI: Apne Hipopne İndeksi

Epworth uyku skoru <10 ve ≥10 şeklinde bölümlendiğinde; AHI, MinSaO<sub>2</sub> ve Desatürasyon İndeksi ile serum melatonin değerleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 19).

**Tablo 19. Epworth Skoruna Göre Polisomnografik Parametrelerin Melatonin ile Korelasyonu**

	Parametre	Melatonin	
		r	P
Epworth Skoru <10	AHI <sup>1</sup>	-0.063	0.687
	Minimum Satürasyon	0.350	0.021
	Desatürasyon Süresi	-0.144	0.357
	Desatürasyon İndeksi	-0.097	0.539
Epworth Skoru ≥10	AHI	0.057	0.692
	Minimum Satürasyon	-0.035	0.807
	Desatürasyon Süresi	0.075	0.608
	Desatürasyon İndeksi	0.089	0.549

<sup>1</sup>AHI: Apne Hipopne İndeksi

Epworth≥10 olan hastalarda, uyku apne dışında GAUH'a neden olabilecek diğer olası hastalıklar içerisinde %2.4 olguda (1 hasta) PLM, %6.7 olguda (3 hasta) nörolojik hastalık, %6.7 olguda (3 hasta) psikiyatrik hastalık, %13,3 olguda (6 hasta) ilaç kullanımı, %48.9 olguda (22 hasta) diğer organik hastalıklar ve %4.5 olguda (2 hasta) aşırı alkol tüketimi mevcuttu.

## 5. TARTIŞMA

Melatonin sentez ve salınımı gün içindeki karanlık-aydınlık siklusuna bağımlıdır, karanlıkta salınımı artıp ışıktaki baskılanır. Uykunun başlangıcı, kalitesi ve latensini etkileyerek uykululuk hissine sebep olur. Uyku bozukluğu olan hastalarda melatonin seviyesinde azalmalar olduğu, bildirilmektedir (101). İnsomnisi olan hastalarda eksojen melatonin replasmanının uykuya başlangıç zamanını azalttığı, uyku kalitesini iyileştirdiği ve total uyku süresini artırdığı görülmüştür (142,143). Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerine dayanılarak, çalışmamızda gündüz aşırı uykululuğu olan hastalarda gün içindeki (14:00-16:00 saatleri arasında) melatonin düzeyinin artmış olacağı hipotezi öne sürülerek gün içindeki melatonin düzeyi araştırılmıştır.

Uyku apnesi olan hastalarda artmış gündüz uykululuğu beklentisi nedeniyle, çalışmamızda öğleden sonra ölçülen melatonin düzeyinin yüksek olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Ancak beklentimizin aksine, çalışmamızda ilginç olarak melatonin düzeyleri ile gündüz uykululuğunu subjektif olarak değerlendiren testler (Epworth ve Stanford uykululuk skorları) ve uyku apne parametreleri (AHİ, Desaturasyon indexi, MinSaO<sub>2</sub> vb.) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda hastaların melatonin düzeyleri ile; yaş, boy, kilo ve BMI, değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Barnas ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda diüurnal ve noktürnal melatonin düzeyi ile 2-3 aylık CPAP tedavisinin diüurnal ve noktürnal melatonin düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmada da günün herhangi bir saatindeki melatonin konsantrasyonu ile ESS ve AHI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (148). Çalışmamızda BMI arttıkça OSAS derecesi, AHİ, GAUH şikayeti ve bunlara bağlı olarak melatonin düzeyinin artacağı hipotezi düşünülmüş ancak melatonin düzeyi ile BMI arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, Barnas ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda diüurnal ve noktürnal melatonin düzeyi ile 2-3 aylık CPAP tedavisinin diüurnal ve noktürnal melatonin düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmada, melatonin düzeyi ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (148). Çalışmamızın aksine, Wetterberg ve arkadaşları 321 normal olgu ile yaptıkları ve gece atılan idrardaki melatonin düzeyi ile yaş, cinsiyet, boy ve kilo ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında idrarda atılan

