

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKU HASTALIKLARINDA GELİŞEBİLECEK OTONOMİK DEĞİŞİKLİKLERİN
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE TESPİTİ

Dr. Sabina Aslan

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKU HASTALIKLARINDA GELİŞEBİLECEK OTONOMİK DEĞİŞİKLİKLERİN
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE TESPİTİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sabina Aslan

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. F.İrsel Tezer Filik

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım, örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, aynı zamanda keyf aldığım, uzmanlık tez çalışması sürecinde göstermiş olduğu ilgi, hoşgörü ve sabrından dolayı değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. F. İrsel Tezer Filik'e,

Tez çalışmamın yürütülmesinde büyük emeği olan Hacettepe Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı, sayın Dr. Nurhan Erbil'e,

İyi eğitilmiş donanımlı, birer nörolog olarak yetişmemizi sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her fırsatta nörolojiyi bize öğreten, gece gündüz demeden eğitimimize destek veren, beraber çalışmaktan onur duyduğum sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu olmak üzere tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Diğer branşlardaki rotasyon eğitimimizde bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım tümasistan doktor arkadaşlarıma, kıdemli abi ve ablalarıma,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de sevgi ve desteklerini esirgemeyen, hayattaki tüm başarılarımı borçlu olduğum, babam, annem, kayınvalidem, kayınpederim, abim ve ablam başta olmak üzere tüm değerlilerime,

Son olarak, en yakın arkadaşım, sırdaşım, her zaman beni motive eden, sevgili eşim İsmayıl Göyüşov'a ve hayatımın anlamı dünya tatlısı kızım Şems'e

Sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım...

ÖZET

Aslan S, Uyku hastalıklarında gelişebilecek otonomik değişikliklerin kalp hızı değişkenliği (KHD) ile tespiti. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Uyku bozukluklarının kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite-mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bozulmuş otonomik sistemin, bunda rol oynayabileceği tartışılmaktadır. Çalışmamızda, nöroloji uyku polikliniklerinde sıkça karşılaşılan uyku bozukluklarından, narkolepsi ve REM davranış bozukluğu (RDB) olanlarda, otonomik fonksiyonun bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinin (KHD) değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır. HÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Polisomnografi (PSG) laboratuvarında yatırılarak izlenmiş hastalardan uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD 3) göre narkolepsi tanısı alan 26 ve RDB kriterlerine uyan 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların PSG bulguları, PSG kayıtlarındaki EKG verileri incelendi. Zaman (SDNN, RMSSD, SDSD, PNN50, NN50) ve frekans (HF, LF, LF/HF, VLF) bağımlı otomatik analiz yöntemiyle tüm hastaların KHD'i; farklı uyku evrelerinde, çoklu uyku latans testi (ÇULT) sırasında hesaplandı. Narkolepsi hastalarında NREM Evre 2'de LF ve LF/HF değeri artmıştı ($p=0.025$; $p=0.008$). Katapleksisi olan narkoleptik hastalarda REM'de RMSSD değerinin, katapleksisi olmayanlara göre azalması dikkat çekici idi ($p=0,041$). Uyku başlangıcında erken REM'e giren (SOREM(+)) ve girmeyen (SOREM(-)) narkoleptikler karşılaştırıldığında, SDNN değeri SOREM(-) kayıtlarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.018$). RDB hastalarında ise kontrollere göre, SDNN değerinin REM'de azaldığı saptandı ($p=0,004$). Sonuç olarak, özellikle katapleksisi olan narkoleptiklerde REM'de KHD'nin azaldığı görülmüştür. Ayrıca narkoleptik hastalarda gündüz uykusunda-şekerlemesinde erken REM'e giriliyorsa, KHD'de anormalliklerinin REM'e girmeyenlere göre daha az belirgin olduğu saptanmıştır. RDB olan hastalarda ise literatürde bu konu ile yapılmış nadir çalışmaları destekleyecek şekilde REM'de KHD'nin azaldığı gösterilmiştir.

Uykuda kardiyak otonomik disfonksiyonu bulunan narkolepsi ve RDB hastalarında, morbidite ve mortalite riskini gösterebilecek KHD bulgularımız, ileride yapılacak uzun takipli prospektif çalışmalarla desteklendiğinde, koruyucu hekimlik için önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Uyku, uyku bozuklukları, narkolepsi, REM davranış bozukluğu, kalp hızı değişkenliği, otonomik disfonksiyon

ABSTRACT

Aslan S, Detection of Autonomic Changes With Heart Rate Variability in Sleep Disorders. It is known that sleep disorders are associated with cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. The role of the autonomic system disfunctions in this is discussed. The aim of our study was to evaluate heart rate variability (HRV), which is a marker of autonomic function, in sleep disorders frequently encountered sleep disorders, such as narcolepsy and REM Behavioural Disorders (RBD) in neurology sleep outpatient clinics, and to compare, that with healthy controls. 26 patients who were diagnosed with narcolepsy according to ICSD 3 and 10 patients who matched the RBD criteria were included in this study from the patients who were admitted to Hacettepe University Neurology Department Polisomnography (PSG) laboratory. PSG findings of patients and ECG data of PSG recordings were examined. HRV analysis of all patients by means of time and frequency dependent automatic analysis; in different sleep stages and multiple sleep latency tests (MSLT) were calculated. LF and LF / HF values increased in NREM Stage 2 in narcolepsy patients ($p=0.025$; $p=0.008$). The lower RMSSD value during REM sleep stage in narcoleptic patients with cataplexy than without cataplexy was remarkable ($p=0.041$). In SOREM(-) the SDNN score was significantly lower ($p=0.018$) in comparison with SOREM (+). SDNN values in REM was found to be decreased in RBD patients compared to control group ($p=0.004$). As a result, it has been observed that HRV was decreased in REM, especially in narcoleptic patients with cataplexy. As a supporting findings of previous few studies in the literature, it has been shown that HRV is decreased during REM in RBD patients. Also the abnormalities in HRV were less pronounced in narcoleptic patients having sleep onset REM during their raps than who did not have. These our HRV findings which can show the possible risks of morbidity and mortality in narcolepsy and RBD patients who have cardiac autonomic disfunction during sleep, would be important in preventive medicine if these will be supported by further long-term prospective studies.

Key words: Sleep, sleep disorders, narcolepsy, REM behavioural disorder, heart rate variability, autonomic disfunction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
RESİMLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uyku nedir?	2
2.1.1. Uyanıklık ve uyku evrelerinin elektrofizyolojik özellikleri	2
2.2. Uyku bozuklukları	3
2.2.1.İnsomni	4
2.2.2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları	5
2.2.3. Hipersomnolansın santral bozuklukları:	5
2.2.4. Sirkadiyen ritim bozuklukları	10
2.2.5. Parasomniler	12
2.2.6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları	14
2.3. Otonomik sinir sistemi	16
2.3.1. Otonomik sistem anatomisi	16
2.3.2. Otonomik sistem kontrolü	17
2.3.3. Otonomik sistem fizyolojisi	17
2.3.4. Uyku ve uyanıklıkta otonomik değişiklikler	18
2.3.5. Uyku hastalıkları ve mortalite.	19
2.3.6. Kalp hızı değişkenliği ve kardiovasküler hastalıklar	20
2.4. Uykudave uyku hastalıklarında kalp hızı değişkenliği	23
2.4.1. Kalp hızı değişkenliği ve uyku	23
2.4.2. Uyku hastalıklarında kalp hızı değişkenliği	24

3. METOD	26
3.1. Çalışma için hasta seçimi	26
3.2. Kontrol seçimi	27
3.3. EKG veri analizi	27
3.4. İstatiksel analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Polisomnografik bulgular	31
4.1.1. Narkolepsi-Kontrol Grubu Polisomnografik Bulgular	31
4.1.2. RDB-Kontrol Grubu Polisomnografik Bulgular	32
4.2. KHD analiz sonuçları	32
4.2.1 Narkolepsi hastaları ve kontrol grubu	32
4.2.2. RDB olan hastalar ve kontrol grubu	33
4.3. Multivaryant analiz	33
5. TARTIŞMA	38
5.1. Narkolepsi Hastaları	38
5.2. RDB Hastaları	39
5.3. Çalışma Protokolünün, Yöntemin Farklılığı, Üstünlüğü	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

VLPO	: ventrolateral preoptik çekirdeğin
NREM	: Non-rapid eye movement
REM	: Rapid eye movement
EMG	: Elektromiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
ICSD-3	: (International Classification of Sleep Disorders-3)
AASM	: American Academy of Sleep Medicine
SUAS	: Solunum bozukluklarına santral uyku apne sendromu
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
AHI	: Apne-hipopne indeksi
AGU	: Aşırı gündüz uykululuğu
ÇULT	: Çoklu Uyku Latans Testi
SOREM	: Sleep onset REM
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
PSG	: Polisomnografi
ÜİYB	: Uyku ilişkili yeme bozukluğu
RDB	: REM davranış bozukluğu
HBS	: Huzursuz bacaklar sendromu
PBH	: Periodik bacak hareketleri
OSS	: Otonomik sinir sistemi
SOA	: Santral otonomik ağ
GABA	: Gamma aminobütirik asit
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
EKG	: Elektrokardiyografi
NN	: Normal to normal
SDNN	: Tüm kalp hızı nabız-nabız atımlarının standart deviasyonu
LF	: Low frequency
HF	: High frequency
HÜTF	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

EOG	: Elektrookulografi
IBI	: İnterbeatinterval
VKI	: Vücut kitle indeksi
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı



RESİMLER LİSTESİ

Resim2.1.	A.Uyanıklıkta kardiyak aktivite modulyasyonu	19
Resim 3.1.	MATLAB ortamında hazırlanan grafik kullanıcı arayüzü.	28
Resim 3.2.	IBI zaman serilerinin elde edilmesi.	29
Resim 3.3.	RR tepe verilerinde artefakt temizlemesi.	29



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Uyku bozukluklarının sınıflandırılması	4
Tablo 2.2.	İnsomni İçin Tanı ve Kodlama Kılavuzu	4
Tablo 2.3.	Hipersomnolansın santral bozuklukları	5
Tablo 2.4.	Narkolepsi tip 1	7
Tablo 2.5.	Narkolepsi tip 2-eski sınıflandırmada katapleksisiz narkolepsi olarak da tanımlanmaktadır.	7
Tablo 2.6.	Epworth skalası	8
Tablo 2.7.	ÇULT için olması gerekenler	9
Tablo 2.8.	REM Davranış Bozukluğu	13
Tablo 2.9.	Kalp hızı değişkenliği azalması ile ilişkili hastalıklar.	22
Tablo 2.10.	Kalp hızı değişkenliği parametreleri	23
Tablo 4.1.	Hasta ve kontrol grubun polisomnografik kayıtlarının incelenmesi.	33
Tablo 4.2.	Narkolepsi ve kontrol grup karşılaştırılması	34
Tablo 4.3.	Katapleksili ve katapleksisi olmayan hastaların karşılaştırılması	35
Tablo 4.4.	SOREM(+) ve SOREM(-) karşılaştırması	36
Tablo 4.5.	RDB ve kontrol grup hastaları ile KHD parametrelerinin evrelere göre değerlendirilmesi	37

1. GİRİŞ

Uyku bozukluklarının kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite-mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bozulmuş otonomik sistemin, bunda rol oynayabileceği tartışılmaktadır. Çalışmamızda, özellikle nöroloji uyku polikliniklerinde sıkça karşılaşılan uyku bozukluklarından, REM davranış bozukluğu (RDB) ve narkolepsisi olanlarda, otonomik fonksiyonun bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinin (KHD) değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku nedir?

Uyku, bilincin geri dönüşümlü olarak etkilendiği fizyolojik bir süreçtir. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde, kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Ancak öncelikle ön hipotalamustaki döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılarla, hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) uykuyu başlattığı kabul edilir. Uyanıklığı, lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik aktivasyon ve arka hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamaktadır. Bu faktörlerin aktivasyonunun azalması da uykuyu başlatmaktadır.

Luctretius ve Macnish'in farklı zamanlarda yaptıkları araştırmalara göre; uyku sırasında, otonomik sistem tarafından kontrol edilen dolaşım ve solunum gibi işlevler etkinken, istemli olanlar ve duysal fonksiyonlar neredeyse tamamen yatışmaktadır(1).

2.1.1. Uyanıklık ve uyku evrelerinin elektrofizyolojik özellikleri

Gözler kapalı durumda, uyanıklık halinde EEG'de ritmik devamlı 8-13 Hz alfa aktivitesi ortaya çıkar. Bu dalgalar daha çok arka beyin bölgelerinden kaynaklanır. Gözler açıldıktan sonra alfa ritmi seyrekleşir ve EEG' de daha düşük amplitütlü karışık aktivitedeki beta ritimleri görülmeye başlar. Normal insanların % 10-15'inde alfa ritmi gelişmezken düşük voltajlı, düzensiz hızlı dalgalar görülebilmektedir. Uyku esas olarak hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku hali "Non-rapid eye movement"(NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku hali "Rapid eye movement"dan (REM) oluşmaktadır. Elektroensefalografik ölçütlere göre uyku 4 evreye ayrılmaktadır.

NREM ve REM uykuları dönüşümlüdür ve yaklaşık 90-100 dakikalık döngüler içinde birbirlerini takip ederler. Normal uyku içerisinde bu döngü 4-6 kez tekrarlanmaktadır. Normal bir uykunun ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusu; son üçte birlik bölümünde ise REM uykusu baskındır. NREM uyku süresi

yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin % 75-80'ini kapsamaktadır. 3 evreye ayrılmaktadır:

NREM 1 (N1): Uyku süresinin % 2-5'ini oluşturur. İlk siklus sıklıkla 1-7 dakika kadar sürer. PSG kayıtlarında çoğunlukla alfa ritmi (8-13 Hz), bazen de teta (4-7 Hz) ve beta (>13Hz) ritimlerinin karışımı izlenir (2).

