



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE
UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞUNUN
İLİŞKİSİ VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU
TEDAVİSİNİN UYKUDA PERİYODİK HAREKET
BOZUKLUĞUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYGÜL MAHMUDOVA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. DERYA KARADENİZ

İSTANBUL 2017

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE
UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞUNUN
İLİŞKİSİ VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU
TEDAVİSİNİN UYKUDA PERİYODİK HAREKET
BOZUKLUĞUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYGÜL MAHMUDOVA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. DERYA KARADENİZ

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR...

Bundan 5 yıl önce, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda eğitime başlarken sadece asistanlığa değil, aynı zamanda yeni bir şehre ve ilk kez ailemden uzakta yeni bir hayata başlamıştım. Asistanlığın ilk aylarında çok zorlansam da, bulunduğum yeni ortama, hocalarıma ve arkadaşlarıma kısa sürede alışmıştım. Toplantılarda hocaların sorduğu sorulara yanlışı olsa bile, cevap vermek benim için alışma sürecini atlattı anlamına geliyordu. Şimdi ise yalnız başladığım Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki yolculuğumu kıymetli arkadaşlıklar edinerek, bundan sonraki hayatımda da her zaman örnek alacağım değerli hocalarımı tanıyarak tamamlamaktayım.

Eğitimim süresince, meslek hayatımın temel taşlarını atmama yardımcı olan, her anlamda yoğun desteklerini gördüğüm, tecrübelerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sabahattin Saip olmakla tüm değerli hocalarıma;

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde her zaman destek olan ve bu tez çalışması süresince bana yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Derya Karadeniz'e;

Tüm asistanlığım boyunca abla ve abi gibi gördüğüm, pek çok bakımdan örnek edindiğim, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Ayşegül Gündüz'e, Uzm. Dr. Uğur Uygunoğlu'na, Uzm. Dr. Melih Tütüncü'ye ve özellikle tereddüt etmeden uyku ile ilgili tüm bildiklerini paylaşan, kısıtlı zamanına rağmen, tezimin hazırlanması aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel'e;

Sadece asistanlık süresince değil, bundan sonraki hayatımda da her zaman benim için dostluğu değerli olan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmamın türkcesinin kontrolüne, beni kırmadan yardım eden Hatice Kurucu'ya ve Furkan Asan'a;

Beni sevgi ve özveriyle yetiştiren, uzakta olsalar bile, her zaman desteklerini hissettiğim, dualarında varolduğum anneme ve babama;

Her zaman, her koşulda sabrı ve sevgisiyle bana destek olan eşim Şiraslan'a;

Varlığıyla hayatıma anlam katan, sadece gülüşüyle bile tüm sıkıntılarımdan giden, canım oğlum Ömer'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER	ii
TABLolar	iii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. UYKU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	7
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. Tarihçe	10
2.2.3. Epidemiyoloji ve Prevalans	10
2.2.4. Patofizyoloji	11
2.2.5. Risk faktörleri	13
2.2.6. Klinik özellikler	15
2.2.6.1. Gece semptomları	15
2.2.6.2. Gündüz semptomları	16
2.2.7. OUAS'ın sonuçları	18
2.2.7.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar	18
2.2.7.2. Nörolojik komplikasyonlar	19
2.2.7.3. Diğer sistem bozuklukları	20
2.2.8. Fizik muayene bulguları	20
2.2.9. Tanı	22
2.2.10. Tedavi	24
2.2.10.1. Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması	24
2.2.10.2. İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi	25
2.2.10.3. Cerrahi tedavi	27
2.3. UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞU	28
2.3.1. Tanım	28
2.3.2. Tarihçe	28
2.3.3. Prevalans	28
2.3.4. Patofizyoloji	29
2.3.5. Klinik özellikler ve Tanı	30
2.3.6. Tedavi	31
2.3.7. UPHB ve diğer hastalıklar	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırma tipi: Retrospektif çalışma	33
3.2. Polisomnografik değerlendirme	35
3.3. İstatistiksel analiz	38
4. SONUÇLAR	39
4.1. Demografik veriler	39
4.2. Polisomnografik veriler	40
4.3. OUAS'a eşlik eden sistemik ve nörolojik hastalıklar	42
4.4. OUAS'a eşlik eden diğer uyku bozuklukları	42
4.5. UPHB'ye eşlik eden sistemik ve nörolojik hastalıklar	43
4.6. UPHB'ye eşlik eden diğer uyku bozuklukları	45
4.7. Tanı gecesi periyodik hareket parametrelerinin değerlendirilmesi	45
4.8. Tedavi gecesi periyodik hareket parametrelerinin değerlendirilmesi	48
4.9. Tanı ve tedavi gecesi periyodik hareket parametrelerinin değerlendirilmesi ...	50
5. TARTIŞMA	55
6. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

UPHB : Uykuda periyodik hareket bozukluğu
OUAS : Obstrüktif uyku apne sendromu
PBH : Periyodik bacak hareketleri
ASOI : Anormal solunum olay indeksi
PBHI : Periyodik bacak hareket indeksi
HBS : Huzursuz bacaklar sendromu
ÜSY : Üst solunum yolu
PSG : Polisomnografi
EEG : Elektroensefalografi
EOG : Elektrokülografi
EMG : Elektromiyografi
EKG : Elektrokardiyogram
ICSD : İnternational Classification of Sleep Disorders
AASM : American Academy of Sleep Medicine
VKİ : Vücut kitle indeksi
GAU : Gündüz aşırı uyku hali
ESS : Epworth Sleepiness Scale
KOAİ : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PAP : positive airway pressure
TKS : Toplam kayıt süresi
TUS : Toplam uyku süresi
UL : Uyku latansı
REML : REM latansı
UE : Uyku etkinliği
RDB : REM uykusu davranış bozukluğu
KKY : Konjestif kalp yetmezliği
ALS : Amiyotrofik lateral skleroz
PH : Parkinson hastalığı
MS : Multipl skleroz
İSVH : İskemik serebrovasküler hastalık
KAH : Koroner arter hastalığı

ŞEKİLLER

Şekil 1. OUAS patofizyolojisindeki anatomik yollar	12
Şekil 2. Mallampati sınıflaması	21
Şekil 3. Obstrüktif apnenin polisomnografik görünümü	35
Şekil 4. Obstrüktif hipopnenin polisomnografik görünümü	36
Şekil 5 a,b. Bacak hareketlerini kaydetmek için elektrotların anterior tibialis kası üzerine yerleştirilmesi ve Periyodik bacak hareketlerinin polisomnografik görünümü	36
Şekil 6. OUAS'a eşlik eden sistemik, kardiyak ve nörolojik hastalıklar	42
Şekil 7. OUAS'a eşlik eden diğer uyku bozuklukları	43
Şekil 8. UPHB'ye eşlik eden sistemik, kardiyak ve nörolojik hastalıklar	44
Şekil 9. UPHB'ye eşlik eden diğer uyku bozuklukları	45
Şekil 10. Tanı gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda demografik veriler ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması	46
Şekil 11. Tanı gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda kardiyak ve diğer sistemik hastalıkların karşılaştırılması	46
Şekil 12. Tanı gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda nörolojik hastalık ve diğer uyku bozukluklarının karşılaştırılması	47
Şekil 13. Tedavi gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda demografik veriler ve ferritin, ASOİ değerlerinin karşılaştırılması	48
Şekil 14. Tedavi gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile, $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda kardiyak ve sistemik hastalıkların karşılaştırılması	49
Şekil 15. Tedavi gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hastalar ile, $PBH\dot{I} < 15$ olan hastalarda nörolojik hastalık ve uyku bozukluklarının karşılaştırılması	49
Şekil 16 a,b,c. Tanı ve tedavi gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olan hasta grubu ile tanı gecesi $PBH\dot{I} \geq 15$ olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda demografik veriler, eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması	51

TABLÖLAR

Tablo 1. OUAS tanılı hastalarda sosyo-demografik ve kişisel özellikler	39
Tablo 2. UPHB tanılı hastalarda sosyo-demografik ve kişisel özellikler	40
Tablo 3. Tanı ve Tedavi gecesinde belirlenen polisomnografik uyku parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 4. OUAS tanılı hastaların polisomnografik bacak parametreleri	41
Tablo 5. Tanı gecesi PBHI 15 ve üzerinde olan hastalar ile, PBHI 15'in altında olan hasta gruplarında uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 6. Tedavi gecesi $PBHI \geq 15$ olan hastalarla, $PBHI < 15$ olan hastalarda uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 7. Tanı ve tedavi gecesi $PBHI \geq 15$ olan hasta grubu ile, tanı gecesi $PBHI \geq 15$ olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 8. Tedavi gece $PBHI \geq 15$ olan hastaların ASOI ve yaş ile korelasyonu	53
Tablo 9. UPHB tanılı hastalarda belirleyici faktörler	54

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında hipoksi, reoksijenizasyon ve biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları ile sonuçlanan, tekrarlayıcı, kısmi ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu (UPHB) ise, uyku sırasında, özellikle, alt ekstremitelerde tekrarlayıcı, stereotipik, periyodik hareketler ile karakterize uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğudur. Periyodik bacak hareketleri (PBH), klinik veya polisomnografik olarak, başka bir primer uyku bozukluğu ile açıklanamadığında UPHB olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, OUAS ve UPHB, en yaygın görülen ve birlikteliği çok sık olan uyku bozukluklarıdır. Periyodik Bacak hareketleri, OUAS’da, anormal solunum olayları ile, zamansal olarak ilişkili veya ilişkisiz olarak ortaya çıkabilmektedir. Obstrüktif Uyku apne sendromunun tedavisi sonrasında, PBH’nin bazen tamamen ortadan kalktığı, bazen devam ettiği, bazen de öncesinde varolmadığı halde ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Neden-sonuç ilişkisini irdeleyen birçok çalışma olmakla birlikte, OUAS tedavisinin, UPHB üzerine olan etkileri henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Bu tez çalışmamızda, periyodik bacak hareketlerinin anormal solunum olayları ile ilişkisi, OUAS tedavisinden sonra, PBH’nin ortadan kalkması veya devam etmesinde belirleyici faktörlerin gösterilmesi ve OUAS tedavisi ile, PBH’de ortaya çıkan değişiklikler retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmamızda tanı gecesi, polisomnografi tetkiki yapılarak, OUAS tanısı alan 300 hasta ile, tedavi gecesi, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi uygulanan ve anormal solunum olayları kontrol altına alınmasına rağmen, patolojik düzeyde PBH saptanarak, UPHB tanısı alan 112 hasta değerlendirilmeye alındı. Tüm veriler SPSS 24.0 istatistiksel veri programına girildi ve uygun istatistikler yapılarak, parametreler arasındaki karşılaştırmalar ve ilişkiler araştırıldı.