melatonin düzeyi ile vücut kitlesi arasında negatif korelasyon saptamışlardır (149). Müller ve arkadaşlarının çocukluk çağında kraniofarenjoması olan 79 obez çocuk ile yaptığı çalışmada, gün ortası ve akşam bakılan tükürükteki melatonin ölçümü ile BMI'nin anlamlı ilişkisi bulunamamıştır ancak, sabah bakılan melatonin düzeyi ile BMI'nin anlamlı ilişkisi saptanmıştır (146). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak melatonin düzeyi ile Desaturasyon indexi ve MinSaO<sub>2</sub> karşılaştırılmış, anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Elde edilen bu sonuç olgu sayısı azlığı ile ilişkili düşünülmüştür.

Çalışmamızda beklentinin aksine, hasta ve kontrol grupları (Normal, OSAS'lı ve CSAS'lı olgular) arasında melatonin değeri açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Wikner ve arkadaşları da 9 OSAS'lı hastada CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında idrar melatoninini ölçtükleri çalışmada, OSAS'lı hastalardaki melatonin ritminin ve düzeyinin sağlıklı gruplardan anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür (111). Barnas ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda diüurnal ve noktüurnal melatonin düzeyi ile 2-3 aylık CPAP tedavisinin diüurnal ve noktüurnal melatonin düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmada günün herhangi bir saatindeki melatonin konsantrasyonu ile ESS ve AHI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (148). Yine aynı çalışmada OSAS ağırlığı arttıkça 02:00 deki melatonin düzeyinin azalmaya; 14:00 ve 18:00 daki melatonin düzeyinin artmaya meylettiği gözlenmiş, ancak hastaların mevcut saatlerdeki melatonin düzeyleri arasındaki farklılık OSAS ağırlığı ile kıyaslandığında anlamlı ilişki saptanmamıştır (148). Bu çalışmaların tersine, Ulfberg ve arkadaşların uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda öğleden sonraki melatonin düzeyini araştırdıkları çalışmada; OSAS'lı, uykuda solunum bozukluğu olan ve sınırdaki uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda öğleden sonra 15:00'da bakılan melatonin düzeylerinin kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek olduklarını saptamıştır (18). Barnas ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda diüurnal ve noktüurnal melatonin düzeyi ile 2-3 aylık CPAP tedavisinin diüurnal ve noktüurnal melatonin düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmada; OSAS'lı olup, melatonin sirkadiyen ritmi korunmuş hastalarda 02:00 ve 06:00 daki melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplara göre belirgin düşük olduğu görülmüştür (148). Uyku apneli olgularda gündüz uykululuğa bağlı olarak melatonin düzeyinin artması ve uyku apne ağırlığı/AHI düzeyi arttıkça

melatonin düzeyinin artması hipotezlerini öne sürerek yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz bu sonuçlar, eldeki bu verinin objektif yollarla elde edildiğini de göz önünde bulundurduğumuzda, herhangi bir sonuca bağlanamamıştır.

Epworth uyku testi subjektif bir test olmakla birlikte, hali hazırda uyku hastalarında gündüz uykululuk halinin değerlendirmesinde sıklıkla başvuru bir test olarak yerini ve önemini korumaktadır. Zira çalışmalar gündüz aşırı uykululuk şikayeti olan hastalarda Epworth uyku testi skorunun daha yüksek olduğunu göstermiştir (144). Tarafımızca yapılan bu çalışmada da Epworth uyku skoru 10 ve üzerinde olan hasta oranı, beklendiği üzere gündüz aşırı uyku şikayeti ile başvuran hastalarda anlamlı yüksek (%6.3'e karşın %66.2) bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Subjektif bir test olması ve özellikle ehliyet için başvuran kişilerde, uyku engelini aşmak için hastaların sorulara yanıltıcı cevaplar verebilme ihtimali düşünüldüğünde, bu alanda pratik olarak uygulanabilecek objektif bir değerlendirme aracına ihtiyaç olduğu açıktır. Günümüzde gündüz uyku halinin değerlendirmesinde kullanılan objektif testler arasında yer alan MSLT ve MWT testlerinin, gün boyu takip ve polisomnografi gerektirmesi nedeniyle rutinde kullanımları sınırlıdır.