NREM 2 (N2): Uyku süresinin % 45-55'ini oluşturur. İlk siklus yaklaşık 10-25 dakika sürer. Teta aktivitesi ve delta (<4Hz) aktivitesi (%20'den az) bulunmaktadır. Uyku iğcikleri (12-18Hz) ve K kompleksleri tipik elektroensefalografi (EEG) bulgularıdır. Uyku iğcikleri fizyolojik senkronize ritimler olup 11-15 Hz frekansındaki 25 mikrovolttan daha yüksek amplitütlü 0.5 saniyeden daha uzun ritimlerdir (3).

NREM 3 (N3): Yüksek (>75 μ V) amplitüdlü, düşük frekanslı (0.5-2Hz) delta dalgaları ile karakterizedir. Elektromiyografide (EMG) kısmen düşük çene aktivitesi izlenir. Yavaş dalga evresi de denilmektedir.

REM uykusu uyku başlangıcından yaklaşık 60-90 dakika sonra ortaya çıkar. İlk siklus genellikle maksimum 1-5 dakika sürer, sonraki sikluslarda bu zaman uzar. Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. EEG, EMG ve elektrookülografik özelliklere dayanarak REM uykusu tonik ve fazik olarak ikiye bölünür. REM uykusu sırasında EEG'de hızlı ritimler ve teta aktivitesi sıklıkla gözlenir. Tonik evrede kas hipotonisi, atonisi, monosinaptik ve polisinyaptik reflekslerin baskılanması, fazik REM uykusunda tüm yönlerde doğru olan göz hareketleri, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, düzensiz solunum, orta kulak aktivitesi ve dil hareketleri görülür. Rüya % 80 REM döneminde görülür. REM uykusu; kas tonusu olmamasına karşın beyin aktivitesinin üst düzeyde olması nedeniyle 'paradoksal uyku' olarak da adlandırılır (4).

2.2. Uyku bozuklukları

Toplumda yaygın olarak rastlanan uyku bozuklukları için ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3) sınıflaması kullanılmaktadır(5). American Academy of Sleep Medicine (AASM)'nin 2014 yılındaki son düzenlemesi ile sekiz genel kategoride listelenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2.1. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması(5)

İnsomniler
Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
Hipersomnolansın santral bozuklukları
Sirkadyen ritm uyku ve uyanıklık bozuklukları
Parasomniler
Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
Diğer uyku bozuklukları

2.2.1.İnsomni

İnsomni uykuya başlayamama ve/veya uykuyu sürdürememe ile karakterize bir tablodur.

Tablo 2.2. İnsomni İçin Tanı ve Kodlama Kılavuzu(5)

Kronik insomni
Kısa süreli insomni
Diğer insomni nedenleri
İzole semptom ve normal varyantlar
Yatakta uzun süreli kalma
Az uykululuk

Kronik insomniye sekonder insomni, komorbid insomni de denilmektedir. Uykuya başlamada, devam ettirmede zorluk, sabahları gerektiğinden erken uyanma gibi semptomlar görülmektedir. Kronik insomni denilmesi için haftada en az üç kez, en az üç ay şikayetlerin devam etmesi gerekmektedir.

Psikiyatrik, nörolojik ve diğer genel sistemik hastalıklar, ilaç ve madde kötüye kullanımı gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir. Genel olarak anksiyete eşlik eder. Kronik insomni idiyopatik, paradoksal, yetersiz uyku hijyeni, çocukluk döneminin davranışsal uyku bozukluğuna, mental duruma, tıbbi şartlara, ilaç ve madde kullanımına bağlı da olabilir (6).

Kısa süreli insomni akut insomni olarak da tanımlanmaktadır, kronik insomniden farklı olarak, belli zaman limiti tanımlamada yoktur.

Ek olarak izole varyant başlığı altında az uyuyanlar grubu da vardır, gün içinde 6 saatten az uyuyanlar bu gruba dahil edilebilir (7).

2.2.2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Uykuda solunum bozukluklarına santral uyku apne sendromu (SUAS); obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uykuya ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendrom; mikst apne sendromu; izole sendromlar-katatreni ve horlama dahildir (AASM 2014). Çoğu hasta grubunda birkaç tip birlikte görülebilir. OUASve SUAS şiddeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile ölçülür.

SUAS, Cheyne-Stokes solunumu nedenli SUAS, yüksek rakım nedenli SUAS, özellikle beyin sapı işlev bozukluğu olmak üzere santral nörolojik bozukluklara bağlı SUAS, ilaç veya madde kullanımına bağlı SUAS'ı içermektedir

Uykuya ilişkili hipoventilasyon sendromunda arter kan gazında PCO_2 anormal artışı izlenir. Uykuya bağlı hipoksemide ise kanda oksihemoglobin değerinde anlamlı azalma görülür.

2.2.3. Hipersomnolansın santral bozuklukları:

Hipersomnolansın santral bozuklukları, gündüz aşırı uykululuk ve 24 saat içinde toplam uyku süresinin artması ile giden hastalıklardır.

Tablo 2.3. Hipersomnolansın santral bozuklukları

Narkolepsi tip 1
Narkolepsi tip 2
İdiyopatik hipersomni
Kleine–Levin sendromu
Tıbbi duruma bağlı
İlaç veya madde kullanımına bağlı
Psikiyatrik hastalıklara bağlı
Yetersiz uyku
İzole sendrom (Uzun uykucular)

Narkolepsi kronik gündüz uykululuğun en sık nedenlerinden biri olup, 1:2000 sıklıkta görülmektedir (8). Narkolepside görülen uyku atakları, uygun olmayan koşul ve yerlerde (örneğin; konuşurken, toplantıdayken, araba kullanırken, televizyon izlerken veya sıkıcı bir ortamda) karşı konulamaz şekilde ortaya çıkar. Süresi değişken olmakla beraber, birkaç dakikadan 20-30 dakikaya kadar sürebilir. Şekerlemeler sonrası hastalar uyandığında dinç ve dinlenmiş hissederler. Aşırı gündüz uykululuğu (AGU) ve uyku atakları okul veya iş başarısında düşüş, psikososyal ve sosyoekonomik zorluklara neden olabilir.

Gündüz uykululuğu tespit etmek için Epworth uykululuk ölçeği kullanılabilir. Epworth uykululuk ölçeğinde, son bir ay içinde çeşitli durumlarda uyuklama, uyuma hallerini ve sıklığını belirleyen sorular bulunmaktadır. En yüksek puan 24 iken, puanın 10'un üzerinde olması gündüz aşırı uykululuğu gösterir. Ancak narkolepsi tanısının konulması için esas olarak Çoklu Uyku Latans Testinin (ÇULT) yapılması gerekmektedir. ÇULT'da 2 veya daha fazla REM ile başlayan uyku periyodunun saptanması ("Sleep onset REM"- SOREM), ortalama uyku latansinin 8 dakikadan az olması tanı koydurucu bulgulardır (9).

2.2.3.1. Narkolepsi tip 1

Eski sınıflandırmada katepleksili narkolepsi olarak da tanımlanmaktadır. Katepleksi ani ortaya çıkan, sıklıkla emosyonel faktörlerle tetiklenen, diyafram ve göz kasları dışında tüm çizgili kas tonusunun kaybı ile karakterizedir. Kataplektik ataklar ekstremitelerde izole şekilde parsiyel kasılma veya yüz kaslarında çekilme, baş ve çenede düşme, ellerden objeyi düşürme şeklinde de gelişebilir (10). Katapleksi ile REM uyku atonisinin ortak nörofizyolojik mekanizmalarını gösteren çalışmalar vardır (10). Katapleksi sırasında geçici olarak, derin tendon reflekslerinin kaybı izlenir, H-refleksi alınmaz. Atak süresi dakikalara kadar uzayabilir, yorgunlukla sıklığı artabilir. Nadiren tedavisi kesilen hastalarda saatler sürebilen 'status kataplektikus' görülebilir(11).

Tablo 2.4. Narkolepsi tip 1**A ve B olmalı**

A.Gün içinde önlenemez uyku ihtiyacının ya da uyku periyotlarının en az üç aydır olması

B.Aşağıdakilerden en az birinin varlığı

Katapleksi ve ÇULT'ta ortalama uyku latansının ≤ 8 dakika ve ≥ 2 SOREM periyodu olması. Nokturnal PSG'de ortaya çıkan SOREM (uyku başlangıcından ilk 15 dakika içinde) ÇULT'taki bir SOREM periyodu yerine geçer.

İmmunreaktivite ile ölçülen beyin omurilik sıvısı (BOS) hipokretin-1 düzeyinin ≤ 110 pg/dl ya da normal deneklerden elde edilen değerlerin 1/3'ünden düşük olması

EK

1.Küçük çocuklarda, narkolepsi bazen uzamış gece uykusu ya da kaybolan gündüz uykusunun tekrar ortaya çıkması şeklinde olabilir.

2.Narkolepsi tip 1'den klinik olarak güçlü bir şekilde şüphelenilip yapılan ÇULT B kriterlerini karşılamıyorsa testin tekrarlanması düşünülebilir.

Tablo 2.5. Narkolepsi tip 2-eski sınıflandırmada katapleksisiz narkolepsi olarak da tanımlanmaktadır.

A. En az 3 aylık süre boyunca gündüz aşırı, karşı konulamayan uykululuk halinin olması.

B.Uyku latansının 8 dakikadan az olması, ÇULT sırasında en az iki erken REM'in saptanması. Gece nokturnal polisomnografide (PSG) SOREM (erken 15 dakikada) saptanması da tanı koydurucudur.

C.Katapleksi yokluğu.

D. Hipokretin-1 ölçülmemesi veya >110 pg/MI olması

E. Hipersomnolansın ve ÇULT bulgularının yetersi uyku, OUAS veya başka herhangi hastalıkla açıklanamaması.

EK:

1.Sonradan katapleksi kliniğe eklenirse narkolepsi 1 diye sınıflandırılmalı.

2. Eğer hastalığın ilerleyen dönemlerinde Hipokretin -1 değeri <110 pg/MI olarak ölçüldüğü takdirde, yeniden narkolepsi tip -1 diye sınıflandırılması gerekmektedir.

2.2.3.2. Narkolepsi tip 2

Diğer medikal hastalıkların parçası olarak da ortaya çıkabilir. Hipotalamus tümörleri, pons ve mezensefalonda yerleşen lezyonlara bağlı, multipl skleroz, ensefalit, kafa travması, nörodejeneratif hastalıklar, aynı zamanda anti MA2, Aquaporin A4 antikorları ile ilişkili otoimmün ve paraneoplastik hastalıklarla ilişkili olabilir (12).

Katapleksili narkolepsinin spesifik HLA allelleri arasında güçlü ilişki bilinmektedir. Heterozigot olgularda DQB1*0601, DQB1*0501 ve DQA1*01 koruyucu özellik taşıyarak, pozitif olduğunda narkolepsi riski azalır. DQB1*0301,, DQA1*06, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*11 ve DRB1*12 pozitif olduğunda ise narkolepsi riski göreceli olarak artar (13). Homozigot olgularda DQB1*0602 genotip varlığı riski 2-4 kat yükseltmektedir (14).

Narkolepsi tip 2 genel narkolepsi grubunun %15-%25'ini oluşturmaktadır. Pandemik influenza A (H1N1) aşılması sonrası hipersomnolans ve katapleksi kliniği ile birlikte, BOS'da hipokretin düşüklüğüne pozitif ÇULT tanı kriterlerini karşılayan narkolepsi hastaları bilinmektedir (15).

Tablo 2.6. Epworth skalası

Durum	Uykuya dalma ihtimali (0'dan 3'e)			
	Asla	Düşük düzey	Orta düzey	Yüksek düzey
Oturur vaziyette okurken	0	1	2	3
Televizyon seyredirken	0	1	2	3
Pasif bir şekilde toplu bir yerde otururken-örneğin tiyatro veya toplantı	0	1	2	3
Arabada bir saatten uzun süre yolcu olarak seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken	0	1	2	3
Birisiyle oturarak konuşurken	0	1	2	3
Öğle yemeğinden sonra sakince otururken	0	1	2	3
Araba trafikte kırmızı ışıktaki durduğunda	0	1	2	3
TOPLAM PUAN				

Tablo 2.7. ÇULT için olması gerekenler

1. En az 14 gün uykuyu etkileyecek ilaç kullanılmaması(idrarda bakılabilir)
2. En az 7 gün yeterli uyku-uyanıklık periyodu gösterilmeli
3. ÇULT öncesinde nokturnal PSG (diğer uyku bozuklukları açısından) ○ En az 7 saatlik uykuda; ● Artmış N1 ● Sık uyanma-parçalanma olabilir ● Atonisiz REM olabilir ○ Ertesi gün 4-5 şekerleme, aralarda tamamen uyanık-aktif olmalı ○ Uygulanma saatleri: ● (09:00-11:00 -13:00 -15:00 -17:00)

2.2.3.3. İdiyopatik hipersomni

İdiyopatik hipersomninin etiyolojisi bilinmemektedir, erken yaşta başlayanlarda ailevi yatkınlık gösterilmiştir. BOS hipokretin düzeyi normaldir, katapleksi izlenmez. İdiyopatik hipersomni tanısını koymak için AGU yapabilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır. ÇULT'ta uyku latansı <8 dakika olsa da, erken REM sayısı 2'den azdır. Başlangıç yaşı (15-30 yaş) narkolepsi ile benzer olsa da narkolepsiden farklı olarak hasta saatlerce uyur, ancak bu uyku dinlendirici değildir, şekerleme uykularındakietki görülmez. Sabah uykudan uyanmakta zorluk yaşanır. Patlofizyolojisi bilinmemekle beraber, hipokretin/oreksin sistemi ve hipotalamik disfonksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

2.2.3.4. Kleine–Levin sendromu

Bu sendromda tekrarlayıcı hipersomni, periyodik hipersomnolans olarak da tanımlanmaktadır. Sendrom hiperfaji, hipersomni ve hiperseksüalite semptomlarından oluşmaktadır. Arada yatışmaların olduğu atak dönemleri ile giden bu uyku bozukluğu en az 18 ayda bir tekrarlar, çoğunlukla 10 gün sürer. Genellikle ikinci dekada ortaya çıkar, erkeklerde daha sık görülmektedir. İlk atak öncesinde sıklıkla enfeksiyon, yüksek ateş, stres, alkol ve seyahat gibi tetikleyici bir faktör bulunmaktadır. Atak sırasında hastalar 16-18 saat veya daha fazla uyurlar.