Çalışmamızda, OUAS hastalarında tedavi sonrası uyanıklık, yüzeysel NREM uyku sürelerinin anlamlı olarak kısaldığını, derin NREM ve REM uyku sürelerinin ise anlamlı olarak arttığını saptadık. Bu bulgular, tedavinin başarılı olduğunu, derin NREM ve REM uyku evre sürelerinde “rebound” etkinin izlendiğini ve hastaların uyku kalitesinin arttığını göstermektedir. OUAS hastalarında anormal solunum olayları ile, UPHB arasındaki ilişkiye baktığımızda, OUAS’a, %37 oranında UPHB’nin eşlik etmesi, genel popülasyona oranla OUAS’da UPHB’nin çok daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu tanısı alan hastalarda, anormal solunum olay indeksi (ASOI) ortalamasının, UPHB olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunması ise, ileri derecede OUAS hastalarında, UPHB’nin ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ek olarak, OUAS’a eşlik eden, UPHB tanılı hastalarda yaş ortalamasının, UPHB olmayanlara göre anlamlı düzeyde

daha yüksek bulunması ve UPHB hastalarında, yaş arttıkça periyodik bacak hareket indeksinin (PBHİ) de anlamlı düzeyde artması, UPHB'nin OUAS ile birlikteliği ve şiddetinde, yaş faktörünün önemini de ortaya koymaktadır.

Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu tanısı alan hastaların PBHİ ortalamasının, tanı ve tedavi gecesi karşılaştırılmasında, istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemekle birlikte, tedavi gecesinde daha yüksek olduğunun saptanması, OUAS ortadan kaldırıldıktan sonra, UPHB'nin daha belirgin ve artmış olarak ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir.

Uykuda hareket bozukluklarından birlikteliği çok sık bildirilen UPHB ve huzursuz bacaklar sendromu (HBS) değerlendirildiğinde ise, HBS'nin UPHB'ye çok yüksek oranda eşlik ettiğini ve aynı zamanda, UPHB tanılı hastalarda, PBHİ arttıkça HBS saptanma oranının da anlamlı olarak arttığını tespit ettik. Eşlik eden, diğer hastalıklar açısından incelendiğinde, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon sıklığını, UPHB tanısı alan hastalarda, UPHB olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Buna ilave olarak, UPHB tanılı hastalarda PBHİ ile kardiyak hastalıklar ve hipertansiyon arasında da, anlamlı pozitif ilişki saptadık. Bu bulgular, kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinen OUAS hastalarında, UPHB'nin eşlik etmesi durumunda, tek başına invaziv olmayan pozitif basınçlı havayolu tedavisinin yeterli olamayacağı sonucunu göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, OUAS tedavisinin anormal solunum olaylarına eşlik eden PBH üzerine pozitif etkisi bulunmakla birlikte, hastalık olarak UPHB üzerine etkisi saptanmamıştır; aksine özellikle ağır OUAS hastalarında, anormal solunum olayları ortadan kaldırıldıktan sonra, PBH'nin, tedavi gecesi artarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle, UPHB, OUAS'a sık eşlik eden bir hastalık olarak mutlaka her hastada dikkatle incelenmeli ve özellikle kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalarda ek olarak tedavisi yapılmalıdır.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent, partial or complete upper airway obstruction periods that results in hypoxia, re-oxygenation, and arousals during sleep. Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) is a movement disorder associated with sleep and is characterized by repetitive, stereotyped, periodic movements especially in the lower extremities during sleep. Clinically observed periodic leg movements (PLM) are defined as PLMD if they cannot be explained by any other primary sleep disorder. Besides, OSAS and PLMD are the most common sleep disorders, and are very commonly seen together. PLMD in concurrent OSAS may both show temporal relation to abnormal respiratory events or may emerge independently. We know that after treating OSAS, PLMD sometimes resolves completely, though it may also persist or even occur for the first time. Even though there are many studies that investigate the cause-and-effect relationship, the effects of OSAS therapy on PLMD have not yet been clearly demonstrated. In this thesis study, we retrospectively investigated the determinants of continuation or clearing away of PLM after OSAS treatment, the relationship of periodic leg movements to abnormal respiratory events, and the alterations arise from OSAS treatment.

In our study; 300 patients who were diagnosed with OSAS by polysomnography test on the night of diagnosis were included. Out of the study group a total number of 112 patients were evaluated as the PLMD group who had pathologic levels of PLM in spite of being effectively treated for abnormal respiratory events on the night of treatment. All data were entered into the SPSS 24.0 statistical data program and appropriate statistics and comparisons were made between the parameters.

In our study, we found that duration of wakefulness and of the light sleep are significantly decreased after treatment, while deep NREM and REM sleep increased significantly in OSAS patients. These findings indicate that the treatment is successful, and that the 'rebound' effect is monitored during the deep NREM with REM sleep phases, and the sleep quality of the patients is increased. When we looked at the association between PLMD and abnormal respiratory events in OSAS patients, we found that OSAS was accompanied by PLMD for 37% and this ratio supports the view that PLMD is much more common in OSAS than it is in the general population. We have found that the average of Respiratory Disturbance Index (RDI) in patients with Periodic Limb Movement Disorder in Sleep is significantly higher than in non-PLMD patients and this situation suggests that the likelihood of developing PLMD is higher in OSAS patients at later stages. In addition, the finding that the mean age of the

patients with PLMD accompanying OSAS were significantly higher than those without PLMD, and that as the age increased, PLM index also increased significantly; reveals the importance of the age factor in PLMD to accompany OSAS and the severity of the disease.

When periodic leg movements (PLM) on the night of diagnosis and periodic leg movements (PLM) on the night of treatment compared, although not statistically significant, it was found that the average PLM index of patients with PLMD were higher in the night of treatment. This finding supports the hypothesis that, after OSAS is treated, PLMD emerges to be more pronounced and increased.

When PLMD and restless legs syndrome (RLS) were evaluated, which are reported to be frequently associated together within sleep related movement disorders, we found that RLS accompany PLMD at a very high rate, and at the same time, the rate of detection of RLS was significantly increased as PLM index increase in patients with PLMD diagnosis. When evaluated for the additional associating diseases, it was found that the frequency of cardiovascular diseases and hypertension was significantly higher in patients with PLMD than in those without PLMD. In addition, we found a significant positive association between PLM index and cardiac diseases and hypertension in patients with PLMD. These findings are important in showing the result that non-invasive positive airway pressure therapy alone would not suffice if PLMD is accompanied in OSAS patients, who are known to have increased cardiovascular disease risk.

Finally; it is established that although the treatment of OSAS is not effective on PLMD, it has favorable effect on abnormal respiratory events related PLMs. In contrast, it is indicated in our study that PLMs even aggravate on treatment nights after the abnormal respiratory events are effectively treated; especially in severe OSAS patients. For this reason PLMD must be investigated closely in all patients as a concomitant disease to OSAS and if it affects the treatment of OSAS, it must be treated in addition to non-invasive positive airway treatment, particularly in the patients who have cardiovascular comorbidities.

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi, reoksijenizasyon ve biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları ile sonuçlanan, tekrarlayıcı, kısmi veya tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur (1).

Yaklaşık olarak, orta yaşlı erkeklerde %2-4, orta yaşlı kadınlarda %1-2 sıklığında görülmektedir (4). En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu aşırı uykululuk halidir (2). Obstrüktif uyku apne sendromunda diğer, sıkça bildirilen semptomlar gece boğulacakmış gibi nefes darlığı hissetme, noktüri, sabah yorgun, dinlenmemiş uyanma, huzursuz uyku, sabah baş ağrısıdır. Uyku bölünmeleri nedeniyle kişide çabuk sinirlenme ve diğer nörokognitif değişiklikler izlenebilir. Libidoda azalma, gastroözofagial reflü semptomları daha az sıklıkla bildirilen yakınmalardır (3). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır (4). Obstrüktif uyku apne sendromunun arteriyel hipertansiyon, hiperkoagülabilité, azalmış serebral perfüzyon, ateroskleroz, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik inme, ve diabetes mellitus ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5,6).

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı, klinik bulgular eşliğinde polisomnografi (PSG) tetkiki ile konulmaktadır (7).

Obstrüktif uyku apne sendromunun toplumda sık görülen, düzeltilebilir bir risk faktörü olması nedeni ile erken dönemde tanı ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur (8). Amerika Uyku Tıbbı Akademisi tarafından invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı altın standart tedavi olarak önerilmektedir. Bu tedavide uygulanan pozitif basınç bir tür stent gibi üst solunum yolu kollapsını engelleyerek açıklığı devam ettirmekte ve anormal solunum olaylarını önlemektedir.

Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, uyku sırasında, alt ekstremitelerde tekrarlayıcı, stereotipik, periyodik hareketler ile karakterize uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğu hastalığıdır.

Klinik olarak oluşan periyodik bacak hareketleri başka bir primer uyku bozukluğu ile açıklanamadığında UPHB olarak tanımlanmaktadır (9). UPHB tanısı için periyodik bacak hareket indeksinin (PBHI) çocuklarda 5 ve üzerinde, erişkinlerde ise 15 ve üzerinde olması gerekmektedir. Periyodik bacak hareket indeksi, polisomnografide, uykuda bir

saatte ortaya çıkan periyodik ekstremite hareketlerinin sayısıdır. Eğer klinik olarak uyku bozukluğuna ait bir semptom olmaksızın periyodik bacak hareketleri varsa bu sadece PSG bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Uykuda periyodik hareket bozukluğu tanısı için, PSG ile patolojik düzeyde periyodik hareketlerin saptanması ve uyku bozukluğuna ait semptom ve/veya semptomlara neden olabilecek diğer uyku hastalıklarının dışlanması gerekmektedir.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu'nda cinsiyet farkı belirtilmemektedir.

Uykuda periyodik hareketler çoğunlukla HBS hastalarında, bunun dışında Narkolepsi sendromları ve REM uykusu davranış bozukluğunda (RDB) da sık olarak bildirilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda HBS hastalarının %80-90'ında, RDB hastalarının %70'inde ve narkolepsi hastalarının %45-65'inde, patolojik düzeyde uykuda periyodik bacak hareketi görülmektedir.