Çalışmamızda uykululuk skorları (Epworth ve Stanford Uykululuk Ölçekleri ve Epworth  $\geq 10$ ) ile hasta grupları (Normal, OSAS ve CSAS'lı olgular) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bulgularımızın tersine, uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda öğleden sonraki melatonin düzeyini araştırdıkları çalışmada, Ulfberg ve arkadaşları OSAS'lı, ve sınırda uykuda solunum bozukluğu olan hastaların, kontrol gruplara göre ESS'sinde anlamlı yükseklik olduğunu saptamıştır (18). Çalışmamızda uyku apneli olgularımızda Epworth Uykululuk ölçeğinin hasta grupları (normal, OSAS ve CSAS) arasında farklı bulunmayışı, özellikle normal ve CSAS'lı olguların sayısındaki azlık ile ilişkili olduğu değerlendirilebilir. Ancak aşağıda belirtildiği üzere, apne hipopne indeksi (AHI) ve EPWORTH skoru arasında bir korelasyonun bulunmayışı, hasta sayısının ötesinde başka nedenlerin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Bu testlerin subjektif olması, hastanın beyanına dayanması, aynı hastada farklı zamanlarda farklı sonuçlar verebilmesi gibi nedenler bulgularımızın bu şekilde sonuçlanmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda Epworth uykululuk skorları ile olguların demografik özellikleri (yaş, BMI, Stanford uykululuk skoru), polisomnografik verileri (AHI,

MinSaO<sub>2</sub>, desatürasyon indexi) ve serum melatonin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ancak Epworth ve Stanford uykululuk skorları arasında anlamlı korelasyon ( $p < 0.0001$ ) dışında bir ilişki saptanmamıştır. Mediano ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalarda gündüz uykululuğu göstermede polisomnografik parametreleri araştırdıkları çalışmada GAUH'u olan (ESS ve MSLT ile değerlendirilmiş) ve olmayan hastaları; yaş, BMI, AHI ve ESS'e göre kıyaslamış; ESS ile anlamlı ilişki dışında korelasyon saptamamıştır (145). Epworth ve Stanford Uykululuk ölçekleri arasındaki bulunan anlamlı korelasyon, bu ölçeklerin aynı anda sorgulanması ile her iki test sonuçları arasında tutarlılık olduğunu göstermektedir. Diğer yandan, çalışmamızda BMI ile ESS arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamakla birlikte, Müller ve arkadaşlarının çocukluk çağına kraniofarenjioması olan 79 obez çocuk hastada yaptığı çalışmada ciddi obezitesi olan çocukların, obezitesi olmayanlara göre daha yüksek ESS değerine sahip olduğu gösterilmiştir (146). Murray ve arkadaşları gündüz uykululuğu değerlendirmede kullanılmak üzere ESS'yi ilk defa gündeme getirdikleri 180 olgu ile yaptıkları çalışmada, OSAS'ın ağırlık düzeyi ile ESS'yi kıyaslarken, ağırlık düzeyi arttıkça ESS'nin arttığını saptamıştır (147). Bu tezatlara ESS'in sübjektivitesi ile ve gündüz uykululuk hissinin BMI ve AHI derecesinden bağımsız olabileceği gerçeği ile açıklanabilir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ESS ile desatürasyon indeksi ve MinSaO<sub>2</sub> düzeyi karşılaştırılmış ancak muhtemelen yukarıda sayılan nedenlerden dolayı arada bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmamızda olguların cinsiyetine ve GAUH şikayeti varlığına göre melatonin düzeyleri değerlendirilmiş ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim bulgularımıza benzer şekilde, Gunn ve arkadaşlarının melatoninin sirkadiyen seyrinde cinsiyetin etkisi üzerinde yaptığı 32 sağlıklı olgu ile yaptıkları çalışmada; melatoninin sirkadiyen ritminde cinsiyetler arası farklılık olmadığını, kadınlarda melatonin seviyesinin ve amplitüdünün daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin özellikle gece 03:00-08:00 saatleri arasında olduğunu saptamışlardır (150). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak GAUH ve gün içinde (14:00-16:00 saatleri arasında) melatonin düzeyi ilişkisi araştırılmış ve anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak şimdiye kadar bu konuda yeterli çalışma olmadığı için,