Uyanıklık dönemlerinde aşırı yeme isteği, hiperseksüalite, bellek zayıflığı, konfüzyon, sanrılar ve polidipsi gibi davranışsal bozukluklar izlenmektedir. Epizodik uyku atakları boyunca hastaların 16-18 saat veya daha fazla uyudukları gözlenir.

2.2.3.5. Tıbbi duruma bağlı hipersomni

Parkinson hastalığı, posttravmatik hasar, genetik hastalıklarda (Niemann-Pick hastalığı tip C, Muskuler distrofi) gündüz aşırı uykululuk görülebilir (16). Hipotiroidizm, beyin tümörleri, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi hastalıklar da hipersomnolans ile prezente olabilir.

İlaç veya madde kullanımına bağlı: Sedatif ilaçlar: (benzodiazepinler, opioid, antikonvulzan, antikolinergik, antidepresanlar), marihuana, opiyat aşırı kullanımına bağlı olabilir.

Psikiyatrik hastalıklara bağlı: Organik olmayan hipersomni, psödohipersomni, psödonarkolepsi gibi de tanımlanmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklara bağlı durumlarda izlenmektedir.

Yetersiz uyku: Eski sınıflamalarda davranışsal yetersiz uyku, yetersiz nokturnal uyku, kronik uyku deprivasyonu diye de tanımlanmıştır. Beraberinde anergi, dikkat dağınıklığı, disfori, yorgunluk gibi semptomlar izlenebilmektedir

2.2.3.6. İzole semptomlar ve normal varyantlar

Uzun Uykucular: 24 saatte normal popülasyona nazaran daha çok (>10saat) uyuyan, uyku etkinliği normal olan kişiler için kullanılır. Genellikle çocuk yaşlarında başlayıp adölesan dönemde belirgin hale gelir, sonrasında da devam eder.

2.2.4. Sirkadiyen ritim bozuklukları

Sirkadiyen ritim bozukluklarının başlıca özelliği, kişinin istediği saatte uyuyup uyanamamasıdır. Uyku saatlerinin uygunsuz olması nedeniyle insomni, hipersomni veya her ikisi aynı anda görülebilir. Sirkadiyen ritim uyku ve uyanıklık döngüleri, kortizol salınımı, vücut ısısı, melatonin düzeyi ve diğer fizyolojik değişikliklerden etkilenmektedir (6).

2.2.4.1.Gecikmiş uyku fazı sendromu

Bu sendromda uykuya başlama ve uyanma saatlerinde gecikme izlenmektedir.

2.2.4.2. Erken uyku fazı sendromu

Bu sendromda uyuma ve uyanma saatleri erkene çekilse de toplam 24 saatlik uyku süresi değişmez, sıklıkla yaşlılarda gelişir.

2.2.4.3.Düzensiz tip

Normal uzunlukta tek uyku periyodu olmaz, 24 saat içinde en az 3 kez olmakla farklı zamanlarda uyku ortaya çıkar. Nörodejeneratif hastalıkların bazılarında sık görülmektedir.

2.2.4.4. Jet lag

Bu sendromda vücut iç saati ile dış etkenler arasındaki senkronizasyonu bozan birkaç zaman diliminin geçildiği doğuya veya batıya doğru seyahat sonrası görülür. Jet lag bulguları uykuyu sürdürmede zorluk, sık uyanmalar ve AGU'dur. Şikayetlerin birkaç gün ile 2 hafta arasında düzelmesi beklenir.

2.2.4.5. Vardiyalı Çalışma Uyku bozukluğu

Bu bozukluk düzenli olmayan vardiyalarda çalışan bireylerde görülür. Uyku-uyanıklık ritminin adaptasyonu en az 5 gün sürer. Daha kısa sürelerle yapılan vardiyalı çalışma adaptasyon sağlanmadığı için insomni ve kronik uyku yoksunluğuna neden olabilir (16).

2.2.4.6. Bağımsız (Free running) tip

Sirkadiyen ritim 24 saatin üzerine bir süreye göre çalışır. Yatış kalkış saatleri her gün giderek gecikir.Bu durum körlerde sıklıkla görülür, uykunun başlaması her gün biraz daha ileri saate kayar.

2.2.5. Parasomniler

Uyku sırasında ortaya çıkan anormal motor fenomenlerin eşlik ettiği uyanma bozukluklarıdır. ICSD-3 parasomnileri 3 geniş kategoride sınıflandırmıştır: Uyanma bozuklukları (NREM uykusundan); REM uykusu ile ilişkili parasomniler; diğer parasomniler.

2.2.5.1. Non-REM parasomnileri

Bu hastalık Non-REM uykusunun yoğun olduğu gecenin ilk yarısında ortaya çıkar. Sıklıkla çocukluk yaşlarında gelişir.

Konfüzyonel uyanma gece uykusundan veya gündüz kısa süreli uykulardan uyanırken konfüzyon hali ile tanımlanır. Çocuklarda şaşkınlık halinde ağlama, yatak içinde bakınma ve konuşma görülebilir. Genellikle 5 dakikadan kısa sürer, fakat 1 saate yakın sürebilen nadir vakalar da literatürde belirtilmiştir (17).

Uyur-gezerlik Somnambulizm olarak da tanımlanan bu uyku bozukluğunda uyku sırasında ambulasyon, yani yürüme olur. Uykudan uyandırmak zordur. Mental konfüzyon, amnezi, tehlikeli olabilecek davranışlar izlenir. Epizodlar bir kaç saniyeden 30 dakikaya kadar sürebilir (18). Hastaların ağrı eşiğinin bu sırada çok yüksek olması nedeniyle, bıçak kesisi, kendine zarar verme gibi durumlarda bile uyanmaları zordur.

Uyku terörü uyku sırasında ani korku epizodu ile karakterizedir. Atak ağlama ve çığlıkla başlar, uykudan uyandırmak zordur. Tehlikeli davranışlar ve amnezi de görülebilir. Taşikardi, taşipne, yüzde kızarma, diaforez, midriazis gibi otonomik bulgular eşlik eder. Preadelösan yaş döneminde daha çok görülmektedir.

Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu (UİYB) nokturnal yeme bozukluğundan ayırt edilmelidir. Nokturnal yeme daha çok uykuya başlama zorluğu çeken insomnilerde görülür. UİYB ise parasomni sınıflamasında yer almaktadır (19). UİYB uyanma sırasında rekürren yeme şeklinde disfonksiyon ataklarıdır. Yemek pişirme veya uyanma sırasında yaralanmalar sıktır, tam veya kısmi amnezi oluşur. Toksik, normalde yenilmeyecek gıdalar da yenilebilir. Bu durum başka medikal durumlarla

açıklanmadığı zaman UİYB tanısı konulur. Daha çok kadınlarda izlenen bu uyku bozukluğunun uyurgezerlikle klinik ortaklıkları çoktur (20).

2.2.5.2. REM parasomnileri

2.2.5.2.1. REM davranış bozukluğu (RDB)

Tablo 2.8. REM Davranış Bozukluğu

A ve D kriterlerini karşılamalı

A. Uykuda vokalizasyon ve kompleks hareketlerle karakterize tekrarlayıcı hareketler

B. Bu davranışlar PSG ile REM döneminde kaydedilebilir, klinikte de REM döneminde rüyada gördüğü olayların davranışlarını gösterme öyküsü alınır

C. PSG’de atonisiz REM dönemleri kaydedilir

D. Başka bir uyku bozukluğu, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaz.

REM davranış bozukluğu (RDB) orta ve ileri yaşta, erkeklerde sıklıkla görülür. RDB kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanması veya uykusunun bozulmasına neden olan anormal davranışlarla tanımlanmaktadır. RDB’nin karakteristik özelliği REM uykusundaki hipotoni veya atoninin kaybolması ve uyku sırasında çeşitli anormal hareketlerin ortaya çıkmasıdır. Hastalığın şiddetinin zaman içerisinde arttığı izlenmektedir. Uykuda hastanın gördüğü rüyayla ilişkili konuşma, gülme, küfretme, el-kol hareketleri görülebilir.

RDB hastalığının uzun süreli izleminde nörodejeneratif hastalıklar, özellikle sinükleopatilerin (Parkinson hastalığı, Multi-sistematrofi, Alzheimer hastalığı) ortaya çıktığı gözlenmektedir (21, 22). Narkolepsi tip 1 ile beraberliği sıktır (23).

RDB’nin bildirildiği diğer nörolojik hastalıklar multipl skleroz, beyin sapı tümörleri, Tourette sendromu, Mobius sendromu, inme, otizm, Guillain-Barre sendromu, normal basınçlı hidrocefali, limbik ensefalit ve beyin sapı ensefalitleridir.

Nörolojik hastalıkları dışında alkol veya sedatif, hipnotik maddelerin aniden kesilmesi, zehirlenmeler sonrası, antidepresan ilaçlar, özellikle venlafaksin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, mirtazapin kullanımı RDB'e neden olabilir (24). NREM parasomnilerden farklı olarak otonomik bulgular görülmez. Polisomnografide atoninin eşlik etmediği REM uykusunun saptanması tipiktir.

2.2.5.2.2. Tekrarlayıcı uyku paralizi

Bu sendrom narkolepsisi olmayan izole REM parasomnileri şeklinde görülmektedir. Hipnagogik/hipnopompik hallüsinasyonlar ve uyku paralizi REM uykusundan uyanıklığa geçişinde saptanmaktadır. Mental olarak uyanıklığa rağmen, konuşamama, ekstremiteleri hareket ettiremememe, soluk almada zorlanma gibi hal izlenebilir. Bu süreç saniyeler, dakikalar sürebilir.

2.2.5.2.3. Kabus bozukluğu

Kabus bozukluğu tekrarlayıcı, disforik içerikli, ürkütücü, genellikle görsel, bazen işitsel olabilmektedir. Çocukların %50'sinde 3-5 yaş arasında görülür, yaş arttıkça görülme insidansı azalmaktadır (25). Anksiyete, posttravmatik stresle ilişkili olabilir.

2.2.5.3. Diğer parasomniler

Patlayan kafa sendromu ('exploding head syndrome'), uyku ile ilişkili hallüsinasyonlar, enürezis, medikal duruma bağlı parasomniler, izole varyant-uykuda konuşma diğer parasomniler içinde yer almaktadır.

2.2.6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

2.2.6.1. Huzursuz bacak sendromu (HBS) (Willis Ekbohm Hastalığı)

HBS uyanıklıkta, özellikle istirahatette ortaya çıkan, ekstremitelerde anormal duyum ve buna eşlik eden hareket etme isteği nedeniyle uykuya dalmanın gecikmesi veya gece içinde uyanmalarla uykunun sürdürülmesini zorlaştıran durumdur. En sık

görülen hareket hastalığı olmakla beraber, daha çok orta yaşlarda ortaya çıkar ve yaş ilerledikçe artar (26). Patofizyolojisinde sirkadiyen ritim bozukluğu, dopamin eksikliği ve demir eksikliği anemisinin rol aldığı bilinmektedir (27). Tanı genellikle klinik özelliklere göre konulur.

Periferik nöropatik ağrı, radikülopatiler, amiyotrofik lateral skleroz, miyelopatiler, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, poliomiyelit, Isaac sendromu, hiperekpleksi gibi nörolojik hastalıklar; demir veya folat eksikliği anemisi, diabetes mellitus, amiloidoz, üremi, periferik vasküler bozukluklar, romatoid artrit, hipotiroidizm gibi tıbbi bozukluklar semptomatik HBS'e neden olabilir.

2.2.6.2. Periodik bacak Hareketi (PBH)

PBH, özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan, periodik, tekrarlayıcı stereotipik hareketler ve buna bağlı uykuyu sürdürmede zorluk, sabah yorgun uyanma gibi yakınmalara neden olan durumdur. Frekansı çocuklarda >5/saat, erişkinlerde 15/saattir. Bu hastalarda anksiyete, ruhsal bozukluklar, dikkat eksikliğinin görülme olasılığı yüksektir. Ailesel özellik taşıyan HBS varlığı PBH için de risk faktörüdür. Diğer uyku hastalıkları ve tıbbi durumlarda da görülme olasılığı vardır.

2.2.6.3. Bruksizm (Diş gıcırdatma)

Uykuda dişlerin bir birlerine sürtülmesi veya artmış çene sıkma hareketinin görüldüğü durumdur. Erişkinlerde prevalansı %31 oranında bildirilmiştir (28). En önemli klinik özellikleri temporomandibular eklemden hassasiyet, dişlerde şekil bozukluğu, masseter kas atrofisi, uyandıktan sonra temporal baş ağrısının gelişmesidir. Oto-motor aktivite NREM 1 ve NREM 2 uyku evrelerinde görülür. Bruksizmlili hastaların %20-50 'de aile öyküsü pozitifdir (29).

2.2.6.4. Nokturnal bacak krampları

Aniden, uykudan uyandıracak şiddette, özellikle baldır kaslarında genellikle tek taraflı kontraksiyon ve ağrı ile prezente olan durumdur. Patofiziolojisi tam

bilinmemekle birlikte; kalsiyum metabolizması ve membran eksitabilitesinin gece artması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Tanı için polisomnografi gerekmez, klinik anamneze dayanılarak tanı konulmaktadır. Kramp fasikülasyonların oluşmasında; amiyotrofik lateral skleroz, diabetes mellitus, periferik vasküler hastalık, hipomagnezemi, hipokalemi gibi predispozan faktörler bilinmektedir. Ailesel geçiş izlenmemiştir.

Uyku ile ilgili diğer hareket bozuklukları infantlarda benign uyku miyoklonileri, propriospinal miyoklonus(intersegmental, aksial), medikal duruma bağlı hareket bozukluklarıdır.

2.3. Otonomik sinir sistemi

2.3.1. Otonomik sistem anatomisi

Otonomik sinir sistemi (OSS) temel olarak beyin, beyin sapı ve spinal bölgede bulunan parasempatik ve sempatik merkezlerden oluşmaktadır. Beyin ve spinal merkezler arasındaki bağlantılarla duyuşsal, visseral ve motor fonksiyonlar düzenlenmektedir (30).