Uyku bozukluklarının yanı sıra UPHB'nin esansiyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve alkol bağımlılığı gibi tıbbi hastalıkların şiddetlenmesi veya kötüleşmesi durumunda da arttığı belirtilmektedir (11).

Obstrüktif uyku apne sendromu ve uykuda periyodik bacak hareketleri sıklıkla birliktelik göstermektedir. Periyodik bacak hareketleri, gerek anormal solunum olayları ile zamansal ilişkili, gerekse anormal solunum olaylarından bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir. Anormal solunum olayları ile birliktelik gösteren PBH'nin, uykuda solunum bozukluğu tedavisi sonrasında ortadan kalkması beklense de, bazı hastalarda, sürekli, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi sırasında OUAS'ın şiddetine bağlı olarak PBH artmakta veya aynı sıklıkta devam edebilmektedir. Bu durum, orta ve ileri OUAS'ta muhtemelen altta yatan UPHB'nin anormal solunum olayları nedeniyle baskılanması ve CPAP tedavisi sonrasında bağımsız olarak tekrar ortaya çıkması şeklinde yorumlanmaktadır. Belirgin olarak artmış anormal solunum olayı ve yüksek PBHİ olan hastalarda, PBH'nin klinik öneminin değerlendirilmesinden önce birincil olarak OUAS'ın tedavi edilmesi gerekmektedir.

Neden-sonuç ilişkisini irdeleyen birçok çalışma olmakla birlikte, OUAS tedavisinin UPHB'ye etkisi, OUAS tedavisinden sonra, PBH'nin ortadan kalkması veya devam etmesinde belirleyici faktörleri gösteren bir çalışma literatürde henüz mevcut değildir. Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromunda periyodik bacak hareketlerinin varlığı, hareketlerin anormal solunum olayları ile ilişkisi ve OUAS tedavisi ile ortaya çıkan değişiklikler retrospektif olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Uyku; çevreye yanıt vermekten ve çevreyi algılamaktan giderek uzaklaşma ile şekillenen, ancak geri dönüşümü olan bir beyin davranışıdır (12).

Uyku; farklı evre yani, dönemlerden oluşan, tekdüze olmayan bir süreçtir. Uykunun evreleri gece içinde, belli bir sıra ve düzen içinde birbirini izler (12).

Uykunun özellikleri, bebeklik, çocukluk, ergenlik, erişkin ve yaşlılarda farklılık gösterir. Normal uyku süresi, kişinin ihtiyaç duyduğu ve dinlenmiş uyandığı uyku süresidir ki, her bireyde farklılık gösterir. Normal uyku süresi, erişkinlerde ortalama 6-8 saat olup, toplumdaki insanların %85'i normal uyku sürelidir (13).

Uyku ve uyanıklığın 24 saat içinde ardı sıra oluşumu matematiksel bir model olan '2 süreç' modeli ile açıklanmıştır. Bu iki, süreç sirkadiyen ve 'homeostatik' süreçler olarak tanımlanmıştır ve 24 saat içinde uyanıklık ve uyku döngüsünün meydana gelmesini sağlamaktadır. Sirkadiyen süreç aydınlık ve karanlık veya gece ve gündüz ile, 'homeostatik' süreç ise vücut ve beyinde uyanık kalındığı sürece ortaya çıkan değişiklikler ile sağlanır. Sirkadiyen süreç uykunun başlama zamanında belirleyiciyken homeostatik süreç uykunun sürdürülmesi ve derinliğini sağlar (13).

Sirkadiyen sürecin merkezi 'supra-kiazmatik' çekirdek denilen, beynin orta bölümünde bulunan, bir nevi saat görevi gören bölgedir. Bu saat dış ortamdan ve vücuttan aldığı sinyallere göre uykunun başlaması veya bitmesini sağlar.

'Homeostatik' süreci ise uyanıklıktaki beyin ve vücudun metabolik hızı belirler.

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM (Non-Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid Eye Movement) uyku evrelerinden oluşur.

NREM uykusu kendi içinde NREM 1,2 ve 3 olmak üzere 3 farklı evre içerir. NREM 1 uyanıklıktan uykuya geçişteki ve gece uyanmaları sonrasında ortaya çıkan en hafif uyku evresidir. NREM 2 uykumuzun yarısından fazlasını oluşturan evredir. Süregelen uykunun derinliğiyle paralel olarak NREM 3 evresi ortaya çıkar. NREM 1 ve 2 evrelerinde uyanma eşiği genellikle düşük, NREM 3 evresinde ise en yüksektir. NREM uykusu, bütün olarak devinim gösterebilen bir bedende, henüz düzenleme yapabilen beyin için, görece inaktif bir durumdur. REM uykusu ise zıt olarak, elektroensefalogramda (EEG) uyanıklık kadar hatta daha hızlı bir beyin aktivitesi, göz küresi ve solunumu idare

eden kaslar hariç, tüm vücut kaslarında hareketsizlik, yani bir nevi felç durumu, seyrek kas seğirmeleri ve hızlı göz hareketlerinin olduğu bir evredir.

Uyku, normal koşullarda ve sağlıklı bir insanda NREM ile başlar. İnsan uykusunun bu temel prensibi normal/sağlıksız uyku ayırımında, çok önemli ve güvenilir bulgular içerir. Örnek vermek gerekirse, REM uykusunun üzerinden uykuya giriş normal değildir ve erişkin insanda ‘narkolepsi’ hastalığı için tanısal özellik taşır. Normal erişkin, uykuya NREM üzerinden girer ve REM uykusu 60-90 dakikadan önce gelmez. NREM ve REM uyku evreleri, gece boyunca bir birini izler (14).

İlk uyku dönemi olan NREM 1 evresi uyku başlangıcından itibaren yalnızca birkaç dakika sürer. Burada uyku, kolayca kesintiye uğrayabilir. Uykunun NREM 1 evresi uyanıklıktan uykuya geçişi sağlar ve düşük uyanma eşiğiyle birliktedir. Uykunun NREM 2 dönemi kısa bir NREM 1 dönemini izler; 10-25 dakika kadar sürer ve uyanma için NREM 1 evresine göre daha yoğun bir uyaran gerekir. NREM 1 dönemindeki uyaranlar verilirse NREM 2’de uyanma olmaz; ancak K kompleksleri ortaya çıkar. NREM 2 evresini izleyen NREM 3 evresinde kişiyi uyandırabilmek için, NREM 1 ve 2’ye göre çok daha yüksek şiddette uyaran gerekir. Bu evre derin uyku olarak da adlandırılır. NREM 3 evresini 5-10 dakika süren beden hareketlerinin bölüğü NREM 2 dönemi izler ve ardından REM uyku evresine geçilir. NREM uyku evreleri ve bunu izleyen REM uyku evresi, uyku siklüsünü oluşturur.

REM periyodları uykunun ilerlediği saatlerde giderek uzar. Toplam uyku süresinin %20-25’ni oluşturur. Polisomnografide göz küresinin kaydedildiği kanallarda hızlı göz hareketleri, EEG kanalında ise düşük voltajlı hızlı aktivite şeklinde kaydedilir. Bu dönem 90 dakikada bir, 5-30 dakikalık süreler halinde ortaya çıkar, vücutta kas tonusu azalır, kalp atımları ve solunum düzensizleşir (15-17). REM uykusu, ruhsal dinlenmenin sağlandığı, beynin aktif olduğu bir dönemdir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (18).

Uykunun NREM ve REM dönemleri, gece boyunca döngülü biçimde sürer gider. NREM 1,2,3 evreleri ve bunu takiben ortaya çıkan uyku evresine uyku siklüsü adı verilir. Sağlıklı bir kişide, uyku süresinin uzunluğuna bağlı olarak bir gecede 4-6 uyku siklüsü yaşanır. Bir uyku siklüsü ise gecenin ilk ve son yarısında farklı olmakla birlikte ortalama 90 dakika sürelidir.

Uyku evrelerinin ve uyanıklığın ve ayrıca uyku sırasında ortaya çıkan tüm değişikliklerin ayırt edilmesinde polisomnografi (PSG) denilen, vücutta tüm aktivitelerin bazı sensörler ile kaydedildiği uyku tetkiki uygulanır. PSG’de uyanıklık ve uyku evreleri

birbirinden beynin elektriksel aktivitesi- EEG, göz küresi hareketleri- EOG ve çene kas gerginliği- EMG değişiklikleri ile ayırt edilir. Bunun dışında PSG’de bacaklara yerleştirilen EMG sensörleri ile göğüs ve karın bölgesine konulan kemer tarzı sensörler mevcuttur. Bu sensörler ile uykuda hareket hastalıklarının tanısında önemli olan bacak hareketleri ve anormal solunum olaylarının tipini belirlemede kullanılan uykuda nefes alma ve verme sırasında göğüs ve karın hareketleri ölçülür. Oksijen saturasyonu, vücut pozisyonu, ağız ve burun hava akımı, burun hava basıncı ve solunum sesleri PSG’de değerlendirilen diğer parametrelerdir. Elektrokardiyogram (EKG) ile uykuda kalp ritmi ve nabız özellikleri ölçülür (13).

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.2.1 Tanım

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum düzensizlikleri ile karakterize hastalıklardır. Solunum düzensizliklerinin çeşidi, sayı ve süresi hastalığın tipi ve şiddetini belirlemektedir. 2014 yılında yayınlanan Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması’nda (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, obstrüktif uyku apne sendromları, santral uyku apne sendromları, uyku ile ilgili hipoventilasyon sendromları ve uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu olarak gruplandırılmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku esnasında üst solunum yolunun farklı bölgelerinde tam (apne) veya kısmi (hipopne, solum eforu) obstrüksiyonlar sonucunda, tekrarlayan uyku bölünmeleri ve kanda oksijen saturasyonunda azalma ile seyreden bir hastalıktır (19). Amerika Uyku Tıbbi Akademisi’nin 2016 yılında yayınladığı “Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu” (“The AASM, Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules”) kriterlerine göre, klinik şikayetleri destekleyen, PSG tetkikinde belirtilen tanı kriterlerinin karşılanması durumunda, OUAS tanısı kesin olarak konulabilmektedir (20).