GAUH saptanmasında melatonin düzeyinin önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın yöntemden kaynaklanan bazı limitasyonları söz konusudur. Özellikle “Normal” ve “CSAS” gruplarında yer alan olgularının sınırlı sayıda olması önemli bir sorun olarak gözükmektedir. Çalışma süresinde 171 olgu değerlendirilmesine karşın, melatonin düzeyini etkileyen ilaç kullanımı ve diğer dışlama kriterleri nedeniyle önemli sayıda olgu dışlanmak zorunda kalınmıştır. Çalışmamızda serumda melatonin ölçümü ve bu ölçümde kullanılan kitlerin standardizasyonundaki sorunlar da serumda melatonin ölçüm güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Çalışmalar idrarda melatonin metabolitlerinin ölçümünün, serum melatonin düzeyi ölçümünden daha güvenilir olabileceğini belirtmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda öğleden sonra ölçülen serum melatonin düzeyi ile gündüz uyku hali arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde serum melatonin düzeyi ile uyku apne ağırlığını yansıtan apne-hipopne indeksi ve diğer polisomnografik parametreler (desaturasyon indeksi, MinSaO<sub>2</sub> vb.) arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır.

## 6. SONUÇ

1. Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Uyku Polikliniğine 18 ay süresince başvuran hastalar arasından çalışmaya uygun olup, katılmayı kabul eden hasta sayısı 171 idi.
2. Toplam 171 vaka içerisinde, melatonin düzeyini etkilemesi muhtemel ilaç kullanan 77 vaka analizlerden dışlandı, kalan 94 olgu (7 Normal, 79 Obstrüktif Uyku Apne ve 8 Santral Uyku Apne) analizlere dahil edildi.
3. Uyku apnesi olan 84 olgunun yarısından fazlası (%54.3) ağır uyku apneli hastalardan oluşmakta idi.
4. Olgu grupları (Normal, OSAS, CSAS) yaş, cinsiyet ve BMI açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.
5. Başvuru semptomlarından GAUH %81.6 (71 olgu), tanıklı apne %77.4 (65 olgu) ve horlama %96.9 (86 olgu) sıklıkta saptandı. Normal ve uyku apneli olgular semptomlar açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.
6. Epworth uyku skoru 10 ve üzerinde olan hasta oranı, gündüz aşırı uyku şikayeti ile başvuran hastalarda %66.2 (47/71 olgu), gündüz aşırı uyku şikayeti olmayan hastalarda ise %6.3 (1/16 hasta) bulundu, bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0.0001$ ).
7. Olgu grupları (Normal, OSAS, CSAS); Epworth Uykululuk Ölçeği değeri, Stanford Uykululuk Ölçeği değeri ve Epworth  $\geq 10$  olan olgular açısından karşılaştırıldı ve anlamlı fark saptanmadı.
8. Serum melatonin değerleri ile hastaların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi) ve hastalık parametreleri (AHİ, Desaturasyon indeksi ve MinSaO<sub>2</sub>) arasında korelasyon saptanmadı.
9. Serum melatonin değerleri; hasta cinsiyeti, GAUH şikayeti ve Epworth Uyku Skoru değerine göre karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki bulunamadı.
10. Uyku apneli ve normal olgular serum melatonin düzeylerine göre karşılaştırıldı, anlamlı ilişki bulunamadı.

11. Epworth skoruna göre polisomnografik parametrelerin (AHI, minSaO<sub>2</sub>, desatürasyon süresi, desatürasyon indexi) melatonin ile korelasyonu yapıldı ve anlamlı ilişki saptanmadı.