Sempatik sinir sistemi spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermedio-lateral yerleşimli pregangliyonik nöronlarından başlar. Sempatik pregangliyonik nöronların çoğu spinal sinirin radiks anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliyona gelir ve burada postgangliyonik nöronla sinaps yapar. Paravertebral gangliyonlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliyondan çıkan postgangliyonik lifler ramus communicans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşır. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşmaktadır. Bazı pregangliyonik nöronlar ise paravertebral gangliyonda sinaps yapmadan splanknik sinirler aracılığıyla prevertebral (abdominal) gangliyonlara ulaşır. Postgangliyonik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek pelvik ve iliak

pleksusları aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar(31).

Parasempatik sinir sisteminin pregangliyonik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kraniyal sinirlerin nukleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik pregangliyonik nöron gövdeleri beş parasempatik nukleusu oluşturur: Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusu. Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer almaktadır (31). Vagusun dorsal nukleusundan başlayan pregangliyonik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yansı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar (32).

2.3.2. Otonomik sistem kontrolü

Santral otonomik ağ (SOA), temel yaşam ve adaptasyon için viseromotor, nöroendokrin, ağrı ve davranışsal tepkileri düzenleyici kontrol mekanizmalarını içermektedir. Bu alanlar; doğrudan hipotalamus, periaquaduktal gri madde, ponsta yer alan parabrakial bölge, nukleus traktus solitarius ve ventrolateral medullayı içeren santral otonomik ağ subkortikal bölgeler ile bağlantılıdır. SOA'nın fonksiyonu; otonomik ve respiratuvar motor nöronların tonik eksitasyonu, spinal pregangliyonik ünitlerin koordinasyonu, kardiyovasküler ve diğer otonomik cevapların refleks regülasyonu, hemostaz, emosyonel değişiklik ve stres yanıtının oluşmasıdır(33).

2.3.3. Otonomik sistem fizyolojisi

OSS'nin en önemli iki nörotransmitteri asetilkolin ve noradrenalin olmasına rağmen dopamin, gamma aminobütirikasit (GABA) ve serotonin gibi bazı diğer nörotransmitterlerde OSS yapısında yer alır. Kolinerjik reseptörler, muskarinik ve nikotinik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Muskarinik reseptörler, parasempatik postgangliyonik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir, M1 ve M2 olmak üzere ikiye ayrılır. M1 reseptörler otonom gangliyonlarda bulunurken, M2 reseptörler uç-organ efektör hücrelerinde bulunurlar. Nikotinik reseptörler ise

otonom gangliyonlar, sempatik ve parasempatik pregangliyonik nöronlarda, adrenal medullada, ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur. Nikotinik reseptörler kalpte kardiyak kontraksiyonu zayıflatır, kalp hızını azaltırlar, bronşiyal kaslar gibi bazı düz kaslarda konstriksiyona neden olurlar. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir, bezlerde sekresyonu arttıırırlar.

Sempatik sistemin uyarılması kalbin atım sayısını ve atım hacmini artırır, barsak motilitesini azaltır, safra kesesi ve bronşları gevşetir ve sindirim kanalı sfinkterlerinde kontraksiyona sebep olur.

2.3.4. Uyku ve uyanıklıkta otonomik değışiklikler

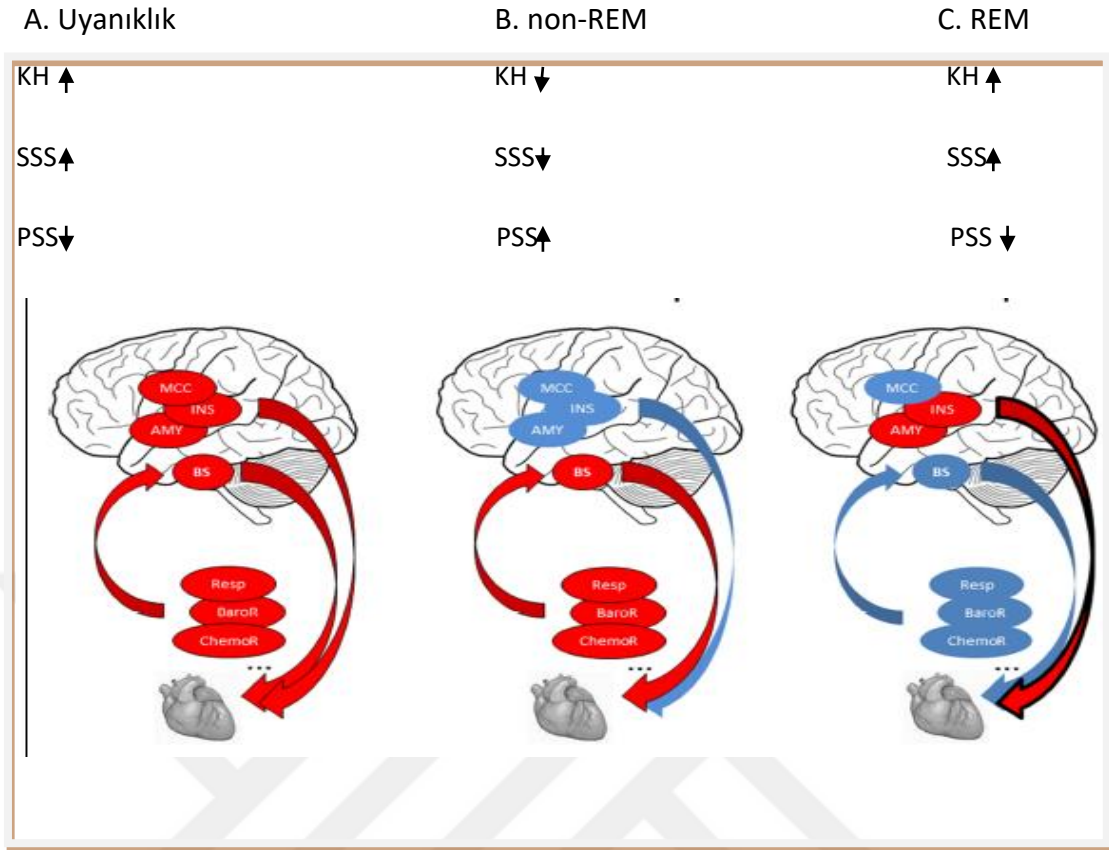
İnsanda OSS gün içerisinde belirgin değışiklikler gösterir. Uykudaki dinamik süreç otonomik sistemde hızlı dalgalanmalara neden olur. Uyanıklık, uyku geçişlerinde kalp hızı ve arteriyal kan basıncı değerlerinde %15 düşüş izlenmektedir (34).

NREM döneminde kalp hızının azalması, parasempatik aktivasyon ve sempatik inaktivasyon sonucu gelişmektedir. REM'de insula ve amigdalada artmış eksitabilite, sempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızında yükselmeye, parasempatik fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır.

REM uykusunun uyanıklıktan farkı; kas tonusu kaybı, nadir kas seğirmesi, hızlı göz hareketleri, solunumun ve kalp hızının düzensizliği gibi otonomik bulguların olmasıdır.

REM uyku dönemi sırasında serotonin ve norepinefrin salınması en düşük seviyededir, bu dönemde asetilkolin daha baskındır. NREM uyku döneminde ise tüm nöroregülatörler düşük düzeyde salınmaktadır (35).

Uyanıklıkta barorefleks, kemorefleks ve respiratuar refleks arkaları; midsingulat korteks, insula, amigdalanın dahilolduğu santral otonomik sistem, kardiyak aktivitenin artmasına, sempatik aktivasyonda artışa ve parasempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır (Resim 1).



Resim2.1. A.Uyanıklıkta kardiyak aktivite modulyasyonu: beyin sapı (BS) respiratuar (Resp), Barorefleksi (BaroR), kemorefleksi (ChemoR), insula (INS), amigdala (AMY), midsingulat korteks (MCC), kalp hızını(KH), sempatik sinir sistemi aktivitesini (SSS), parasempatik sinir sistemi aktivitesi (PSS). B. NREM uykusu C. REM uykusu(30).

2.3.5. Uyku hastalıkları ve mortalite.

Uyku süresi ve kalitesinin, sistemik morbidite hatta mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda 7 saatlik gece uykusunun erken ölüm riskini azalttığı saptanmıştır (36). Bunlarla ilişkili olarak uyku bozukluklarının; morbiditeye neden olabileceği söylenebilir (37). Özellikle uyku bozuklukları ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların ilişkisi sıktır. Örneğin, NREM yavaş uyku fazı, glikoz biyolojik hemostazı için önemlidir (38), yetersiz NREM uykusu insulin sensitivitesi düşüşüne ve glikoz intoleransına neden olur(39). Genel olarak kısa ve uzun uyku süresi olanlarda obezite ve diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, metabolik sendrom, inme, kolorektal kanser gibi hastalıkların görülme sıklığı yüksektir (40-42).

Özellikle kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri için de vardiyalı çalışma, uyku apnesi ve hipersomnolans gibi uyku bozuklukları sayılmaktadır (43). Bu bozukluklarda, uykunun kardiyovasküler fonksiyon için düzenleyici rolünün kaybolması morbidite ve mortalite gelişiminde etkili olmaktadır. Sonuç olarak bozulmuş uyku yapısı ve uyku bozuklukları kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir (43).

2.3.6. Kalp hızı değişkenliği ve kardiovasküler hastalıklar

Kalp hızı, fizyolojik olarak parasempatik ve sempatik sinir sistemi aktivasyonları ile dengededir. Bu sistemdeki dengesizlik ritim problemlerine neden olabilmektedir. Örneğin sempatik aktivitedeki artış, kardiyak elektrofizyolojide değişiklikler ve ventriküler aritmiler sonucu ani kardiyak ölüme neden olabilir.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin normal ritmini modüle eden, özellikle sempatik ve parasempatik sistemin etkisini gösteren, birçok fizyolojik faktörün güvenilir bir yansımasıdır. Kardiyak otonomik disfonksiyonun invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilebilmesi için önemlidir (44).

KHD nabız atımları arasındaki değişkenliği gösterir. İlk defa Hon Lee ve arkadaşları tarafından klinik önemi gösterilmiştir (45). Fizyolojik olarak KHD'nin, sempatik ve parasempatik sinir sisteminin kan basıncını korumak amacıyla oluşturduğu adaptif mekanizmalar neticesinde geliştiği düşünülmektedir (46). Azalmış kalp hızı değişkenliği kardiyovasküler hastalıklar ve miyokard enfarktüsü sonrası mortalite açısından risk belirleyici olarak değerlendirilmektedir (47). Örneğin miyokard enfarktüsü sonrası KHD parametrelerinden LF/HF oranı, sağlıklı insanlara göre NREM ve REM'de yüksek saptanmaktadır (48).

KHD analizi 2 farklı metotla incelenir: Zaman alanı ("time domain") ölçümleri ve frekans alanı ("frequency domain") ölçümleri (Tablo 2.10).

Zaman alanı ilişkili parametrelerin analizi ile sinüs düğümünden çıkan normal atımlar arasındaki mesafeler kalp hızı kaydının tümünde hesaplanır. Frekans alanı ölçümleri analizi ile kalp hızının farklı frekanslardaki periyodik dalgalanmaları ölçülür (49).

Zaman Alanı parametreleri

KHD'nin zaman alanı ilişkili parametrelerinin kullanımı, 24 saatlik elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu metot ile anlık kalp hızı ölçülebildiği gibi herhangi bir zaman dilimindeki normal QRS kompleksleri arasındaki kalp hızı da ölçülebilmektedir, normal aralıkları (NN) diye adlandırılır. Sonuç olarak KHD, kalp hızı ve NN aralığındaki anlık değişimleri yansıtır. Parametrelerin yaş, cins, respiratuvar ve genel sağlık durumu ile ilişkisi vardır (50). Zaman alanı ölçümlerinden değerli olanı SDNN (tüm kalp hızı nabız-nabız atımlarının standart deviasyonu) olarak bildirilmektedir (51). SDNN indeksi her 5 dakikalık segmente ait NN intervallerinin standart deviasyonunun ortalamasıdır. SDNN birçok çalışmada 24 saatlik periyotlarda hesaplanmıştır (51).

NN ve SDNN dışında farklı zaman alanı ölçümleri de bulunmaktadır:

RMSSD-24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının kareköküdür (52).

NN50: Tüm kayıt boyunca ardışık 50 milisaniyeden büyük fark olan NN aralıklarının sayısıdır. pNN50 ise NN50'nin tüm NN aralıklarına oranı olarak tanımlanmaktadır.

NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerden olan SDNN, SDSDindeksinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızına, solunuma bağlı oluşan kısa süreli etkilerin katkısı azdır (52). NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterirler. RMSSD daha üstün istatistiksel özellikleri olması açısından pNN50 ve NN50 parametrelerine tercih edilmelidir.

Frekans alanı ölçüleri

Frekans alanı ilişkili parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik uzun dönem kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinde incelenebilmektedir. Frekans ilişkili parametrelerinin analizi, KHD parametrelerinin değişik frekans aralıklarındaki 3 önemli bileşenden oluşmaktadır. Birincisi yüksek frekans (HF, 0,16 ile 0,40 Hz arasındaki spektral komponent), ikincisi düşük frekans (LF, 0,04 ile 0,15 Hz

arasındaki spektral komponent) ve üçüncüsü çok düşük frekans (VLF) bileşeni (<0,04 Hz spektral komponent)'dir.

Bu frekans ilişkili parametrelerden en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF dominant olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilir, LF ise hem sempatik hem de parasempatik sistemin kontrolü altındadır. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin bir göstergesidir (49).

Bu parametrelerle gösterilebilen kalp hızı değişkenliğindeki dalgalanma, yani kompensatuvar mekanizmadaki azalma, otonomik disfonksiyonu göstermektedir. Bu, pekçok sistemik ve nörolojik hastalıkta morbidite ve mortalite riskini anlamakta yardımcı olmaktadır (Tablo2.9). Örneğin azalan SDNN değeri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında sıkı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (53). İnme geçirmiş hastalarda da gece SDNN değerinin özellikle düşük olduğu saptanmıştır (54,55). Uykuda SDNN, RMSSD, PNN50 değerleri ve uyku etkinliğinde azalma ve AHI artması ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (56).