Polisomnografide **obstrüktif apne**, üst solunum yollarının toraks ve abdomenin solunumsal çabasına rağmen, en az 10 saniye süren, oronazal hava akımının tam veya tama yakın azaldığı anormal solunum olayıdır (21). **Obstrüktif hipopne** ise oronazal hava akımının kısmen azaldığı, en az 10 saniye süren ve bazal akımın %30 veya daha

fazla azalması ile oksijen satürasyonunda %3'lük bir düşüşün izlendiği anormal solunum olayıdır (21). **Solunum eforu artışı**, apne ve hipopne olmadan, solunum yollarında direncin artması sonucu biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları ve nazal basınç trasesinde düzleşmenin olduğu anormal solunum olayıdır. Tüm gece boyunca obstrüktif apne, hipopne ve solunum eforunda artış şeklindeki anormal solunum olaylarının sayısı, toplam uyku süresine bölünerek, **anormal solunum olayı indeksi (ASOI)** hesaplanır. Hastalarda klinik bulgular varlığında bu indeks 5 ve üzerinde ise veya klinik bulgular olmaksızın 15 ve üzerinde ise OUAS tanısı konulmaktadır.

2.2.2. Tarihçe

Obstrüktif uyku apne sendromunun tanımı milattan önceye dayanmaktadır. Milattan önce 3. yüzyılda bugünkü Karadeniz Bölgesinde yaşayan Dionysius'un, uykusunda horladığı ve solunumunun durduğu, çevresindekilerin de onu iğne batırarak uyandırmak zorunda kaldıkları bildirilmektedir (3,21,22). Onsekizinci yüzyıla geldiğimizde ise OUAS ile özdeşleştirilmiş olan Charles Dickens'in "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" kitabında yer alan, Joe karakteri ile karşılaşmaktayız. Joe, şişman, yüzü kızarık, horlaması çok gürültülü, hemen her yerde uyuyan ve anlaması biraz zayıf bir kişiliği temsil etmektedir. Joe tipik bir "Pickwick Sendromu" hastası idi.

Klasik anlamıyla, OUAS'ı, Christian Guilleminault 1973'te tanımlamış ve ardı sıra OUAS ile ilgili çalışmalar, günümüze değin hız kazanmış ve birliktelik gösteren birçok farklı uykuda solunum bozukluğu da tanımlanmıştır.

2.2.3. Epidemiyoloji ve prevalans

Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda erkeklerde kadınlardan en az iki kat daha fazla görülen, nadir olmayan bir hastalıktır. Yaklaşık olarak, orta yaşlı erkeklerde %2-4, orta yaşlı kadınlarda %1-2 sıklıkta izlenmektedir (4,5). Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında yaşları 30-60 arasında değişen 602 olgu, PSG ile değerlendirilmiş; erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında OUAS tespit edilmiştir (23). Ancak bu çalışmada, kriterlere ASOI > 5 ve gündüz aşırı uykululuk yakınması da eklendiğinde, bu oran, erkeklerde %4, kadınlarda %2'ye düşmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran yedinci ve sekizinci dekada doğru artış gösterip daha sonra bir plato çizmektedir (24). Erkek cinsiyet,

premenopozal kadına göre OUAS için bağımsız bir risk faktörüdür. Kadın cinsiyeti bir risk olarak postmenopozal dönemde artış göstermektedir (25). Dünya çapında var olan pandemik obezite OUAS için majör bir risk faktörüdür (26). Obezite, (vücut kitle indeksi (VKİ)>30kg/m²) faringeal dokulara yağ infiltrasyonu ile üst solunum yolunu daraltmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu olma riski obez hastalarda üç kat ve şiddetli obez hastalarda on kat artmaktadır (27).

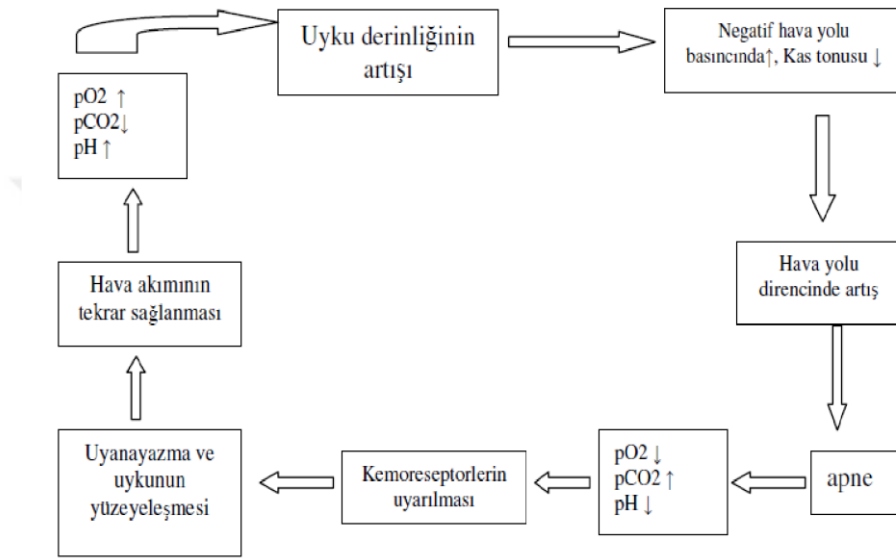
Türk erişkin popülasyonunda uyku bozukluklarının yaygınlığı, yüzyüze görüşme ile yapılan bir anket ile değerlendirilmiştir. Yedi farklı coğrafik bölgede 18-90 yaş aralığında, 5021 türk erişkin, ülke çapında temsili bir örneklem üzerinde araştırılmıştır. Horlama ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları için Berlin Uyku formu kullanılmıştır. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları prevalansı genel toplumda %13,7 olup, erkeklerde %11,1, kadınlarda %20,2 oranında saptanmıştır. Diğer toplumlara göre, ülkemizde kadınlarda daha yüksek oranda saptanan horlama ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, düşük eğitim düzeyi, düşük ortalama gelir, sigara içme alışkanlığı ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (28).

2.2.3. Patofizyoloji

Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisi oldukça kompleks ve halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalarda üst solunum yolu genellikle belirgin bir sebebe bağlı olmaksızın dardır ki, bu darlık yağ birikimi ya da anormal morfoloji ile ilişkilendirilmektedir (29). Yumuşak doku fazlalığına neden olan obezite, uzun zaman, üst solunum yolunu tıkayan ana sebeplerden biri olarak kabul edilmektedir (30). Anatomik ya da nörolojik nedenler ile hava yollarında meydana gelen daralma, hava akım hızında ve kompliansta artışa yol açmaktadır. Hızlanmış inspirasyon havası, faringeal kas dokusuna, daha fazla negatif basınç oluşturmaktadır. Bu basınç, havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede, solunum yolunda kollaps oluşturmakta ve apne gelişmektedir (31). Bir kez obstrüksiyon meydana geldikten sonra, mukozal adeziv güçler ve yer çekimi, apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açmaktadır. Kanda O₂ basıncı azalmakta, CO₂ basıncı yükselmekte ve pH düşmektedir. Bu gelişmeler, hasta için kritik düzeye ulaştığında, santral sinir sistemi kemoreseptörlerini uyarak, kişinin apneden kurtulması için, refleks olarak uyanmasına veya daha hafif uyku evresine geçmesine (biyoelektrik uyanıklık reaksiyonuna) neden olmaktadır. Bunun sonucunda, kasların tonusunun tekrar artması ile negatif basınç aşılmakta ve kollaps gelişen bölge

açılmaktadır. Yeniden hava akımının başlaması ile apne ortadan kalkmaktadır. Hasta, tekrar nefes almaya başlayınca, O₂ basıncı yükselmekte, CO₂ basıncı düşmekte ve pH yükselmektedir. Bu olay, hastalığın şiddetine göre değişmekle birlikte, gece boyunca çok kereler tekrarlayarak, OUAS tablosunu oluşturmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1. OUAS fizyopatolojisindeki anatomik yolların şematik olarak gösterilmesi



Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisi sadece anatomik faktörlerle açıklanamamaktadır, zira tüm OUAS hastalarında, üst solunum yolunda darlık saptanamamaktadır (32). Uyku sırasında, üst solunum yolunu genişleten dilatatör kasların, tonik ve fazik kasılmalarında azalma olduğunun gösterilmesi, patofizyolojide, uykuda solunumun, merkezi uyarımındaki azalmanın rol oynadığını düşündürmektedir (33,34). Solunumu uyarıcı mekanizmalardan, kimyasal reaktivitenin bozuk olması, inspiratuar uyarıcıların ve üst solunum yolundaki koruyucu reflekslerin yetersizliği OUAS'ta altta yatan birincil patoloji olarak düşünülmektedir (35). Üst solunum yolunu uyarıcı beyinsapı, rafe çekirdeği, motor nöronlardaki ana eksitatuar transmitterin serotonin olması, bu molekül üzerine dikkatleri çekse de, yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamış ve serotoninin hastalığın tedavisi üzerine etkisi de gösterilememiştir (36). Buna karşın, yakın zamanda yapılan bir çalışmada limbik sistemin, özellikle insular korteksin, rafe çekirdeğinin aktivitesini etkileyerek, serotonin salgılanmasını suprese ettiği ve bunun

sonucunda geniyoğlossus kas tonusunu azaltarak OUAS için zemin oluşturduğu öne sürülmektedir (37).

Literatürde OUAS ile ilişkili epigenetik faktörlerin saptanmasını amaçlayan araştırmalar halen yetersizdir ve kesin sonuçlar verememektedir. Bazı genetik çalışmalarda, özellikle genç hastalarda, OUAS ile APOε4 arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş (38); Caveolin-1 ve MMP-9 gen polimorfizmi de artmış OUAS riski ile ilişkilendirilmiştir (39,40). Son yıllarda yapılan çalışmalar, enflamatuvar yanıtı aracılık eden, moleküler değişikliklerin, OUAS patogeneğinde, belki de daha şiddetli OUAS'a yol açmasında önemli bir detay olduğu hipotezini desteklemektedir (41).

2.2.5. Risk Faktörleri

Yaş: Yaş ile birlikte OUAS görülme sıklığı artmaktadır. Anormal solunum olayları indeksi'nin ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı bilinmektedir (42). Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı, 40-65 yaş aralığında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (43). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın, vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, yaşlılıkta artan komorbiditeler de, üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırmaktadır (44). Ancak bazı yayınlara göre ise 65 yaşından sonra OUAS görülme sıklığı azalmaktadır (45).