## 7. KAYNAKLAR

1. AASM (American Academy of Sleep Medicine) (2014) The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual (3rd ed.) (ICSD-3). Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine.
2. Guilleminault C, Brooks SN (2001) Excessive daytime sleepiness: a challenge for the practising neurologist. *Brain*. 124 (Pt 8):1482–1491
3. AASM (American Academy of Sleep Medicine) (2005) International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Ill, American Academy of Sleep Medicine.
4. Selvi Y, Kandeğer A, Sayın AA. Gündüz Aşırı Uykululuğu. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2016; 8 (2):114-132
5. 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
6. Wurtman R. Physiology and available preparations of melatonin. UpToDate. 2016 [Apr 30, 2019]. <https://www.uptodate.com>
7. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012; 56:1, 17252
8. Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science*. 1975;187 (4172): 169-171
9. Lynch HJ, Jimerson DC, Ozaki Y, Post RM, Bunney WE, Wurtman RJ. Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle. *Life Sci*. 1978; 23 (15): 1557-1563
10. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep.; *N Engl J Med* 2000; 343: 1114-1116
11. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*. 2009. 61; (3): 383-410
12. Grant SG, Melan MA, Latimer JJ, Witt-Enderby PA. Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2009. 11: e5.

13. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2005; 20 (12): 1151-1158.
14. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin: Evaluation of Human Trials. *Curr Med Chem*. 2010; 17 (19): 2070-2095
15. Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. Relationship between Napping and Melatonin in the Blind. *J Biol Rhythms*. 1997; 12 (1): 16-25.
16. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. London. Chapman & Hall. 1995.
17. 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. p.666
18. Ulfberg J. Afternoon serum-melatonin in sleep disordered breathing. *J Intern Med*. 1998; 244 (2): 163-168
19. Markowitz AJ, Rabow MW. Palliative management of fatigue at the close of life: "It feels like my body is just worn out." *Journal of the American Medical Association*. 2007; 298 (2): 217
20. Young TB. Epidemiology of daytime sleepiness: Definitions, symptomatology, and prevalence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 65 (1) 16:12
21. 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 Endocrinol Metab*. 2005; 90 (8): 4510-4515
22. Joo SJ, Baik I, Yi H, Jung K, Kim J, Shin C. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in the adult population of Korea. *Sleep Med*. 2009; 10 (2): 182-188
23. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2004; 27 (2): 305-311
24. Hara C, Lopes Rocha F, Lima-Costa MFF. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: The Bambuí study. *Sleep Med*. 2004; 5 (1): 31-36

25. Sahni AS, Carlucci M, Malik M, Prasad B. Management of excessive sleepiness in patients with narcolepsy and OSA: Current challenges and future prospects. *Nature and Science of Sleep*. 2019, 11: 241-252
26. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015; 11 (6): 591.
27. Van Dongen HPA, 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. *Sleep*. 2003; 26: 117-126.
28. Scammell TE. Narcolepsy. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373 (27): 2654.
29. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007; 369 (9560): 499.
30. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2013. 19 (1): 132–147.
31. Badr MS. Central sleep apnea syndrome: Risk factors, clinical presentation, and diagnosis. *Up To Date*. 2009 [Sep 29, 2019]. <https://www.uptodate.com>
32. Hotchkiss AK, Nelson RJ. Melatonin and immune function: Hype or hypothesis? *Critical Reviews in Immunology*. 2002; 22: 351-71.
33. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010; 55 (10): 1347
34. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (1): 86
35. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *American Journal of Medicine*. 2005; 118 (9): 948
36. Ondo WG. Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. In: *UpToDate*. 2018 [Sep 06, 2019] <https://www.uptodate.com>
37. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): Relation to sleep disorders. *Ann Neurol*. 1980; 8: 416-421.