RMSDD değerinde de mortalite açısından, özellikle kardiyovasküler hastalığı, diyabetes mellitusve kronik böbrek hastalığı olanlarda anlamlı risk taşıdığı rapor edilmiştir (57).

Bu nedenlerle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun, KHD analizi ile erken dönemde belirlenmesi, sistemik ve nörolojik hastalıklarda hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir.

Tablo 2.9. Kalp hızı değişkenliği azalması ile ilişkili hastalıklar.

Miyokard infarktüsü
Ventriküler aritmi
Koroner arter hastalığı
Diyabetes mellitus
Diyabetes mellitusa bağlı polinöropati
Multipl skleroz
Obezite
Epilepsi
Depresyon
Panik atak bozukluğu
Kronik böbrek hastalığı
Guillain Barre sendromu
İnme

Tablo 2.10. Kalp hızı değişkenliği parametreleri

Parametre	Birim	Tanımlama
Zaman eksenli parametreleri		
R-R	Milisaniye	Ortalama ritim (R-R) aralığı
SDNN	Milisaniye	Normal-normal aralıkların standart sapması
RMSSD	Milisaniye	Normal-normal aralıkların ortalama karesel farklarının karekökü (parasempatik-vagal aktiviteyi yansıtır)
pNN50	%	Aralarındaki fark 50 milisaniyeden daha büyük normal-normal aralıkların hesaplanması
SDSD	Millisaniye	Birbirini takip eden normal sikluslar arasındaki ardışık farklılıkların standart sapması
NN50		24 saatlik EKG kaydı boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların sayısı
Frekans eksenli parametreleri		
VLF	Hz	0.0003-0.004 Hz aralığında güç bandı
LF	Hz	0.04-0.15 Hz aralığındaki bölge olup, hemsempatik, hem parasempatik aktiviteyi yansıtmakla beraber, genellikle sempatik aktivite göstergesidir
HF	Hz	0.15-0.4 Hz aralığındaki bölge olup, parasempatik aktivite göstergesidir
LF/HF		Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi gösterir

2.4. Uykudave uyku hastalıklarında kalp hızı değişkenliği

2.4.1. Kalp hızı değişkenliği ve uyku

KHD'nin 24 saatlik analizlerinde, RR aralıkları arasındaki mesafenin aritmetik ortalamasında noktürnal bir artış izlenmektedir (58). KHD'de geceleri gözlenen bu tipik yükseklik, uykuda vagal aktivitenin baskın, sempatik aktivitenin göreceli olarak az olduğu görüşünü desteklemektedir. Uykunun evrelerine göre bu farklılık göstermektedir. Fizyolojik olarak kalp hızının normal bireylerde NREM Evre 1,2,3' de azalması parasempatik, REM dönemindeki kalp hızı artışı ise sempatik aktivasyonla karakterizedir. Otonomik kontrol sadece uyku evresine göre değil, uyku evre geçişleri ile de ilişkilidir. N2-REM geçişindeki LF/HF değeri N2-N3 evre geçişlerine göre artmış bulunmaktadır (59, 60)

Yaşlılarda KHD gençlere göre azalmış olarak bulunmuştur, fakat cinsiyet açısından KHD parametrelerinde fark gösterilmemiştir (61). Son yıllarda yayınlanan

metaanalizde, kadınlarda kalp hızının yüksek olmasına rağmen rölatif olarak parasempatik aktivitenin baskın olduğu bildirilmiştir (62).

2.4.2. Uyku hastalıklarında kalp hızı değişkenliği

OUAS hastalarında yapılan çalışmalarda frekans parametrelerinde artış görülmüştür, apne indeksi ile KHD parametreleri (LF/HF oranı) ilişkili bulunmuştur (63). OUAS ciddiyeti arttıkça, HF ön planda olmak üzere LF ve HF bileşenlerinde artma eğilimi kaydedilmiştir. Bu da hastalığın ciddiyeti arttıkça sempatik sistemdeki aktivasyonun daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Kronik sempatik aktivasyonun, OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkisinde öneminin büyük olduğu düşünülmektedir (64).

İnsomni hastalarında yapılan çalışmalarda sempatovagal göstergesi olan LF/HF oranının artması, parasempatik aktivitenin uyku ve gece uyanıklığında azaldığı, aynı zamanda SDNN değerinin de anlamlı şekilde azaldığı izlenmiştir (65, 66). LF artışı kronik insomni hastalarında sempatik aktivasyonun artması nedeniyle koroner hastalıkların oluşmasında risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Fakat bu otonomik disfonksiyonların gündüz uyanıklıkta gelişmediği rapor edilmiştir (67).

PBH olan hastalarda yapılan çalışmaların birinde bacak hareketlerinin olduğu an sempatik aktivasyon görülse de parasempatik değişiklik izlenmemiştir (65). Uyku evrelerinin ayrı-ayrı analiz edildiği bir çalışmada, NREM’de KHD’nin periyodik bacak hareketlerinin görüldüğü an azaldığı saptanmıştır (68).

RDB olan hastalarda KHD parametrelerinden VLF değerlerinde azalma rapor edilmiştir. SDNN değerinde azalma, Parkinson hastalarında izlense de RDB’u olan Parkinson ve idiyopatik RDB hastalarında diğer KHD parametrelerinde uyku ve uyanıklıkta fark izlenmemiştir (66). Sempatik aktivasyonun progresif olarak azalması erken Parkinson hastalarında, postgangliyonik sempatik sinir sistem disfonksiyonu ile ilişkili olarak yorumlanmıştır (69). Kalp hızı değişkenliği ile saptanabilecek otonomik fonksiyonlardaki bozulma, sinükleopatilerdeki nörodejenerasyonun erken göstergesi olabilir.

Otonomik fonksiyonlarla ilişkili olarak katapleksili narkolepsisi olan köpeklerde yapılan çalışmalarda, kan basıncı ve kalp hızına bakıldığında anlamlı olmamakla birlikte kalp hızında katapleksi atağından 10 saniye önce %18 artış, 10 saniye sonra %10 azalma rapor edilmiştir (70). Tedavi almamış 10 narkolepsi hastasında da sempato-vagal dengenin(LF/HF oranı) uyku öncesi arttığı saptanmıştır. Bunun parasempatik aktivasyonun azalması, uyku-uyanıklık siklusunun bu grup hastalarda bozulması ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (71). Başka bir çalışmada da narkolepsi hastalarında ayrı-ayrı uyku evrelerinde, uyanıklığa nazaran kalp hızında artış tespit edilse de KHD parametrelerinde fark kaydedilmemiştir(72).

İdiyopatik hipersomni hastalarında ise uyanıklık döneminde LF değerlerinde azalma, uykunun tüm evrelerinde HF artışı rapor edilmiştir. Bu dahipersomni hastalarında parasempatik aktivasyonu yani vagal modulyasyonda artışı göstermektedir(73).

Bu çalışmada da uyku bozukluğu tanısı klinik ve PSG ile tespit edilen hastalarda, KHD ile gösterilebilecek otonomik sistem değişikliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Özellikle nöroloji uyku polikliniklerinde daha sıklıkla karşılaşılan uyku bozukluklarından RDB ve narkolepsi gibi durumlarda KHD'nin, her bir uyku evresinde ölçülmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır. Bu doğrultuda; otonomik disfonksiyon, olası kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski açısından hasta gruplarının belirlenebilmesi için fikir oluşturması amaçlanmıştır.

3. METOD

3.1. Çalışma için hasta seçimi

2010 Mayıs-2016 Mayıs tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı PSG laboratuvarında yatırılarak izlenmiş 200 hastanın dosya ve PSG raporları incelendi.

Epworth uyku ölçeğinde 10 un üzeri puanı olan, katapleksi öyküsü olan ve olmayan ICSD 3'e göre narkolepsi tip 1 ve tip 2 tanısı alan toplam 31 Narkolepsi hastası, ayrıca yine ICSD 3'e göre RDB kriterlerine uyan 14 RDB hastasının raporları tarandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayetlerine yönelik ilaç kullanıp kullanmaması, ek hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı,) vücut kitle indeksi, ek uyku hastalıkları, hastalığın süresi kaydedildi. Bilinen aritmisi, ileri kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği, akciğer hastalığı olanlar, >10 yıllık diyabetes mellitusu olan vepsikiyatrik hastalık tanısı olup tedavi altında olanlar, gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Merkezimizde video EEG monitorizasyonu yapılan 2 odada polisomnografik kayıtlar alınmaktadır. Her hasta 1-2 gün 32 kanallı video EEG-PSG sisteminde (Grass-Telefactor, XLTEK) monitorize edildi. Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG'de mentalis kas elektromiyogramı (submental EMG), bilateral gözelektrookulogramı (EOG) ve kalp hızı kaydı için EKG kayıtları alındı. Ayrıca bacak hareketleri yüzeyel kayıt elektrotları aracılığıyla bilateral anterior tibialis kası EMG'siyle, solunum fonksiyonları oksihemoglobin saturasyonu, nazal kanülve abdominal-göğüs kemerleri ile kaydedildi. Uyku evreleri skorlanırken kayıtların tümü 30 saniyelik epoklara bölünerek, 2007 AASM kriterleri kullanıldı. Ayrıca tüm gece uykusu ve gerekli görülürse gündüz uyanıklık-uyku video kayıtları alındı.

Narkolepsi hastalarının hepsinde, ÇULT yapıldı. Gündüz kayıtları, bir gecelik polisomnografik inceleme sonrası uyanmayı takiben 1,5-2 saat sonra başlatıldı. İki saat ara ile yirmişer dakikalık 5 kayıt alındı.

Hasta odalarının karanlık, sessiz ve uygun ısıda olmasına dikkat edildi. Işığın söndürülmesi ile başlanan kayıttan ilk uyku epoguna kadar olan süre uyku latansı, ilk uyku epizodundan REM uykusuna kadar olan süre ise REM latansı olarak kabul edildi. Uyku etkinliği, uyku latansı, REM latansı, evrelerin ayrı ayrı yüzdeleri, apne indeksi, PBH indeksi belirlendi. Narkolepsi hastalarında ÇULT'daki SOREM sayısı, uyku latansı parametreleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen narkolepsi hastaları kendi aralarında da katapleksisi olan (Narkolepsi Tip 1) ve katapleksisi olmayanlara (Narkolepsi Tip 2) ayrıldı. Ayrıca ÇULT kayıtları, SOREM(+) ve SOREM(-) ÇULT'lar olarak farklı gruplardaincelendi.

Toplam 31 narkolepsi, 14 RDB hastasının kaydı değerlendirildi. 1 RDB hastası aynı zamanda OSAS ve kalp yetmezliği olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 3 RDB ve 3 narkolepsi hastasının EKG kayıtlarının artefaklı olması nedeniyle, 2 narkolepsi hastasının EDP (electronic data processing) verilerinin analiz için yeterli olmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kontrol seçimi

Kontrol grubu için PSG raporu olan tüm hastalar tarandı. Bunların içinden parasomni, insomni, OSAS ön tanıları ile yatışı yapılan ancak öykü ve PSG kaydı ile herhangi uyku bozukluğu saptanmayan hastalar seçildi. Uyku düzenini etkileyecek ilaç kullanmayan ve tıbbi sorunu olmayan toplam 12 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.3. EKG veri analizi

Zaman ve frekans bağımlı otomatik analiz yöntemiyle tüm hastaların mevcut EKG kayıtlarından veriler elde edildi.

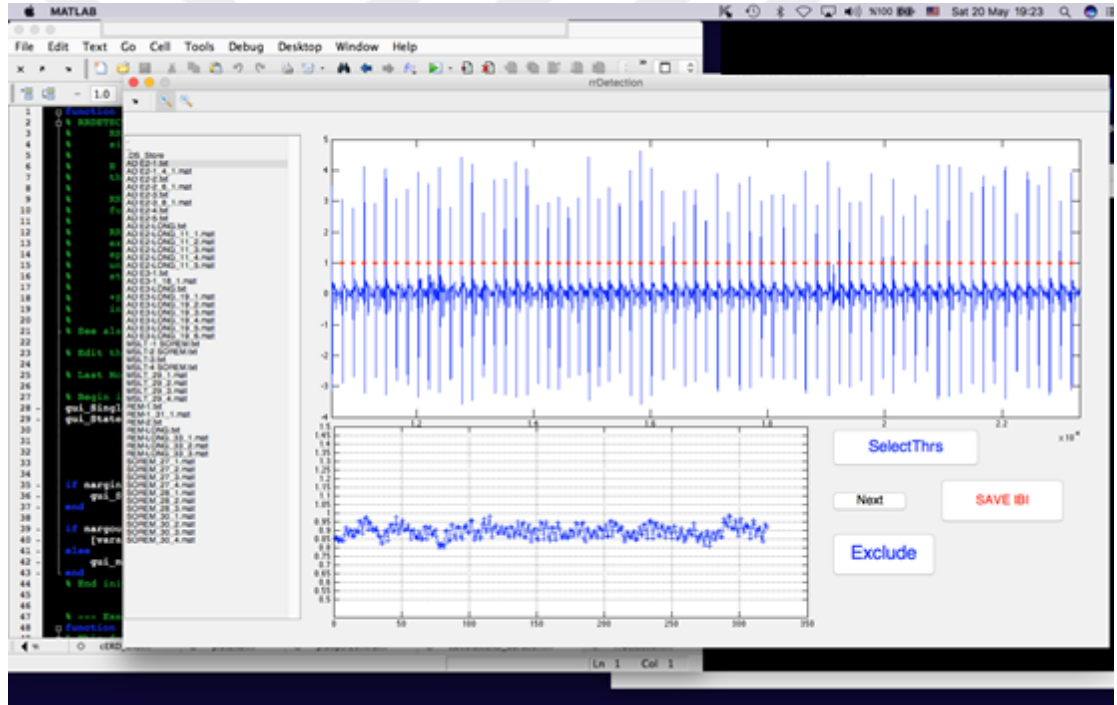
IBI (interbeatinterval) zaman serilerinin elde edilişi:

Ardışık QRS kompleksleri arasındaki zaman farkı IBI (interbeatinterval) ya da NN (Normal to Normal) aralığı olarak adlandırılmaktadır. IBI zaman serilerini elde etmek için; her hastada, her bir uyku dönemine ait, en az 5 dakikalık EKG kayıtları

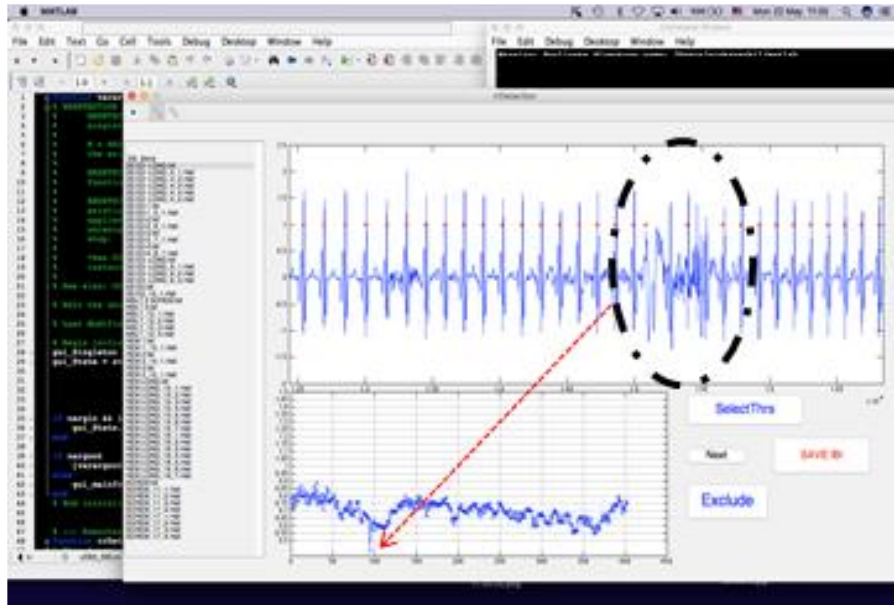
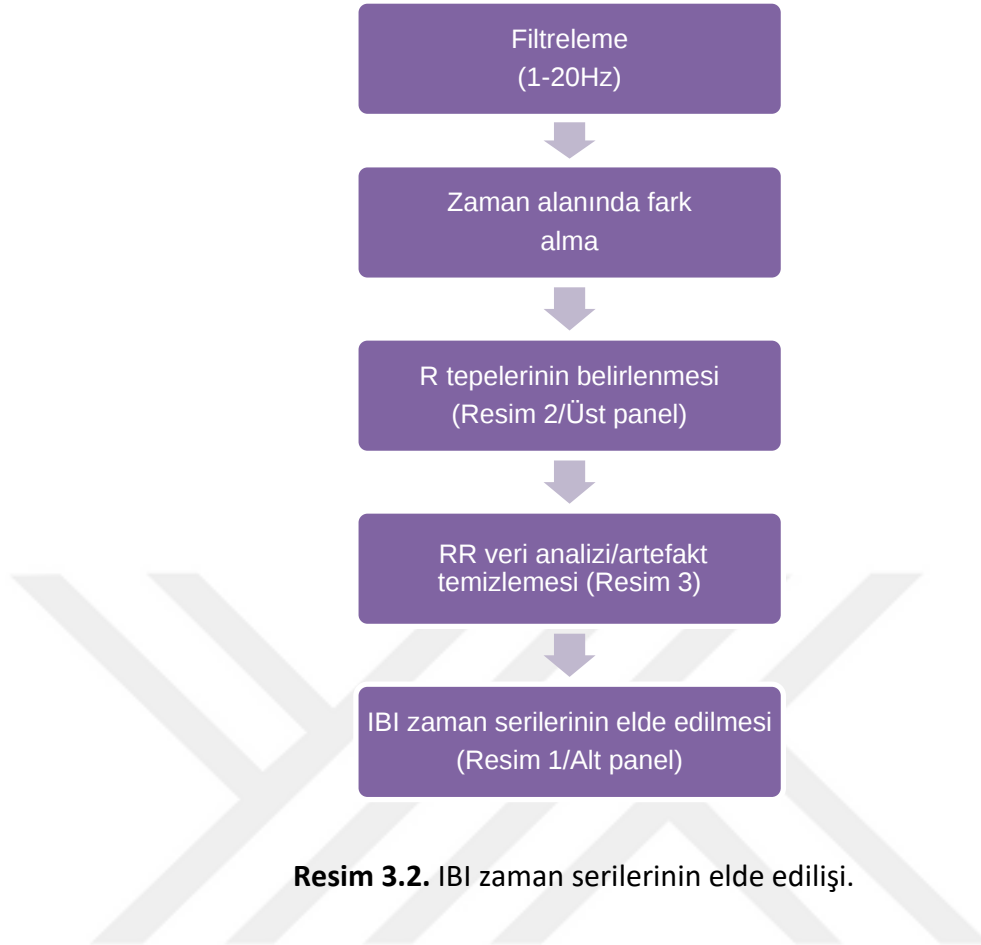
ele alındı. Daha uzun süreli kayıtlar ise 5 dakikalık parçalara bölünerek incelendi. Ek olarak narkolepsi hastalarının ÇULT kayıtlarının tamamının da EDP formatında kayıtları ele alındı.

EKG verileri 1-20Hz aralığında filtre edildi (2. Derece Butterworth band geçiren filtre), zaman alanında fark alındı, R tepeleri belirlendi (Resim 2, Resim 3). MATLAB ortamında hazırlanan grafik kullanıcı ara yüzü kullanılarak R tepeleri verilerinin artefaktları temizlendi (Resim 4).

KHD ölçütleri hesaplandı (74). Uzun süreli EKG kayıtları 5'er dakikalık parçalara bölündü, her bir parçaya ait KHD ölçütleri ayrı-ayrı hesaplandı, parçalar üzerinden ortalaması alındı.



Resim 3.1. MATLAB ortamında hazırlanan grafik kullanıcı arayüzü.



Resim 3.3. RR tepe verilerinde artefakt temizlemesi: EKG sinyalindeki artefaktlar sonucunda hatalı olarak belirlenen R tepeleri iptal edilerek IBI zaman serisinden çıkartıldı.

3.4. İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için verilerin ortanca, minimum ve maksimum değerleri verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, bağımsız ikiden çok grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi, bağımlı ikiden çok bağımlı grup karşılaştırılmasında Friedman Test istatistiği kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Toplam 57 hastanın (31 narkolepsi, 14 RDB, 12 kontrol) polisomnografik kayıtları incelendi. 1 RDB hastası aynı zamanda OSAS ve kalp yetmezliği olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 3 RDB ve 3 narkolepsi hastasının EKG kayıtlarının artefaklı olması nedeniyle, 2 narkolepsi hastasının verilerinin EDP formatında hata olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

19 katapleksili narkolepsi, 7 katapleksisi olmayan narkolepsi, 10 RDB hastasının ve 12 sağlıklı kontrolün kayıtları incelendi.

Narkolepsi hastalarında ortalama yaş 33 ± 12.27 (17-61) tür. 11'i kadın, 15'i erkekti. Ortalama Vücut kitle indeksi (VKİ) $25,8 \pm 3.74$, hastalık süresi ortalama 105 ± 120 ay idi. Kontrol grubunda ortalama yaş 33 ± 10.5 (26-46), kadın ve erkek sayısı 6 erkek ve 6 kadın olarak eşitti. Narkolepsi hastaları ve sağlıklı kontroller arasında demografik parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.005$).

RDB olan hastalarda ortalama yaş 63 ± 7.78 (45-73)tü. 4'ü kadın, 6'sı erkekti. Ortalama VKİ 28 ± 4.89 , ortalama hastalık süresi 45 ± 32 aydı. Kontrol grupla karşılaştırıldığında yaşta anlamlı fark saptandı ($p = 0.0001$). İstatistiksel olarak RDB hastaları kontrole nazaran yaşlıydı.

Narkolepsi hastalarının 4'ünde diyetle takip edilen hafif seyirli Diyabetes mellitus ve hiperlipidemi, 3'ünde hipertansiyon, RDB hastalarından 1'inde Parkinson hastalığı, 2'sinde hafif şiddetli, ilaç kullanmasını gerektirmeyen KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı) saptandı.

Kontrol grubu ile hasta grupları (RDB ve Narkolepsi) ayrı ayrı polisomnografi (Tablo 4.1) ve KHD analizlerinin sonuçları açısından karşılaştırıldı.

4.1. Polisomnografik bulgular

4.1.1. Narkolepsi-Kontrol Grubu Polisomnografik Bulgular

Narkolepsi hastalarında kontrol grubuna göre NREM Evre 3 süresi-oranı daha az olarak gözlendi ($p = 0.009$). Uyku etkinliği, uyku latansı, REM latansı; NREM Evre 1,

NREM Evre 2, REM oranları-süresi, apne indeksi ve PBH indeksi iki grup arasında benzerdi.

4.1.2. RDB-Kontrol Grubu Polisomnografik Bulgular

RDB ve kontrol grubunun polisomnografik bulguları karşılaştırıldığında apne indeksi ve uyku etkinliğinde anlamlı fark saptandı (apne indeksi $p=0.0001$, uyku etkinliği $p=0.001$). Apne indeksi kontrol gruba nazaran RDB olan hastalarda artmış, uyku etkinliği ise RDB hastalarında düşük saptandı. Uyku latansı, REM latansı, NREM Evre 1, NREM Evre 2, NREM Evre 3, REM % değerleri ve PBH-indeksinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.2. KHD analiz sonuçları

4.2.1 Narkolepsi hastaları ve kontrol grubu

Narkolepsi ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında NREM Evre 2'de LF değeri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak bulundu ($p=0.025$). LF/HF oranı yine hasta grupta evre 2'de artmıştır ($p=0.008$).

SDNN, RMSSD, NN50, PNN50, SDSD, VLF, HF parametrelerinde hiç bir evrede narkolepsisi olan hastalarla sağlıklılar karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

4.2.1.1. Katapleksili ve katapleksisi olmayan narkolepsi hastaları

Bu iki grup karşılaştırıldığında RMSSD; REM'de katapleksili narkoleptiklerde diğer grup narkoleptiklere göre anlamlı olarak düşük ($p=0.041$) saptandı. SDNN, NN50, PNN50, VLF, LF, LF/HF ve HF parametrelerinde hiç bir evrede anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

4.2.1.2. SOREM(–) ve SOREM(+) olan hastalar

Bu iki grupta ÇULT periyotları karşılaştırıldığında, SDNN değeri SOREM(-) kayıtlarda anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.018$). NN50, PNN50, VLF, LF, LF/HF ve HF parametrelerinde anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

4.2.2. RDB olan hastalar ve kontrol grubu

RDB ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında SDNN değerinde NREM Evre 1’de sağlıklılarda ($p=0.004$) ve REM ‘de hasta grubunda ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

NN50 için, NREM Evre 1’de hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşme belirlendi ($p=0.002$).

RMSSA, SDSD, LF, VLF PNN50, LF/HF parametrelerinde hiç bir evrede RDB olan hastalarla sağlıklılar karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

4.3. Multivaryant analiz

Kalp hızı değişkenlerine demografik ve PSG verilerinin etkisi incelendi. Özellikle yaşa göre regresyon modeli kurulduğu zaman hasta ve kontrol grup arasında fark olmadığı izlendi. Ayrı ayrı bu parametreler KHD değerlerini etkilese de, diğerlerinden bağımsız, anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptandı.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubun polisomnografik kayıtlarının incelenmesi.

PSG bulguları	RDB (n=10)	Narkolepsi (n=26)	Kontrol (n=12)
Uyku etkinliği (ortalama% $\pm$ SD)	% 66,5 $\pm$ 15	% 83 $\pm$ 14	% 85 $\pm$ 9
Uyku latansı (ortalama dakika $\pm$ SD)	22.5 $\pm$ 82.3	6.5 $\pm$ 10.2	19.5 $\pm$ 11.6
REM latansı (ortalama dakika $\pm$ SD)	115.5 $\pm$ 85.7	46 $\pm$ 37	108 $\pm$ 52.8
PBH indeksi (ortalama sayı/saat $\pm$ SD)	1.8 $\pm$ 19	4.35 $\pm$ 10.69	1 $\pm$ 4
Apne indeksi (ortalama sayı/saat $\pm$ SD)	10 $\pm$ 5	2.8 $\pm$ 4.02	2 $\pm$ 1
Evre 1 (ortalama% $\pm$ SD)	% 14,5 $\pm$ 8	% 9,5 $\pm$ 6	% 6 $\pm$ 4
Evre 2 (ortalama% $\pm$ SD)	% 58,5 $\pm$ 16	%59,5 $\pm$ 17	% 54 $\pm$ 56
Evre 3 (ortalama% $\pm$ SD)	%0.07 $\pm$ 0.11	% 14 $\pm$ 16,4	% 20,5 $\pm$ 22,5
REM (ortalama% $\pm$ SD)	% 17,5 $\pm$ 18	% 17,5 $\pm$ 7	% 18,5 $\pm$ 3,8
ÇULT’ta uyku latansı (ortalama dakika $\pm$ SD)		5 $\pm$ 2	