Cinsiyet: 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 1/7- 1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysa ki, 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, kadınlarda da yüksek prevalans saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (46). Young ve ark. tarafından yürütülen 30-60 yaş aralığında 602 erişkinin dahil edildiği bir çalışmada, ASOI>5 olmak kaydıyla, uykuda solunum bozuklukları prevalansı, kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır (31). Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilgili risk faktörleri, yaşla önemli ölçüde değişmektedir. Orta yaş popülasyonunda, OUAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağında ise ihmal edilecek düzeydedir (47).

Türkiyede, Berlin Uyku formu ile yapılan çalışmada, diğer prevalans çalışmalarından farklı olarak, horlama ve uyku ilişkili solunum bozuklukları erkeklerde %11,1, kadınlarda %20,2 oranında saptanmıştır (28).

Obstrüktif uyku apne sendromlu kadınların, çoğunun morbid obez ve genellikle postmenopozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron

ve östrojenin, OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmaktadır. Örneğin, bir çalışmada, premenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmektedir (48). Ancak, OUAS tanılı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamaktadır (49).

Obezite ve Boyun Çevresi: Obezite, OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu riski, VKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmaktadır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve VKİ >40'dan büyük olan, morbid obezlerde, bu risk daha da yüksektir. Boyun çevresinin de, OUAS için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üzerinde olan boyun çevresi özellikle anlamlıdır. Boyun çevresi, ÜSY'de adipoz doku, ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda, cilt kalınlığının da artmış olması, ÜSY'de adipoz doku kitlesinin göstergesidir. Boyun-Cilt kalınlığı, OUAS'lı olgularda, OUAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmaktadır (50). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipoz dokunun, solunum yoluna basısı nedeni ile lateral daralma meydana gelmektedir. Aynı zamanda, nedeni bilinmemekle beraber, bu olgularda lateral farengeal cilt dokusunun da kalınlığı artmaktadır. Vücut-Kitle İndeksi ve boyun çevresi değerlerinin, hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OUAS'a neden olamayacağı bildirilmektedir (51).

Etnik Köken, Irk: Bazı ırklarda, (Güney Pasifik adalarında) OUAS'ın daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Bu insanlarda, artmış OUAS prevalansının, sık rastlanan brakisefaliye ve kalıtsal obeziteye bağlı olabileceği düşünülmektedir (52). Kripke ve ark. San Diego'da 355 erişkin OUAS hastası üzerinde yaptıkları çalışma ile, etnik kökenin, oksijen desatürasyonu için, VKİ, cinsiyet ve yaştan bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedirler (53).

Singapur'da 2298 kişiyle yapılan çalışmada, en yüksek prevalans, Hint kökenlilerde saptanmaktadır. Bunu, Malay kökenliler ve Çinliler takip etmektedir. Etnik farklılık, cinsiyet, yaş, VKİ, boyun çevresi ve hipertansiyon için düzeltmeler yaptıktan sonra değerlendirilmektedir (54).

Genetik faktörler: Bazı ailelerde OUAS insidansının toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir (55). Ailede birinci dereceden yakınlarında OUAS olan kişilerde risk 2-8 kat artmaktadır (56). Ayrıca, ÜSY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen, birçok konjenital (örneğin Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil x, Prader Willi

sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta da OUAS'ın daha sık görüldüğü yönünde çalışmalar vardır (57).

Alkol, ilaçlar ve sigara: Alkol ve sedatif – hipnotik ilaçlar, ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve biyoelektrik uyanık reaksiyonlarının eşliğini düşürerek, OUAS için bir risk teşkil etmekte ve/veya OUAS'ın şiddetini arttırmaktadırlar. Bazı çalışmalarda ise, alkol alımı ile OUAS arasında ilişki saptanamamıştır (58).

Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber, ÜSY inflamasyonunu arttırarak, OUAS'a eğilimi ve hastalığın şiddetini arttırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde horlama prevalansı daha yüksek bulunmaktadır (58).

2.2.6. Klinik özellikler

Obstrüktif uyku apne sendromunun klinik bulguları, gece ve gündüz semptomları olmak üzere iki farklı kategoride değerlendirilmektedir.

2.2.6.1. Gece semptomları

Horlama, normal yetişkinlerin %45'inde ara sıra ve %25'inde devamlı olarak saptanmaktadır. Obez kişilerde horlama zayıf olanlara göre 3 kez daha fazla görülmektedir (59). Horlama şikayeti olan hastaların %35'inde OUAS tespit edilmektedir (59). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların neredeyse tamamı horlamakla birlikte, %1 civarında horlaması olmayan OUAS'lı hastalar da bildirilmektedir. Yani, hemen hemen her OUAS'lı hasta horlamakta, fakat her horlayanda OUAS görülmemektedir (60-62). Horlama sırasında, ÜSY hava akımında kısmen kısıtlanma mevcut iken, OUAS'lı hastalarda hava akımı, kısmi veya tam olarak kesintiye uğramaktadır.

Tanıklı apne, OUAS'lı hastaların yaklaşık %75'inde mevcut olup, daha çok yatak arkadaşları tarafından fark edilen bir bildirimdir (60,61). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların eşleri veya yatak arkadaşları, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlamaktadırlar. Bu tabloyu, şiddetli bir horlama ile birlikte, derin bir inspiryum takip etmekte, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelmekte ve

oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam etmektedir. Apne epizodları genellikle en az 10 sn. olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilmektedirler.

Noktüri, yaklaşık hastaların ¼'ünde görülmektedir. Noktürinin oluşması, hipoksi dahil birçok mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan en önemlisi sistemik ve pulmoner basınç değişikliklerine bağlı olarak, basınca duyarlı atrionatriüretik peptid (ANP) reseptörlerinin uyarılması ve bunun sonucu olarak diürezin ortaya çıkmasıdır (63).

Gece terlemesi, hastaların yaklaşık yarısında, artmış solunum eforu ile ilişkili bir tablo olarak ortaya çıkmaktadır. Gece terlemesinin, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ilave olarak, boyun ve göğüste yardımcı solunum kaslarının, kollapsı yenmek üzere aşırı çalışması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Gastroözefageal reflü (GÖR), göğüs içi basınç değişikliği nedeniyle, mide muhteviyatının yemek borusu içine çekilmesi sonucu oluşmaktadır. Apne sırasında, ÜSY'nin kapanması ile, göğüs içinde havanın birikmesi ve apnenin bitişinde, bu havanın aniden çıkması GÖR'e neden olmaktadır. Hastaların genellikle farkında olmadığı bu belirti, gece içi uyanıklıklar veya sabah uyanma sırasında göğüste yanma, ağızda ekşimsi tat, seste çatallaşma veya boğazda yanma şeklinde kendini göstermektedir.

Uyku fragmantasyonu ve huzursuz uyku, anormal solunum olaylarına bağlı ortaya çıkan biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları sonucu oluşmaktadır.

2.2.6.2. Gündüz semptomları

Gündüz aşırı uyku hali (GAU) toplumda sık görülen bir yakınmadır. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının kardinal bulgularından biridir. Tüm gece boyunca, anormal solunum olayları sonucu oluşan biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları nedeni ile, kişiler, gece boyunca çok sık mikro-uyanmalar yaşamaktadırlar. Bunun sonucunda da hastalarda gün içinde aşırı uykululuk hali oluşmaktadır. Gece yaşanan solunumsal olaylar ile GAU yakından ilişkili bulunmuştur (57). Gündüz aşırı uykululuk halinin ağırlığı, apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile ilişkilidir (64).

Gündüz aşırı uykululuğun objektif olarak değerlendirilmesi, Çoklu Uyku Latans Testi (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) ile yapılmaktadır. Subjektif olarak GAU'un değerlendirilmesi ise, Stanford Uykululuk Skalası (Stanford Sleepiness Scale, SSS) ve Epworth

Uykululuk Skalası (Epworth Sleepiness Scale, ESS) gibi, öznel skalalarla yapılmaktadır (65-67).

Kardiyopulmoner Semptomlar: Genelde, normal uykunun NREM3 evresi boyunca kalp hızı ve kan basıncında progresif olarak azalma olurken, REM uykusu döneminde kalp hızı ve kan basıncı dalgalanmalar göstermektedir. Ciddi OUAS'lı hastalarda ise, normal kişilerin aksine, kan basıncı uyku esnasında %25 artış göstermektedir. Pulmoner ve sistemik arteriyel kan basıncındaki artış, gece oluşan oksijen desatürasyonuna cevap olarak oluşmaktadır (45,60,61). Hipertansiyon dışında, solunum bozukluklarını takiben, kardiyak ritm bozuklukları da oluşmaktadır.

Nörokognitif bulgular: Hastalarda, tekrarlayan hipoksi, hiperkapni ve serebral kan akımı bozulmaları, sık tekrarlayan, biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları, sistemik ve intrakranyal kan basıncı artışı nedeni ile oluşan uyku bölünmeleri, yetersiz ve etkin olmayan uykuya yol açmaktadır. Bu nedenle baş ağrısı, dikkat ve hafıza bozuklukları, karar verme yeteneğinde azalma bu hastalarda sık görülmektedir. Ayrıca yine aynı nedenlerden dolayı depresyon, yorgunluk, halsizlik, bitkinlik, iritabilite, anksiyete, agresivite ve kişilik değişiklikleri meydana gelmektedir (44,45,47,68,69-77).

Hastalarda burun tıkanıklığı ve oral solunum nedeni ile oluşan **ağız kuruluğu** da gündüz semptomlarından biri olarak tanımlanmaktadır.

Libido kaybı, erektil disfonksiyon, hem gece bölünmüş uykuya bağlı yorgunluk, isteksizlik, hem de, uykuda solunum bozukluğuna bağlı, NREM3'de oluşan hormonal düzensizlikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Erektil disfonksiyonun özellikle NREM3'de salgılanan seks hormonları olan, LH ve Testesteron düzeyindeki azalmalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (78).

Normal beslenmeye rağmen kilo alımı ve kilo verememe: Artan sempatik aktivite, pankreas beta hücrelerinden insulin salgılanımını uyararak, insulin direnci oluşturmaktadır. Bunun sonucunda da, hem diabetes mellitus riskini arttırmakta, hem de, obeziteye neden olmaktadır (79-82). İnsulin resistansı, aynı zamanda düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL) düzeyini de arttırmaktadır.