38. Comella CL. Restless legs syndrome: Treatment with dopaminergic agents. *Neurology*. 2002; 58: S87-92
39. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: Diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13: 294-301.
40. Jeffrey M L. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis - UpToDate. 2019. <https://www.uptodate.com>
41. Lessov-Schlaggar CN, Bliwise DL, Krasnow RE, et al. Genetic association of daytime sleepiness and depressive symptoms in elderly men. *Sleep* 2008; : 1111-1117.
42. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *Journal of Thoracic Disease*. 2012; 4 (6): 608–616.
43. Happe S. Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Disturbances in Patients with Neurological Diseases: Epidemiology and Management. *Drugs*. 2003; 63 (24): 2725–2737
44. Bonanni E, Maestri M, Coscio E Di, Murri L. Excessive daytime sleepiness in neurological disorders. In: *Sleep Disorders in Neurology*. 2012.. Nova Science Publishers, Hauppauge, pp 59–69
45. Manni R, Tartara A. Evaluation of sleepiness in epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111 (2): S111–14
46. Askenasy JJM. Sleep in Parkinson's disease. [Review]. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 167–170.
47. Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic disorders. [Review]. *Neurol Clin* 1996; 14: 807–826
48. Trenkwalder C. Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998; 5: 107–114.
49. Maas APHM, Sinnema M, Didden R, Maaskant MA, Smits MG, Schrandt-Stumpel CTRM, et al. Sleep disturbances and behavioural problems in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2010; 54: 906.
50. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, Attali V, Oppert JM, Arnulf I, et al. Prevalence and phenotype of sleep disorders in 60 adults with prader-Willi syndrome. *Sleep*. 2017; 40.
51. 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.

52. Wang D, Piper AJ, Yee BJ, Wong KK, Kim JW, D’Rozario A, et al. Hypercapnia is a key correlate of EEG activation and daytime sleepiness in hypercapnic sleep disordered breathing patients. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10: 517.
53. Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulianis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Medicine*. 2008; 9: 603.
54. Saper CB, Romanovsky AA, Scammell TE. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nature Neuroscience*. 2012; 15: 1088.
55. Westhovens R, Van Der Elst K, Matthys A, Tran M, Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014; 41: 31.
56. Le Guen Y, Gagnadoux F, Hureauux J, Jeanfaivre T, Meslier N, Racineux JL, et al. Sleep disturbances and impaired daytime functioning in outpatients with newly diagnosed lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 58: 139.
57. Wolfe J, Orellana L, Ullrich C, Cook EF, Kang TI, Rosenberg A, et al. Symptoms and distress in children with advanced cancer: Prospective patient-reported outcomes from the PediQUEST study. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1928.
58. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, et al. Cancer-Related Fatigue and Sleep Disorders. *Oncologist*. 2007; 12 (1): 35.
59. Enderlin CA, Coleman EA, Cole C, Richards KC, Hutchins LF, Sherman AC. Sleep across chemotherapy treatment: A growing concern for women older than 50 with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010; 37: 461.
60. Allen RP, Barker PB, Wehrli F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001; 56: 263.
61. Bacon BR, Lindor KD. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. *UpToDate*. 2015 [Jul 22, 2019]; <https://www.uptodate.com>
62. Vichinsky E. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. *UpToDate*. 2017 [Dec 03, 2019]; <https://www.uptodate.com>
63. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011; 86: 420.
64. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2015 [Feb 19, 2019]; <https://www.uptodate.com>

65. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006; 44: 91.
66. Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Kawamukai T, Utani E, Nakamura Y, et al. Successful treatment with levothyroxine for idiopathic hypersomnia patients with subclinical hypothyroidism. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31: 190.
67. Van Der Klaauw AA, Dekkers OM, Pereira AM, Van Kralingen KW, Romijn JA. Increased daytime somnolence despite normal sleep patterns in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3898.
68. Inkster B, Riha RL, Van Look L, Williamson R, McLachlan S, Frier BM, et al. Association between excessive daytime sleepiness and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 4157.
69. Nandalike K, Strauss T, Agarwal C, Coupey SM, Sin S, Rajpathak S, et al. Screening for sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159: 591.
70. Campos-Ordonez T, Gonzalez-Perez O. Cyclohexane, a Potential Drug of Abuse with Pernicious Effects on the Brain. *Front Pharmacol* 2015; 6: 291.
71. Viaene M, Vermeir G, Godderis L. Sleep disturbances and occupational exposure to solvents. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 235.
72. Stroe AF, Roth T, Jefferson C, Hudgel DW, Roehrs T, Moss K, et al. Comparative levels of excessive daytime sleepiness in common medical disorders. *Sleep Med*. 2010; 11: 890.
73. Guda N, Partington S, Shaw MJ, Leo G, Vakil N. Unrecognized GERD symptoms are associated with excessive daytime sleepiness in patients undergoing sleep studies. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2873.
74. Ito T, Yamadera H, Ito R, Suzuki H, Asayama K, Endo S. Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep-wake rhythm in Alzheimer-type dementia. In: *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001; 55: 281.
75. Kerley CP, Hutchinson K, Bolger K, McGowan A, Faul J, Cormican L. Serum Vitamin D Is Significantly Inversely Associated with Disease Severity in Caucasian Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2016; 39: 293.
76. Signal TL, Paine SJ, Sweeney B, Priston M, Muller D, Smith A, et al. Prevalence of abnormal sleep duration and excessive daytime sleepiness in