Tablo 4.2. Narkolepsi ve kontrol grup karşılaştırılması

KHD	EVRELER	Narkolepsi (Ort ±SD)	Kontrol (Ort ±SD)	P değeri
SDNN	EVRE 1	0.066 ± 0,03	0.041 ± 0,03	0.546
	EVRE 2	0.066 ± 0,023	0.0455 ± 0,02	0.133
	EVRE 3	0.462 ± 0,024	0.043 ± 0,01	0.451
	REM	0.0622 ± 0,03	0.066 ± 0,04	0.297
RMSSD	EVRE 1	0.910 ± 0,18	0.840 ± 0,01	0.403
	EVRE 2	0.938 ± 0,04	0.905 ± 0,01	0.203
	EVRE 3	0.938 ± 0,05	0.855 ± 0,04	0.344
	REM	0.909 ± 0,03	0.846 ± 0,03	0.359
NN50	EVRE 1	45 ± 31,1	77.5 ± 62	0.259
	EVRE 2	11 ± 50	60 ± 30	0.250
	EVRE 3	110 ± 23	75.5 ± 20	0.281
	REM	93.5 ± 34	70 ± 30	0.466
PNN50	EVRE 1	0.26 ± 0,22	0.241 ± 0,21	0.841
	EVRE 2	0.406 ± 0,18	0.2 ± 0,3	0.253
	EVRE 3	0.386 ± 0,24	0.249 ± 0,3	0.281
	REM	0.287 ± 0,21	0.236 ± 0,15	0.393
SDSD	EVRE 1	0.04 ± 0,03	0.042 ± 0,035	0.508
	EVRE 2	0.05 ± 0,02	0.042 ± 0,024	0.160
	EVRE 3	0.0506 ± 0,01	0.0435 ± 0,02	0.267
	REM	0.050 ± 0,01	0.052 ± 0,05	0.525
LF	EVRE 1	0.074 ± 0,015	0.066 ± 0,029	0.931
	EVRE 2	0.0858 ± 0,019	0.066 ± 0,015	0.025
	EVRE 3	0.0710 ± 0,03	0.078 ± 0,03	0,575
	REM	0.0609 ± 0,02	0.078 ± 0,03	0.076
HF	EVRE 1	0.195 ± 0,06	0.18 2± 0,09	0.931
	EVRE 2	0.180 ± 0,07	0.173 ± 0,08	0.962
	EVRE 3	0.183 ± 0,07	0.197 ± 0,1	0.666
	REM	0.174 ± 0,08	0.187 ± 0,07	0.057
LF/HF	EVRE 1	0.365 ± 0,08	0.330 ± 0,18	0.886
	EVRE 2	0.475 ± 0,1	0.345 ± 0,11	0.008
	EVRE 3	0.342 ± 0,09	0.353 ± 0,16	1
	REM	0.339 ± 0,12	0.285 ± 0,22	0.938
vLF	EVRE 1	0.0217 ± 0,02	0.199 ± 0,09	0.709
	EVRE 2	0.021 ± 0,01	0.018 ± 0,08	0.432
	EVRE 3	0.0148 ± 0,03	0.015 ± 0,09	0.344
	REM	0.019 ± 0,01	0.0169 ± 0,07	0.207

Tablo 4.3. Katapleksili ve katapleksisi olmayan hastaların karşılaştırılması

KHD	EVRELER	Tip 1 (Ort $\pm$ SD)	Tip 2 (Ort $\pm$ SD)	P değeri
SDNN	EVRE 1	0.607 $\pm$ 0,05	0.068 $\pm$ 0,02	1.000
	EVRE 2	0.069 $\pm$ 0,03	0.063 $\pm$ 0,3	0.458
	EVRE 3	0.059 $\pm$ 0,04	0.045 $\pm$ 0,1	0.929
	REM	0.065 $\pm$ 0,05	0.058 $\pm$ 0,5	0.395
RMSSD	EVRE 1	0.800 $\pm$ 0,24	1.05 $\pm$ 0,11	0.142
	EVRE 2	0.855 $\pm$ 0,2	0.971 $\pm$ 0,2	0.064
	EVRE 3	0.855 $\pm$ 0,21	0.955 $\pm$ 0,25	0.220
	REM	0.814 $\pm$ 0,24	0.924 $\pm$ 0,3	0.041
NN50	EVRE 1	49 $\pm$ 31	37 $\pm$ 32	0.573
	EVRE 2	123 $\pm$ 35	112 $\pm$ 35	0.657
	EVRE 3	125 $\pm$ 26	103 $\pm$ 33	0.389
	REM	94 $\pm$ 32	85 $\pm$ 31	0.778
PNN50	EVRE 1	0.222 $\pm$ 0,22	0.341 $\pm$ 0,23	0.662
	EVRE 2	0.408 $\pm$ 0,14	0,403 $\pm$ 0,14	0.883
	EVRE 3	0.424 $\pm$ 0,15	0.374 $\pm$ 0,16	0.701
	REM	0.283 $\pm$ 0,2	0.319 $\pm$ 0,17	0.821
SDSD	evre 1	0.043 $\pm$ 0,43	0.048 $\pm$ 0,32	0.491
	EVRE 1	0.057 $\pm$ 0,02	0.058 $\pm$ 0,36	0.929
	EVRE 2	0.056 $\pm$ 0,04	0.049 $\pm$ 0,34	0.574
	REM	0.052 $\pm$ 0,3	0.047 $\pm$ 0,36	0.910
LF	EVRE 1	0.078 $\pm$ 0,01	0.069 $\pm$ 0,01	0.491
	EVRE 2	0.099 $\pm$ 0,01	0.08 $\pm$ 0,06	0.297
	EVRE 3	0.0741 $\pm$ 0,01	0.069 $\pm$ 0,03	0.357
	REM	0.055 $\pm$ 0,03	0.061 $\pm$ 0,05	0.254
HF	EVRE 1	0.180 $\pm$ 0,068	0.208 $\pm$ 0,067	0.852
	EVRE 2	0.172 $\pm$ 0,02	0.181 $\pm$ 0,03	0.125
	EVRE 3	0.184 $\pm$ 0,05	0.183 $\pm$ 0,08	0.745
	REM	0.175 $\pm$ 0,02	0.174 $\pm$ 0,06	0.735
LF/HF	EVRE 1	0.411 $\pm$ 0,05	0.365 $\pm$ 0,02	0.852
	EVRE 2	0.545 $\pm$ 0,08	0.455 $\pm$ 0,09	0.074
	EVRE 3	0.406 $\pm$ 0,07	0.350 $\pm$ 0,06	0.495
	REM	0.415 $\pm$ 0,05	0.314 $\pm$ 0,02	0.364
vLF	EVRE 1	0.041 $\pm$ 0,06	0.029 $\pm$ 0,01	0.059
	EVRE 2	0.099 $\pm$ 0,06	0.08 $\pm$ 0,07	0.495
	EVRE 3	0.013 $\pm$ 0,07	0.02 $\pm$ 0,03	0.297
	REM	0.019 $\pm$ 0,05	0.018 $\pm$ 0,05	0.866

Tablo 4.4. SOREM(+) ve SOREM(-) karşılaştırması

SOREM(+)ve SOREM(-) kıyaslaması (Ort alama $\pm$ SD)			
KHD	ÇULT 'de SOREM(-)	ÇULT 'de SOREM (+)	p değeri
SDNN	0.055 $\pm$ 0,02	0.063 $\pm$ 0,03	0.018
RMSSD	0.865 $\pm$ 0,016	0.920 $\pm$ 0,14	0.279
SDSD	0.0493 $\pm$ 0,14	0.0523 $\pm$ 0,19	0.135
PNN50	0.279 $\pm$ 0,02	0.342 $\pm$ 0,03	0.108
NN50	96 $\pm$ 56	112 $\pm$ 53	0.167
LF	0.069 $\pm$ 0,02	0.0659 $\pm$ 0,02	0.211
HF	0.183 $\pm$ 0,03	0.186 $\pm$ 0,01	0.225
VLF	0.0145 $\pm$ 0,005	0.016 $\pm$ 0,04	0.837
LF/HF	0.389 $\pm$ 0,01	0.356 $\pm$ 0,02	0.204

Tablo 4.5. RDB ve kontrol grup hastaları ile KHD parametrelerinin evrelere göre değerlendirilmesi

KHD	EVRELER	RDB (Orta±SD)	Kontrol (Orta ±SD)	P değeri
SDNN	EVRE 1	0,04 ± 0,02	0,02 ± 0,03	0,004
	EVRE 2	0,043 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,382
	EVRE 3	0,304 ± 0,013	0,04 ± 0,03	0,981
	REM	0,03 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,014
RMSSD	EVRE 1	0,87 ± 0,2	0,84 ± 0,01	0,604
	EVRE 2	0,93 ± 0,16	0,90 ± 0,1	0,821
	EVRE 3	1,02 ± 0,13	0,85 ± 0,14	0,711
	REM	0,856 ± 0,16	0,846 ± 0,11	0,381
NN50	EVRE 1	13 ± 21	28 ± 62	0,022
	EVRE 2	48 ± 69	60 ± 76	0,283
	EVRE 3	28 ± 60	75 ± 70	0,592
	REM	16 ± 31	70 ± 71	0,069
PNN50	EVRE 1	0,06 ± 0,12	0,24 ± 0,21	0,79
	EVRE 2	0,21 ± 0,20	0,2 ± 0,24	0,314
	EVRE 3	0,13 ± 0,17	0,24 ± 0,21	0,536
	REM	0,0726 ± 0,11	0,23 ± 0,22	:0,123
SDSD	evre 1	0,02 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,278
	EVRE 1	0,03 ± 0,05	0,04 ± 0,02	0,456
	EVRE 2	0,03 ± 0,019	0,04 ± 0,02	0,592
	REM	0,0287 ± 0,04	0,05 ± 0,03	0,381
LF	EVRE 1	0,06 ± 0,1	0,06 ± 0,06	0,1
	EVRE 2	0,06 ± 0,015	0,06 ± 0,07	0,974
	EVRE 3	0,073 ± 0,016	0,07 ± 0,02	0,773
	REM	0,0706 ± 0,01	0,06 ± 0,06	0,539
HF	EVRE 1	0,27 ± 0,7	0,18 ± 0,1	0,113
	EVRE 2	0,17 ± 0,08	0,17 ± 0,1	0,872
	EVRE 3	0,22 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,902
	REM	0,194 ± 0,06	0,18 ± 0,09	0,381
LF/HF	EVRE 1	0,07 ± 0,08	0,01 ± 0,1 8	0,356
	EVRE 2	0,023 ± 0,1	0,018 ± 0,11	0,821
	EVRE 3	0,01 ± 0,09	0,01 ± 0,16	0,902
	REM	0,059 ± 0,12	0,017 ± 0,1	0,821
vLF	EVRE 1	0,017 ± 0,1	0,01 ± 0,01	0,604
	EVRE 2	0,024 ± 0,01	0,018 ± 0,01	0,495
	EVRE 3	0,020 ± 0,01	0,015 ± 0,01	0,773
	REM	0,055 ± 0,006	0,01 ± 0,006	0,228

5. TARTIŞMA

Uyku bozukluğu olanların, özellikle en sık rastlanılan uyku bozukluklarından uyku apnesi veya insomnisi olan hastaların kalp hastalıkları ve otonomik disfonksiyon açısından KHD bulguları sıklıkla incelenmiştir (67,68,69,70). Bu çalışmada ilk kez genel nöroloji polikliniklerinde sıkça karşılaşılabilecek uyku bozukluklarında, RDB ve narkolepsi hastalarında otonomik disfonksiyonunun olup olmadığı ayrıntılı olarak, farklı uyku evrelerinde araştırılmıştır. Ayrıca narkolepsi hastalarında gündüz uyku ataklarındaki değişiklikler incelenmiştir.

5.1. Narkolepsi Hastaları

Çalışmamızda narkoleptiklerde, sağlıklılara göre özellikle NREM Evre 2’de, LF ve LF/HF oranını anlamlı bir şekilde artmış bulunmuştur ($p=0.025$, $p=0.008$). Bu bulgu; Evre 2’de hasta grupta sempatovagal dengenin bozulduğunu göstermektedir.

Daha önce yapılmış iki çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde narkoleptiklerde sempatovagal dengenin arttığı (71,75), ancak bunun uyanıklıkta olduğu belirtilmiştir. Van- Der Maiden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da narkolepsi hastalarında kalp hızında artış izlense de uyku sürecinde KHD parametrelerinde değişiklik rapor edilmemiştir (72). Der Maiden ve arkadaşlarının bu çalışmasında 12 katapleksili ve hipokretin eksikliği olan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve bir gecelik polisomnografik kayıtlar incelenmiştir. Uyku kayıtları bizim çalışmamızda olduğu gibi ayrıntılı olarak, parça parça evrelerde değerlendirilmediğinden kısa süreyle ortaya çıkan, morbidite için etkili olabilecek KHD’deki oynamalar gözardı edilmiştir (69).

Diğer bir çalışmada ise 9 hipokretin eksikliği olan narkolepsi hastası 9 kontrol gruba uyanıklıktaki değerleri ile karşılaştırılmıştır (76). Yine bir başka çalışmada da uykudaki değişiklikler irdelenmemiş, eğik masa testinde 10 hipokretin eksikliği olan hasta 18 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Narkoleptiklerde sağlıklılara göre uyanıklıkta LF/HF oranında azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaların bulgularına ek olarak, narkoleptiklerde uyku sırasında da benzer KHD anormalliklerinin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (76, 77).

Özellikle SDNN ve RMSSD değerlerinde azalmanın da kardiovasküler hastalıklar açısından risk taşıdığı bilinmektedir (56). Çalışmamızda katapleksili ve katapleksisi olmayan narkolepsi hastaları karşılaştırıldığında; REM döneminde RMSSD parametresinde katapleksili narkoleptiklerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p=0.041$). Bu otonomik disfonksiyonun katapleksisi olanlardadaha sık olduğunu ve özellikle REM döneminde belirgin olduğunu göstermektedir. Literatürde farklı tipte narkoleptiklerin karşılaştırıldığı çalışma henüz bulunmamaktadır. Sonuçta bu bulgular katapleksisi olan narkolepsi hastalarında REM uykusunun kardiyovasküler hastalıklar, morbidite ve mortalite açısından riskli olabileceğini düşündürmektedir. Bunu ispatlamak için daha çok sayıda prospektif olarak takip edilen hastaların olduğu, çalışmamıza benzer ayrıntılı KHD parametrelerin ve PSG kayıtlarının alındığı araştırmaların planlanması gerekmektedir. Eğer gerçekten REM dönemindeki bu otonomik disfonksiyon katapleksili narkoleptiklere özelse ve morbidite ve mortalite ile ilişkiliyse, bu hastaların takibinde REM baskılayıcı ilaçların (venlafaksin gibi katapleksi tedavisinde kullanılanlar) etkin kullanımı gündeme gelebilir.