Anormal solunum olaylarına bağlı, gece boyunca oluşan, sık uyanıklıklar, NREM döneminde GHRH ve IGF-1 salgılanımını azaltmaktadır. Bunun sonucunda da vücutta yağ depolanması artmakta ve kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında artan diğer bir madde de leptindir (80,81). Leptin de kilo artışı ve artmış kiloya bağlı oluşan komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

2.2.7. OUAS'ın sonuçları

Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları, çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Anormal solunum olayları sonucunda, sempatik hiperaktivite ve tüm uyku boyunca tekrarlayan, sürekli deoksijenizasyon-reoksijenizasyon paterni oluşmaktadır. Bu durum, dokularda oluşan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzemektedir. Bunun sonucunda oluşan serbest radikaller ve oksidatif değişiklikler doku hasarına neden olmaktadır (83).

Obstrüktif uyku apne sendromunun neden olduğu başlıca komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

2.2.7.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar olarak sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği görülebilmektedir.

Hipertansiyon (HT): Obstrüktif uyku apne sendromu, hipertansiyonun önlenabilir nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (84,85). Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında hipertansiyon sıklığı %40-60 civarındadır. Gece boyu yaşanan anormal solunum olayları ve biyoelektrik uyanıklık reaksiyonlarının neden olduğu parasempatik-sempatik alternan deşarjlar, baroreseptör refleksi yapısını bozmaktadır. Apne sırasında düşen kan basıncı, apne sonunda artan sempatik aktivitenin etkisi ile hızla yükselmektedir. Buna ek olarak apne sırasında artan intratorasik negatif basınç da kardiyak yükü ve kan basıncını arttırmaktadır (85,87). Aynı zamanda hipoksinin uyardığı norepinefrin salgılanımı, artmış endotelin-1 ve nitrikoksit düzeyleri, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (86). Sistemik hipertansiyondan farklı olarak, arteriyal tansiyon çoğunlukla sabah saatlerinde belirgin yüksektir. Anormal solunum olayı indeksi ne kadar yüksek ise hipertansiyon riski de o kadar yüksektir (87). Anormal solunum olayı indeksindeki her artışın hipertansiyon riskini %1, gece oluşan %10'luk desatürasyonun ise, bu riski %10 arttırdığı gösterilmiştir (85). Uygulanan pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile tansiyon düzeyleri, normal sınırlara gelebilmektedir (88,89).

Kardiyak ritim bozuklukları: Hastaların yaklaşık yarısında gece boyunca kardiyak ritim bozuklukları izlenebilir. Bunların birçoğu, gece boyunca gelişen anormal solunum olaylarını takiben izlenen bradikardi/taşikardi periyotlarıdır. Apne sırasında hava akımının olmaması ve hipoksi ile tetiklenen vagal stimülasyon bradikardiye neden olmaktadır. Apne

epizodu biyoelektrik uyanıklık reaksiyonu ile sonlanırken, sempatik hiperaktivite ve bunun sonucunda da taşikardi oluşmaktadır. Kardiyak ritim bozuklukları arasında en önemli olanı atrial fibrilasyondur. Atrial fibrilasyon, bilindiği gibi iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür (90,91).

Obstrüktif uyku apne sendromunun **iskemik kalp hastalığı** için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, OUAS, koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OUAS'ın KAH'a etkisini, yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon ve bunun gibi bilinen ortak, diğer risk faktörleri nedeniyle ayırmak zordur. Bununla birlikte, uyku sırasında apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Kalp yetmezliği: Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı, zorlu inspirasyon olmakta, inspirasyon eforu artmakta ve bu nedenle artmış negatif intratorasik basınç oluşmaktadır. Artan negatif intratorasik basınç sol ventrikül transmural basıncını ve "afterload"ı arttırmaktadır. Aynı zamanda artmış inspirasyon eforu da venöz dönüşü arttırarak sağ ventrikülü dilate etmekte ve interventriküler septumu sola doğru deviye etmektedir. Bunun sonucunda da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu oluşmaktadır. OUAS'da gece sempatik aktivite artışı da kan basıncını ve sol ventrikül basıncını artırarak sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır. Obezite, HT, Diabetes Mellitus (DM), gibi komorbid faktörlerin de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (92).

2.2.7.2. Nörolojik komplikasyonlar olarak serebrovasküler hastalık, sabah baş ağrısı, noktürnal nöbet ve kognitif etkilenmeler görülebilmektedir.

Serebrovasküler hastalıklar: Obstrüktif uyku apne sendromu iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve uzun dönem mortaliteyi arttırmaktadır (93,94). Oluşan kardiyak fonksiyon bozuklukları, artan ateroskleroz ve koagülasyon değişiklikleri serebral hemodinamiği etkilemektedir. Bunun sonucunda beyin oksijenizasyonunda azalma oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda OUAS'da iskemik inme ve geçici iskemik atak, benzer sıklıkta ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (95).

Sabah baş ağrısı: Yapılan çalışmalarda şiddetli, sık tekrarlayan ve özellikle sabah oluşan baş ağrılarının uyku hastalıkları ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (96). Uluslararası baş ağrısı sınıflamasında OUAS'a bağlı baş ağrısı homeostaz bozulması ile gelişen baş ağrısı olarak; uyanıldığında sabah varolan, 30 dakikada kaybolan, ayda 15 günden fazla, bilateral, sıkıştırıcı,

bulantının eşlik etmediği, apne tedavisinden 72 saat sonra kaybolan ve tekrar etmeyen baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır (97). Baş ağrısına, uykunun bölünmesi, toplam uyku süresi ve REM süresinde azalma, anormal solunum olayları sonucunda düşen oksijen satürasyonu ve hiperkapni neden olmaktadır (98). Baş ağrısının şiddeti ve ortaya çıkmasının OUAS'ın şiddeti ve başlangıç süresiyle uyumlu olduğu düşünülmektedir (99,100). Aynı amaçla yapılan bir başka çalışmada ise baş ağrısı sıklığı veya şiddeti ile ASOİ, VKİ, ESS ve OUAS süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır (101).

Kognitif etkilenmeler: Obstrüktif uyku apne sendromunda kognitif etkilenme olduğu kanıtlanmıştır, fakat patofizyolojisi halen tartışmalıdır. Anormal solunum olayları ve sık biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları, uyku bölünmeleri ve gündüz uykululuğuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da hafıza, dikkat ve öğrenme becerisinde yavaşlama, istenmeyen davranış ve düşüncelerin disinhibisyonu, ileriye dönük plan yapma gibi yüksek düzey kognitif işlevlerde aksamalar olmaktadır (102). Obstrüktif uyku apne sendromunda oluşan kognitif etkilenme, noktürnal hipoksi ve uyku bölünmelerine duyarlı prefrontal korteks fonksiyonundaki değişiklik ile de açıklanmaktadır (103). Hastalığın şiddeti ile kognitif etkilenme arasında güçlü bir bağlantı bulunamamıştır (104). Bazı araştırmalar, kognitif etkilenmesi olan OUAS hastalarının pozitif hava yolu basıncı tedavisinden belirgin fayda gördüğünü göstermişlerdir (105).

2.2.7.3. Diğer sistem bozukluklarından, endokrinolojik olarak libido azalması, impotans, glukoz intoleransı, nefrolojik olarak noktüri, proteinüri, hematolojik olarak ise sekonder polisitemi, koagülasyon bozuklukları sıklıkla izlenmektedir.

OUAS'da trafik ve iş kazaları gibi sosyoekonomik, iş kaybı, evlilik sorunları, yaşam kalitesinin azalması gibi ekonomik kayıplar da görülebilmektedir.

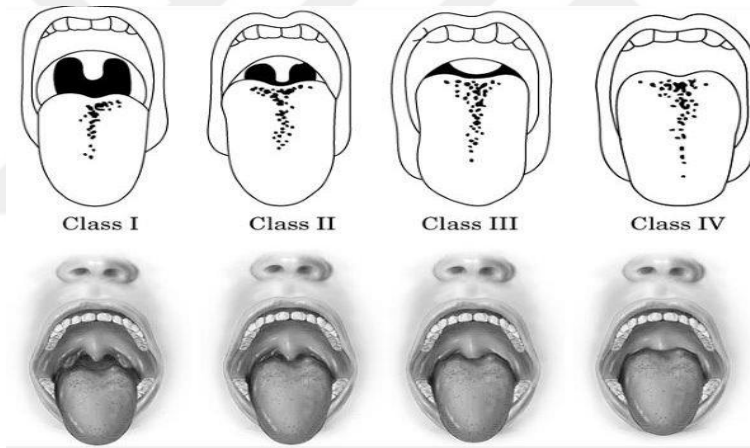
2.2.8. Fizik muayene bulguları

Obstrüktif uyku apne sendromunda hastalığa özgü tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında, multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Hastalar, göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından değerlendirilmelidir (106).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının çoğu, servikal yumuşak doku artımıyla beraber, obez, kısa ve kalın boyunlu olgulardır ve bu olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon bulunmaktadır. Bazen muayenelerinde aritmi ve siyanoz bulguları saptanabilmektedir (107).

Üst solunum yoluna ait bazı fizik muayene bulguları saptanabilir. Küçük ve/veya geri yerleşimli mandibula OUAS sendromu olasılığını arttırmaktadır. Ülkemiz gibi, çocukluk çağı üst solunum yolu infeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde, maksillar hipoplazi ve dar bir üst çene de, OUAS'ın en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Dil, özellikle değerlendirilmelidir. Makroglossi, OUAS'da oldukça sık rastlanan bir bulgudur.

Tonsiller hipertrofi ile uzun ve sarkık yumuşak damak ve uvula OUAS için önemli muayene bulgularındandır. Orofarengial görünüm testi (Mallampati skoru) anestezi pratiğinde güç entübasyon öngörüsü için kullanılan bir skrolama sistemidir ve özellikle ileri Mallampati skoru olan hastalarda OUAS olma olasılığı yüksek bulunmaktadır.



Şekil 2. Mallampati sınıflaması.

Üst solunum yolu muayenesinde ek bir solunum sistemi hastalığının saptanması OUAS'da sık görülen bir durumdur. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), bu hastalıklardan en sık görülenidir. Son verilere göre KOA ve OUAS birbirlerinin görülme sıklığını etkilememektedir.