- pregnancy and the role of socio-demographic factors: Comparing pregnant women with women in the general population. *Sleep Med.* 2014; 15: 1477.
77. Bourjeily G, Raker C, Chalhoub M, Miller M. Excessive daytime sleepiness in late pregnancy may not always be normal: Results from a cross-sectional study. *Sleep Breath.* 2013; 17: 735.
  78. Shukla G, Gupta A, Agarwal P, Poornima S. Behavioral effects and somnolence due to levetiracetam versus oxcarbazepine - a retrospective comparison study of North Indian patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 64: 216.
  79. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectrums.* 2014; 19: 197.
  80. Rizo C, Deshpande A, Ing A, Seeman N. A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants. *J Affect Disord.* 2011; 130: 290.
  81. Simon G. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. *UpToDate.* 2016 [Nov 13, 2019]; <https://www.uptodate.com>
  82. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2009; 15 (3): S101.
  83. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994; 55: 1063.
  84. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs : A systematic review. *Neurology.* 2015; 85: 1332.
  85. Zvosec DL, Smith SW. Gamma hydroxybutyrate (GHB) intoxication. *UpToDate.* 2012 [Mar 08, 2017]. <https://www.uptodate.com>
  86. Thorpy MJ. The clinical use of the multiple sleep latency test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 1992; 15 (4): 381.
  87. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, 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

88. 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.
89. Wilhelm B, Bittner E, Hofmann A, Koerner A, Peters T, Lüdtke H, et al. Short-term reproducibility and variability of the pupillographic sleepiness test. *Am J Hum Biol.* 2015; 27: 862-866.
90. Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Medicine Reviews.* 2007; 11: 277-293
91. Husain AM, Yancy WS, Carwile ST, Miller PP, Westman EC. Diet therapy for narcolepsy. *Neurology.* 2004; 62: 2300-2302.
92. Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep.* 2001; 24: 385-391.
93. Black J, Guilleminault C. Medications for the treatment of narcolepsy. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2001; 6: 239–247.
94. Erlich SS, Apuzzo MLJ. The pineal gland: Anatomy, physiology, and clinical significance. *Journal of Neurosurgery.* 1985; 63: 321-41.
95. Palaoğlu ÖS, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. *Türk Geriatri Dergisi.* 1998; 1 (1): 13-18
96. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: Structure and function. *Am J Anat.* 1981; 162: 287-313
97. Sener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *MARMARA Pharm J.* 2010; 3 (14): 112-120.
98. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine.* 1997; 336: 186-195
99. Card JP, Moore RY. The efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: Anatomical insights into the control of circadian rhythms. In: *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock.* Ed. Klein DC, Moore RY. Oxford University Press. 1991. pp. 77-106
100. Blazejova K, Illnerova H, Hajek I, Nevsimalova S. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients. *Neurosci Lett.* 2008; 437 (2): 162-164
101. Atasoy ÖB, Erbaş O. Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2017; 3(1): 52-62

102. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005; 9 (1): 11-24
103. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Annals of Medicine.* 2012; 44 (6): 564-577.
104. Gomes P, Soares-Da-Silva P. L-DOPA transport properties in an immortalised cell line of rat capillary cerebral endothelial cells, RBE 4. *Brain Res.* 1999; 829: 143-150
105. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003; 56: 103-112.
106. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: emeklilik yaşı 80 olur mu? *Turgut Özal Tıp Dergisi* 2000; 7 (2): 177-187.
107. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med.* 1998; 30:115-21.
108. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. In: *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2006; 57 (5): 19-39.
109. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol - Endocrinology and Metabolism* 2001; 280: E11-E22
110. Brainard GC, Gaddy L, Ruberg FM, et al. Ocular mechanisms that regulate the human pineal gland. In: *Advances in Pineal Research.* M. Mdlar. P. Pevet, eds, Vol. 8. John Libby, London; 1994: 415-432
111. Wikner J, Svanborg E, Wetterberg L, Röjdmark S. Melatonin secretion and excretion in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1997; 20 (11): 1002–1007.
112. Tsuzuki K, Okamoto-Mizuno K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin, and microclimate. *J Therm Biol.* 2004; 29: 31-34
113. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *The Lancet.* 1995; 346: 1491.
114. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep.* 1995; 18: 598-603.
115. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years:

- Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2597-2605.
116. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Bielanski W, Brzozowska I, et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res.* 1997; 23: 79-89.
  117. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. In: *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2006; 57 (5): 51-66.
  118. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 2005; 27: 101-110.
  119. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology Letters.* 2002; 23 (1): 79-83.
  120. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: Potential mechanisms behind. *Physiological Research.* 2007; 56: 671-684.
  121. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 376-386.
  122. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, et al. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009; 44: 175-200.
  123. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 354-360.
  124. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 52-56.
  125. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biological Psychiatry,* 1989; 25 (3): 305-319.
  126. Kerman M, Cirak B, Özgüner MF, et al. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp Brain Res* 2005; 163: 406-410.
  127. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm Suppl.* 1978; 13: 339-347.

128. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011; 64: 152-162.
129. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F, et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 167-172.
130. Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148: 5648-5655.
131. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy HC, Zalsman G, Cooper TB, Mann JJ. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005; 29: 529-534.
132. Melatonin ve Bağışıklık Sistemi. *Erciyes Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2005; 2 (2): 119-123.
133. Maestroni GJ. The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. *J Photochem Photobiol B* 1998; 43: 186-192.
134. Manda K, Reiter RJ. Melatonin maintains adult hippocampal neurogenesis and cognitive functions after irradiation. *Progress in Neurobiology*. 2010; 90 (1): 60-68
135. Sarlak G, Jenwitheesuk A, Chetsawang B, Govitrapong P. Effects of melatonin on nervous system aging: neurogenesis and neurodegeneration. *J Pharmacol Sci* 2013; 123: 9-24.
136. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJM, Pang SF, Reiter RJ, et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *NeuroSignals*. 1998; 7: 195–219.
137. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuroendocrinol Lett*. 2002; 23 (1): 104–109.
138. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J Pineal Res* 2008; 45: 229-234.
139. Guardiola-Lemaitre B. Melatonergic receptor agonists and antagonists: Therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2007; 201: 105-113.

140. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Chazot G. Melatonin: From the hormone to the drug? *Restor Neurol Neurosci*. 1998; 12: 151-157.
141. Lino A, Silvy S, Condorelli L, Carlotta Rusconi A. Melatonin and jet lag: treatment schedule. *Biological Psychiatry*. 1993; 34 (8): 587.
142. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS One*. 2013; 8: e63773.
143. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005; 9: 41-50.
144. Johns MW. Sleepiness in Different Situations Measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994; 17 (8): 703-710.
145. O. Mediano, A. Barceló, M. de la Peña, D. Gozal, A. Agustí, F. Barbé. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007; 30: 110-113.
146. Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 583–589.
147. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540-545
148. Barnaś M, Maskey-Warzęchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Polish Arch Intern Med*. 2017; 127 (9): 589-596.
149. Wetterberg L, Bratlid T, Von Knorring L, Eberhard G, Yuwiler A. A multinational study of the relationships between nighttime urinary melatonin production, age, gender, body size, and latitude. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249: 256–262.
150. Gunn PJ, Middleton B, Davies SK, Revell VL, Skene DJ. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol Int*. 2016; 33 (1): 39-50.