Çalışmamızda literatüre katkı olacak şekilde narkolepsi hastalarında ilk kez SOREM(-) ÇULT periyotlarında, SOREM(+) periyotlara göre SDNN değerinin düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0.018$). Daha önce narkoleptik hastalarda gündüz uyku periyotlarındaki KHD incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda gündüz uykusunda REM periyoduna erken (<15dk) giren narkoleptiklerde, otonomik disfonksiyon riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç ileride prospektif çalışmalarda hasta sayısı artırılarak teyit edilebilir ve narkolepsi hastalarında morbiditenin ve mortalitenin azaltılması için gündüz uyku periyotlarının teşvik edilmesi-sağlanması gerekliliği vurgulanabilir.

5.2. RDB Hastaları

Çalışmamızda RDB olan hastalarda, NN50 değeri NREM Evre 1'de, SDNN değeri REM'de kontrollere göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p=0.022$; $p=0.014$). Ancak bunlardan farklı olarak SDNN değeri NREM Evre 1'de sağlıklı

kontrollerde azalmış olarak izlenmiştir ($p=0.004$). Bu bulgular ağırlıklı olarak RDB olan hastalarda otonomik disfonksiyonu düşündürmekle birlikte, sağlıklılarda hasta gruba göre anormal saptanan NREM Evre 1'deki SDNN değerleri çelişki oluşturmaktadır. Bunu ortadan kaldırmak için daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarda tekrar test edilebilir. Öte yandan beklenildiği üzere NREM Evre 1'e ait PSG-EKG verilerinin diğer evrelere göre çok kısa olması (en uzun NREM Evre 1 periyodu 6 dakikaydı, sıklıkla 2-4 dakika arasında değişiyordu), bu bulguların daha dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğini, hatta daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarda kullanılması gerekliliğini akla getirmektedir. Bu nedenle RDB olan hastalarda sadece REM döneminde gözlenen SDNN düşüklüğü, REM'de otonomik disfonksiyonu düşündürmektedir.

Daha önce yapılmış çalışmaların birinde de NREM ve REM'de 10 RDB hastası kontrol grupla karşılaştırıldığında, kontrol grupta NREM-REM geçişlerinde HF, R-R parametrelerinde azalma, LF/HF parametresinde artış izlenmiştir. RDB hastalarında özellikle REM ilişkili kardiyak ve respiratuvar cevabın izlenmediği bildirilmiştir(78). Bizim çalışmamızda dabenzer şekilde SDNN değerlerinde REM'deki düşüş, bu uyku döneminde otonomik disfonksiyonun olduğunu göstermektedir.

Başka bir çalışmada da 11 RDB olan hastada KHD parametrelerinden VLF değerlerinde, gündüz uyanıklıkta azalma rapor edilmiştir (66). SDNN değerinde uyanıklıkta azalma Parkinson hastalarında izlense de, RDB +Parkinson ve idiopatik RDB hastalarında bildirilmemiştir (69). Bu çalışmada REM ve NREM uykuda KHD parametrelerine ait veri bulunmamaktadır.

RDB hastalarının %40-65'inde nörodejeneratif hastalıklar, özellikle Parkinson ve Levy cisimcikli demans gelişme ihtimali vardır(79). Postuma ve ark. tüm otonomik disfonksiyonların (kabızlık, üriner semptom ve erektil disfonksiyon) kontrol grubuna göre idiopatik RDB hastalarında daha çok izlendiğini göstermişlerdir (79). KHD parametreleri ile erken gösterilme ihtimali olan otonomik disfonksiyon, RDB olan hastalarda, olası nörodejeneratif sürecin başlangıcı ve şiddeti hakkında fikir verebilecek prospektif çalışmalarda araştırılabilir. Uyanıklığın yanı sıra bizim

çalışmamızda olduğu gibi KHD parametrelerine, uykunun evrelerinde ayrı ayrı bakılabilir.

5.3. Çalışma Protokolünün, Yöntemin Farklılığı, Üstünlüğü

Bu çalışma retrospektif olarak düzenlenmiştir. İleride yapılacak, daha çok hasta sayısının sağlandığı ve hastaların morbidite (sinükleopati gelişimi gibi) ve mortalitelerinin (kardiyak ve serebrovasküler hastalıklara bağlı mortaliteler gibi) de takip edildiği prospektif çalışmalar daha doğrudan sonuçlar verecektir. Gelecekteki böyle bir araştırma planı için çok değerli bulgulara, çalışmamız sayesinde ulaşılmış bulunmaktayız: Narkolepsi ve RDB olan hastalarda uykuda otonomik disfonksiyon olmaktadır. Tüm narkoleptiklerde NREM 2’de, özellikle katapleksisi olanlarda REM’de KHD’nin azaldığı görülmüştür. Öte yandan eğer narkoleptik hastalar gündüz uykusunda-şekerlemesinde kolayca REM’e giriyorsa (SOREM(+)), bu hastalarda KHD’de anormalliklerin REM’e girmeyenlere göre daha az belirgin olduğu saptanmıştır. RDB olan hastalarda ise literatürde bu konu ile yapılmış nadir çalışmaları destekleyecek şekilde REM’de KHD’nin azaldığı gösterilmiştir. Bütün bu bulgularımızın, yukarıda tartıştığımız gibi hasta takip-tedavi planındaki değeri; prospektif, uzun süre izlemli, hasta sayısının artırıldığı çalışmalar ile ortaya konulabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda narkolepsi ve RDB olan hastalarda ayrı-ayrı uyku evrelerinde otonomik disfonksiyonu, dolayısı ile olası morbidite-mortalite riskini değerlendirmek için KHD parametreleri incelenmiştir. Tüm narkoleptiklerde NREM 2’de, özellikle katapleksisi olanlarda REM’de, RDB olan hastalarda REM’de KHD’nde azalma görülmüştür. İleride yapılacak, daha çok hasta sayısının sağlandığı ve hastaların morbidite (sinükleopati gelişimi gibi) ve mortalitelerinin (kardiyak ve serebrovasküler hastalıklara bağlı mortaliteler gibi) de takip edildiği prospektif çalışmalar daha doğrudan sonuçlar verecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Gottesmann C. The golden age of rapid eye movement sleep discoveries. 1. Lucretius--1964. Progress in neurobiology. 2001;65(3):211-87.
2. Meir H. Kryger TR, William Dement. Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th Edition (Principles & Practice of Sleep Medicine). 4 ed: Saunders; 2005.
3. Broughton R, Healey T, Maru J, Green D, Pagurek B. A phase locked loop device for automatic detection of sleep spindles and stage 2. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1978;44(5):677-80.
4. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. Respiratory care clinics of North America. 2005;11(4):567-86.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.
6. Panossian LA, Avidan AY. Review of sleep disorders. The Medical clinics of North America. 2009;93(2):407-25, ix.
7. Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO, Pejovic S, Karataraki M, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. Sleep. 2010;33(4):459-65.
8. Scammell TE. Narcolepsy. The New England journal of medicine. 2015;373(27):2654-62.
9. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
10. Thorpy MJ. Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. CNS drugs. 2006;20(1):43-50.
11. Poryazova R, Siccoli M, Werth E, Bassetti CL. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine. Neurology. 2005;65(6):967-8.
12. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep medicine reviews. 2005;9(4):269-310.
13. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. American journal of human genetics. 2001;68(3):686-99.
14. Chabas D, Taheri S, Renier C, Mignot E. The genetics of narcolepsy. Annual review of genomics and human genetics. 2003;4:459-83.
15. Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Clinical course of H1N1-vaccine-related narcolepsy. Sleep medicine. 2016;19:17-22.
16. Akerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. Occupational medicine (Oxford, England). 2003;53(2):89-94.

17. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9(4):753-75.
18. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*. 2013;12(3):285-94.
19. Auger RR. Sleep-related eating disorders. *Psychiatry (Edgmont (Pa : Township))*. 2006;3(11):64-70.
20. Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard JL, Arnulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep medicine*. 2012;13(8):1094-101.
21. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one*. 2014;9(2):e89741.
22. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):405-19.
23. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal of sleep research*. 2013;22(5):482-95.
24. Zhang B, Hao Y, Jia F, Tang Y, Li X, Liu W, et al. Sertraline and rapid eye movement sleep without atonia: an 8-week, open-label study of depressed patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013;47:85-92.
25. Katz M, Shapiro CM. ABC of sleep disorder. Dreams and medical illness. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993;306(6883):993-5.
26. Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003;348(21):2103-9.
27. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(10):1445-52.
28. Mesko ME, Hutton B, Skupien JA, Sarkis-Onofre R, Moher D, Pereira-Cenci T. Therapies for bruxism: a systematic review and network meta-analysis (protocol). *Systematic reviews*. 2017;6(1):4.
29. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. *Journal of sleep research*. 1998;7(1):61-7.
30. Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:402.

31. SR S. Clinical Neuroanatomy: Lippincott Williams; 2000.
32. KW L. Neurology and Neurosurgery Illustrated 2000.
33. E BE. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc; 68:1993.
34. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM, Crowley KE, Kim Y, Trinder J. Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2005;98(2):468-76.
35. McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. Progress in neurobiology. 1992;39(4):337-88.
36. Shen X, Wu Y, Zhang D. Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. Scientific reports. 2016;6:21480.
37. Wallander MA, Johansson S, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Jones R. Morbidity associated with sleep disorders in primary care: a longitudinal cohort study. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2007;9(5):338-45.
38. Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. Progress in cardiovascular diseases. 2009;51(5):381-91.
39. Rod NH, Vahtera J, Westerlund H, Kivimaki M, Zins M, Goldberg M, et al. Sleep disturbances and cause-specific mortality: Results from the GAZEL cohort study. American journal of epidemiology. 2011;173(3):300-9.
40. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. European heart journal. 2011;32(12):1484-92.
41. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2012;35(10):1012-8.
42. Lu Y, Tian N, Yin J, Shi Y, Huang Z. Association between sleep duration and cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. PloS one. 2013;8(9):e74723.
43. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. Current problems in cardiology. 2005;30(12):625-62.
44. Huikuri HV. Heart rate variability in coronary artery disease. Journal of internal medicine. 1995;237(4):349-57.
45. Hon EH, Lee ST. ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. American journal of obstetrics and gynecology. 1963;87:814-26.

46. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;249(4 Pt 2):H867-75.
47. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 1987;59(4):256-62.
48. Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91(7):1918-22.
49. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American heart journal.* 1994;127(5):1376-81.
50. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, NY).* 1981;213(4504):220-2.
51. JP S. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications.: *Comput Cardiol.* 419-22 p.
52. Kleiger RE BJ, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *The American journal of cardiology.* 1991:626-30.
53. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2013;15(5):742-9.
54. Binici Z, Mouridsen MR, Kober L, Sajadieh A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke.* 2011;42(11):3196-201.
55. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topcuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke.* 1999;30(7):1307-11.
56. Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, Kanzaki A, Kakutani-Hatayama M, Okazaki H, et al. Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HSCAA study. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):409-14.
57. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C, He J, Kallem RR, Soliman EZ, et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. *American journal of nephrology.* 2013;38(6):517-28.

58. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep*. 1991;14(4):351-3.
59. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Frontiers in physiology*. 2013;4:294.
60. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiology & behavior*. 1997;62(5):1037-43.
61. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2007;30(5):374-9.
62. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;64:288-310.
63. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *The European respiratory journal*. 2003;22(6):943-50.
64. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*. 2003;177(3):385-90.
65. Spiegelhalder K, Fuchs L, Ladwig J, Kyle SD, Nissen C, Voderholzer U, et al. Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. *Journal of sleep research*. 2011;20(1 Pt 2):137-45.
66. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic medicine*. 1998;60(5):610-5.
67. Fang SC, Huang CJ, Yang TT, Tsai PS. Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *Journal of psychosomatic research*. 2008;65(1):23-30.
68. Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, Haba-Rubio J, Roche F. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2005;116(5):1096-104.
69. Sorensen GL, Mehlsen J, Jennum P. Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2013;179(1-2):138-41.
70. Siegel JM, Fahringer H, Tomaszewski KS, Kaitin K, Kilduff T, Dement WC. Heart rate and blood pressure changes associated with cataplexy in canine narcolepsy. *Sleep*. 1986;9(1 Pt 2):216-21.
71. Ferini-Strambi L, Spera A, Oldani A, Zucconi M, Bianchi A, Cerutti S, et al. Autonomic function in narcolepsy: power spectrum analysis of heart rate variability. *Journal of neurology*. 1997;244(4):252-5.
72. van der Meijden WP, Fronczek R, Reijntjes RH, Corssmit EP, Biermasz NR, Lammers GJ, et al. Time- and state-dependent analysis of autonomic control

in narcolepsy: higher heart rate with normal heart rate variability independent of sleep fragmentation. *Journal of sleep research*. 2015;24(2):206-14.

73. Sforza E, Roche F, Barthelemy JC, Pichot V. Diurnal and nocturnal cardiovascular variability and heart rate arousal response in idiopathic hypersomnia. *Sleep medicine*. 2016;24:131-6.
74. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
75. Grimaldi D, Pierangeli G, Barletta G, Terlizzi R, Plazzi G, Cevoli S, et al. Spectral analysis of heart rate variability reveals an enhanced sympathetic activity in narcolepsy with cataplexy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010;121(7):1142-7.
76. Silvani A, Grimaldi D, Barletta G, Bastianini S, Vandi S, Pierangeli G, et al. Cardiovascular variability as a function of sleep-wake behaviour in narcolepsy with cataplexy. *Journal of sleep research*. 2013;22(2):178-84.
77. Fronczek R, Overeem S, Reijntjes R, Lammers GJ, van Dijk JG, Pijl H. Increased heart rate variability but normal resting metabolic rate in hypocretin/orexin-deficient human narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2008;4(3):248-54.
78. Lanfranchi PA, Fradette L, Gagnon JF, Colombo R, Montplaisir J. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2007;30(8):1019-25.
79. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66(6):845-51.