Arteriyel tansiyon her hastada mutlaka ölçülerek kaydedilmelidir. Tüm bunların yanı sıra hastada hipotiroidi, akromegali, Marfan sendromu, Down sendromu gibi OUAS'a yol açabilecek başka hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

Uyku sırasında hasta yakınlarının yatak başı gözlemleri çok önemlidir. Özellikle sırt üstü yatış pozisyonunda horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı desteklemektedir (108).

Obstrüktif uyku apne sendromunda, risk faktörleri, ilişkili hastalıklar ve muayene bulgularının iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik ve fizik muayene bulgularına dayanarak tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır (%50-60 duyarlılık ve %60-70 özgünlük). Birçok hastada, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (108).

2.2.9. Tanı

Tanıda, hasta ve hasta yakınından ayrıntılı klinik öykü almak önemlidir. OUAS tanısı için hastaların klinik bulgularının laboratuvar bulguları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında kullanılan “altın standart” yöntem PSG’dir. Polisomnografi, gece boyunca, devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan birçok fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılmaktadır (109).

Temel protokol, EEG, EOG ve EMG’dir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiyak fonksiyonların kaydedilmesi gerekmektedir. Tanıda, standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır:

- EEG (en az 3 kanal olmak üzere, karşı mastoid ile referanslanan F3-M2, C3-M2, O1-M2 elektrodları)
- EOG (sağ ve sol)
- EMG (EMG- submentalis)
- Oro-nasal hava akımı (termistor ve nazal kanül)
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen satürasyonu
- EKG
- EMG (EMG- sağ ve sol tibialis anterior)
- Vücut pozisyonu
- Solunum sesleri

Polisomnografi yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam olarak karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 metrekareden küçük olmamalıdır. Oda, olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir (109,110).

Polisomnografi kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, kayıt tüm gece uykusunu kapsamalıdır.

Polisomnografi ile belirlenen ASOİ hastalığının ağırlığının tek objektif göstergesidir (110).

Elektrokardiyogram ile kardiyak patolojiler (ritim bozukluğu, miyokardial iskemi, bradikardi-taşikardi) belirlenmektedir. Apne sırasında kalp hızı genelde yavaşlamakta, apne sonrası dönemde ise hızlanmaktadır. Her iki tibial EMG kaydı ile bacak hareketlerinin varlığı değerlendirilmektedir (111,112).

Hastanın test boyunca yatış pozisyonu da anormal solunum olayları üzerine etkili olabilir. Bu nedenle polisomnografik çalışmada hem yan hem sırtüstü pozisyonunda kayıtlar alınmalıdır (113).

2014 yılında yayınlanan ICSD'de tanımlanan OUAS tanı kriterleri (114):

OUAS tanısı için polisomnografide A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi bulunmalıdır

1) Gündüz aşırı uykululuk, dinlendirici olmayan gece uykusu, yorgunluk veya uykusuzluk yakınmaları

2) Uykudan tıkanma hissiyle uyanma

3) Yatak arkadaşı veya başka bir gözlemci tarafından uykuda nefes durması, gürültülü horlama ya da her ikisinin olduğu belirtilmesi

4) Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 DM, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon durumlarından en az biri bulunması

B. Polisomnografi veya sınırlı parametrelili cihazlarda (Out of Center Sleep Testing, OCST) saatte 5 veya daha fazla obstrüktif tipte apne, mikst apne veya biyoelektrik uyanıklık reaksiyonlarını olması

Veya

C. Polisomnografide, saatde 15 veya daha fazla obstrüktif tipde apne, mikst apne veya solunum eforu ile ilişkili biyoelektrik uyanıklık reaksiyonlarının olması

2.2.10. Tedavi

Yapılan birçok çalışmada tedavide çeşitli alternatifler tartışılmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konan bir hastada; hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi, cerrahi tedavi, ağız içi aparat gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir (115,116).

Obstrüktif uyku apne sendromu olan bir hasta mutlaka hastalığın özellikleri ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmeli ve ona OUAS için zemin oluşturabilecek hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması açısından öneriler sunulmalıdır.

İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı OUAS hastalarında altın standart tedavidir.

Seçilmiş hastalarda cerrahi tedavinin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.2.10.1. Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması

Kilo verme: Obstrüktif uyku apne sendromu gelişiminde rol oynayan major risk faktörlerinden biri obezitedir. Vücut kitle indeksi 40'ın üstünde olan morbid obez kişilerde %33 oranında OUAS kliniğine rastlanmaktadır. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo vererek OUAS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmektedir (117).

Alkol, hipnotik ilaçlar ve sigaranın bırakılması: Alkol kullanımı ile OUAS'lı kişilerin apne şiddeti ve süresinde artış olmaktadır. Alkol, hipoglossal sinir iletisini azaltarak farenksin dilatatör kaslarının daha az uyarılmasına neden olmakta, ancak diyafragmayı innerve eden frenik sinir üzerine etki etmemektedir. Bu iki kas grubu arasında güç dengesinin bozulması, inspiyum sırasında oluşan obstrüksiyonun şiddetini arttırmaktadır. Bu olumsuz etki alkol kullanımının kesilmesiyle ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle OUAS'lı kişilere alkol kullanmamaları önerilmektedir. Narkotik, barbitürat ve benzodiazepin gibi sedatif ajanların kullanılması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle OUAS semptomlarının artmasına neden olmaktadır (118). Sigara da, ÜSY'ni, farengeal mukozayı irrite ederek inflamasyon ve konjesyona neden olmaktadır ki, bu da, OUAS bulgularının şiddetini arttırmaktadır (119).

Sırtüstü pozisyon: Sırtüstü pozisyonunda, hastaların şikayetlerinin ve polisomnografik bulguların arttığı tesbit edilmiştir. Özellikle şişman OUAS hastalarında, karın içi organların sırtüstü pozisyonunda diyafragma hareketlerini olumsuz yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir. Pijama sırtlarına dikilerek tesbit edilen sert bir cisim (ör: tenis topu) veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların azalmasına katkıda bulunmaktadır. Hafif dereceli ve pozisyonel özellik gösteren OUAS hastalarında, bu yöntemle, gündüz uykululuk halinde %64-66 oranında düzelme olduğu bildirilmektedir.

Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi: Obstrüktif uyku apne sendromu semptomlarının şiddetini arttıran ve birlikte görülen diğer hastalıkların tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Örneğin, hipotiroidizmi olan OUAS hastalarında hormon tedavisi ile hastalığın şiddetinin azaldığı, bazı çalışmalarda ise tamamen düzeldiği bildirilmektedir (118).

2.2.10.2. İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi

İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure, PAP) tedavisinin etki mekanizmasına dair en çok kabul gören teori, pozitif basıncın bir tür stent gibi üst hava yolu kollapsını engellediği ve açıklığı devam ettirerek anormal solunum olaylarını önlediğidir. Bu teori ilk kez, 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasıyla ortaya konmuştur (120). Bazı araştırmacılar da, sürekli pozitif havayolu basıncının, ayrıca akciğer volumünde artışa yol açtığını bunun da üst hava yolunu stabilize edici etkisini arttırdığına dikkat çekmişlerdir (121).

Amerikan Tıbbi Uyku Akademisi, obstrüktif uyku apnesi olan tüm hastalara invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisini önermektedir (122).

Her tedavide olduğu gibi PAP tedavisi ile de bazı istenmeyen etkiler oluşmaktadır. Hastalarda, basınçlı havayı soluma intoleransı, nazal konjesyon ve maskenin ciltte yarattığı irritasyon ortaya çıkabilmektedir. İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisine bağlı tehlikeli yan etkiler son derece nadirdir ve literatürde sunulan birkaç olgudan ibarettir. Bu nadir yan etkilerden, pulmoner barotravma, pnömosefali, intraoküler basınç artışı, timpanik membran rüptürü, ciltaltı amfizem bildirilmiştir (123).

İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile OUAS hastalarında gün içi uykululuğun, hem objektif, hem de subjektif ölçütlerinde düzelme sağlanır (124). Hipertansif OUAS hastalarında PAP kullanımı hem noktörmal, hem de gün içi kan basıncını düşürmektedir (125). Pozitif hava yolu basıncının OUAS hastalarında kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nasıl ortadan kaldırdığına dair mekanizma açık değildir. Ancak, sempatik

tonusu azaltıcı etkisinin, en önemli role sahip olduğu yönündeki bilgi, çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (126,127). Aksial Manyetik Rezonans görüntüleme çalışmalarında, PAP tedavisi altında retropalatal bölgenin anteroposterior çapı aynı kalırken, lateral çapının arttığı açık bir şekilde gösterilmiştir.

Günümüzde, gelişen teknoloji ile birlikte, çok farklı algoritmalara sahip PAP cihazları ve maskeler geliştirilmiştir. Her hasta için uygun olanın seçilmesi çok önemlidir. İnvaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisinde, basınçlı hava, burun ve/veya ağız-burun maskesi aracılığıyla üst solunum yoluna iletilmektedir. Bazı hastalar burun ve ağız içine alan maskelerle rahat ederken, bazıları sadece burun deliklerine takılan maskelerle (burun yastıkçıkları) rahat etmektedirler. PAP tedavisi, havanın, devamlı aynı miktar basınçla verildiği, sabit basınçlı standart CPAP, veya basıncın anormal solunum olaylarını, farklı basınçlarda ortadan kaldıran otomatik CPAP cihazı ile yapılmaktadır. CPAP tedavisinde basınç 4-20 cm H₂O; akım ise dakikada 20-60 lt aralığında değişecek şekilde ayarlanır. Alet, solunum siklusu boyunca basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında, basınç arttığı ölçüde akımı azaltmakta, inspirasyonda basınç düştüğü ölçüde akımı arttırmakta, böylece üst solunum yollarında sürekli bir sabit basınç sağlamaktadır (128).

CPAP tedavisi öncesi, bir gecelik CPAP uygulaması ile gerekli CPAP tipi ve basıncının belirlenmesi- CPAP titrasyonu gerekmektedir. Bu işlemin amacı semptomları ortadan kaldıran basınç ya da basınçları belirlemektir. CPAP tedavisinde beklenen etkiler;

1. Apne ve hipopnelerin ortadan kaldırılması
2. Gece boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonunun sağlanması
3. Biyoelektrik uyanıklık reaksiyonlarının yok edilip uyku devamlılığının sağlanması
4. Uyku yapısının- uyku evrelerinin dağılımı ve sürelerinin düzeltilmesidir.

Bazı hastalarda, inpirasyonda daha yüksek, ekspirasyonda daha düşük basınç uygulayan, iki seviyeli PAP cihazlarının (BPAP) kullanılması gerekli olabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu ve KOAH birlikteliği olan hastalarda sıklıkla BPAP gerektirdiği bildirilmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastaların %72-91'nin, CPAP tedavisini kabul ettikleri, yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Araştırmalar, CPAP tedavisinin etkili olabilmesi için gecede en az 5 saat ve haftada en az 5 gün kullanılması gerektiğini göstermektedir (129).

2.2.10.3. Cerrahi tedavi

- Nazal Cerrahi
- Yumuşak Damak Cerrahisi
 1. Uvulo palatofarengoplasti
 2. Uvulektomi
 3. Uvulopalatoplasti
 4. Radyofrekans ile Ablasyon
 5. Yumuşak Damak İmplantları
 6. Enjeksiyon Horlama Plastisisi
 7. Koter Yardımıyla Damak Sertleştirme Ameliyatı
 8. Uvulopalatal Flep
 9. Z-Palatoplasti
- Lateral Farengoplasti
- Transpalatal İlerletme Farengoplasti
- Dil Kökü Cerrahisi
 1. Lingual Tonsillektomi
 2. Lazer Midline Glossektomi
 3. Linguoplasti
 4. Dil Köküne Radyoferkans Uygulaması
 5. Mandibular Osteotomi ve Genioglossal İlerletme
 6. Dil Kökünün Mandibulaya Asılması
 7. Hiyotiroidopeksi
 8. Maksillomandibuler Osteotomi ve İlerletme
- Trakeotomi

Cerrahi tedavinin horlamayı düzelttiği fakat anormal solunum olaylarına uzun dönem etkisinin yararlılığı tam olarak belirtilmemektedir.

2.3. UYKUDA PERİYODİK HAREKET BOZUKLUĞU

2.3.1. Tanım

Uykuda periyodik bacak hareketleri, uykuda ortaya çıkan, periyodik, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler şeklinde tanımlanmaktadır. Hareketler, genellikle, ayak bileği, diz ve bazen kalçanın kısmi fleksiyonu ve buna bazen eşlik eden ayak başparmağının ekstansiyonu şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla, alt ekstremiteleri etkilemekle birlikte, üst ekstremitelerde de ortaya çıkabilmektedir. Bu hareketler, çoğunlukla kortikal veya otonom uyanıklık reaksiyonları ile birliktelik göstermektedirler.

Uykuda ortaya çıkan ve periyodik özellik gösteren bacak hareketlerinin, bir hastalık olarak tanımlanabilmesi için, gündüz aşırı uykululuk veya yorgunluk şikayetlerine yol açması ve diğer farklı etiyojili hastalıkların veya birincil uyku bozukluklarının dışlanması gerekmektedir. Ancak bu durumda uykuda periyodik hareket bozukluğu tanısı konulabilmektedir. Huzursuz bacaklar sendromu farklı bir hastalık olup, varlığı UPHB tanısı için yetersizdir, ancak HBS'ye eşlik eden uykuda periyodik bacak hareketlerinin var olduğu not edilebilmektedir. Uykuda periyodik bacak hareketlerinin, kesin olarak kullanılan bir ilaca bağlı ortaya çıktığı düşünülüyor ise, ilaç ya da madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu grubunda sınıflandırılmalıdır.

2.3.2. Tarihçe

Uykuda periyodik bacak hareketleri, ilk olarak 1953'te Symonds tarafından 'nokturnal myoklonus' olarak tanımlanmıştır. Symonds bu hareketleri nokturnal epilepsilerin bir formu olarak değerlendirmiştir (130). İlk defa, 1982'de Colemann tarafından ise UPHB skorlama kriterleri önerilmiştir (131). Coleman'ın skorlama kriterleri sonradan AASM tarafından tekrar düzenlenmiştir (132).

2.3.3. Prevalans

Uykuda periyodik hareket bozukluklarının prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Prevalans, yaşla birlikte, oldukça belirgin artış göstermektedir (133-135). Otuz yaşın altında

prevalans seyrek iken, 35-50 yaşları arasında %5, 55 yaşın üzerinde %29, 65 yaş ve üzerinde ise yaklaşık olarak %44 oranında görülmektedir (136). Kadın erkek arasında fark bildirilmemektedir (137).

2.3.4. Patofizyoloji

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun patofizyolojisi, henüz kesin olarak bilinmemektedir. Uykuda periyodik hareketler, ayak bileğinin, ayak başparmağının ve küçük parmakların dorsifleksiyonu, bazen de, diz ve uyluğun fleksiyonu, babinski refleksi ile benzerlik gösterir. Bu nedenle UPHB'nin, supraspinal inhibitör yolların fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği ön planda düşünülmüştür (138). Hareketlerin periyodik olarak ortaya çıkması ve otonom ve/veya kortikal uyanıklık reaksiyonları ile birliktelik göstermesi UPHB'nin patogenezinde, siklik alternan patern gibi, santral patern jeneratörlerinin de önemli rol aldığını düşündürmektedir (139,140).

Uykuda periyodik hareket bozukluğu patofizyolojisinde, HBS'ye benzer şekilde, santral sinir sisteminde demir eksikliği ve dopamin düzenlenmesinde bozulma, en fazla kabul edilen mekanizmadır (141). Uykuda periyodik hareket bozukluğu ile dopaminin, sirkadiyen olarak gerçekleşen fonksiyonel yetersizliği arasındaki bağlantı, manyetik rezonans görüntülemeleri ve beyin-omurilik sıvısı incelemelerine dayanarak konulmuştur. Beyindeki demir, dopamin üretiminde ve sinaptik aralıktaki etkileşimin düzenlenmesinde görev almaktadır (142). Böylelikle, düşük serum ferritin düzeyi ile indirekt olarak, belirtilen, santral sinir sistemindeki düşük demir düzeylerinin de, UPHB patofizyolojisinde önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çok sayıda klinik çalışma ile dopaminerjik ajanların, UPHB üzerindeki etkinliği de, bu hipotezi desteklemektedir (142).

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun patofizyolojisinde, genetik etkenlerin rolü hakkında literatürde pek fazla çalışma yer almamaktadır. Bununla birlikte, ailesel HBS olan geniş ailelerde yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında, aynı aile içinde HBS olmadığı halde UPHB olan bireyler tanımlanmıştır. Bu durum, HBS için tanımlanan polimorfizmlerden BTBD9 ve MEIS1 polimorfizmlerinin, UPHB için de yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir (143).

2.3.5. Klinik özellikler ve Tanı

Uykuda periyodik hareket bozukluğunda klinik olarak, gece sık uyanma, sabah erken uyanma ve gündüz aşırı uyku hali gibi, uykuya ait birçok farklı şikayetler olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada UPHB, uykusuzluk şikayeti olan hastaların %13,3'ünde ve gündüz aşırı uyku hali şikayeti olan hastaların ise %6,9'unda rastlanmaktadır (144).

Tanı, detaylı anamnez bilgisi ve geçmiş tıbbi hastalık öyküsü ile birlikte, polisomnografi yapılarak konmaktadır. Anamnez alınırken yatak arkadaşının da sorgulanması gerekmektedir. Bacak aktigrafisi, uzun süreli kayıt avantajı ile, geceler arasındaki değişkenliği göstermekte ve tanıyı desteklemektedir.

2016 yılı AASM'nin, 'uyku ve ilişkili olayların skorlama kriterleri'nde yayınlanan PBH'ler aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır (20).

Periyodik özellik gösteren hareketlerde, bacak hareketini tanımlayan kurallar

- Bacak hareketinin süresi en az 0,5- 10 saniyedir.
- Bacak hareketinin genliği, dinlenme durumundaki EMG genliğinden en az 8µv daha yüksektir.
- Bacak hareketinin başlangıcı, dinlenme durumundaki EMG genliğinin 8µv üstündeki ilk nokta olarak kabul edilir.
- Bacak hareketinin sonlanma noktası, en az 0,5 saniye süre ile dinlenme durumundaki genliği 2 µv'u geçmeyen EMG kaydının bulunduğu bölge olarak kabul edilir.

Periyodik bacak hareketi epizodunu tanımlayan kurallar

- Birbirini izleyen en az 4 bacak hareketi olmalıdır.
- Birbirini izleyen iki bacak hareketi arasında (başlangıç noktaları arası) en az 5 saniye, en fazla 90 saniye olmalıdır.
- Biri sağ biri sol bacakta ortaya çıkan iki ayrı bacak hareketi arasında 5 saniyeden az süre varsa, ilk hareket skorlanır ve tek bir hareket olarak kabul edilir.

2014 yılı ICSD’de tanımlanan UPHB tanı kriterleri (114) :

1. En son yayınlanan, yukarıda yazıldığı şekilde, AASM’e göre skorlanmış polisomnografik bulgular olmalıdır.
2. Uykuda periyodik hareket bozukluğu indeksi, çocuk vakalarda saatte 5, erişkin vakalarda ise saatde 15’den fazla olmalıdır.
3. Uykuda periyodik hareket bozukluğu klinik olarak uyku bozukluğuna, zihinsel, fiziksel, sosyal, mesleki, eğitimsel, davranışsal veya diğer önemli işleyiş alanlarında bozukluğa neden olmalıdır.
4. Uykuda periyodik hareket bozukluğu mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ruhsal bozukluk, ilaç kullanımı veya madde kullanımı bozukluğu ile daha iyi açıklanamamalıdır.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu tanısı, PSG ile doğrulanmalı ve uyku bozukluğunun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Kesin tanı için PBHI’nin çocuklarda 5 ve üzerinde, erişkinlerde ise 15 ve üzerinde olması gerekmektedir. Eğer klinik olarak uyku bozukluğu olmaksızın PBH varsa bu sadece PSG bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun, gecedan geceye değışkenlik göstermesi nedeniyle, tanısıl amaçlı iki gece periyodik bacak hareket kaydı önerilmektedir (145). Periyodik bacak hareketlerinin aktigrafi ile kaydedilmesi UPHB tanısını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte bu teknik henüz tam olarak yerleşmemiş ve geçerliliğı halen gösterilememiştir.

2.3.6. Tedavi

Tedavi yaklaşımı, öncelikli olarak HBS’ye benzer şekilde dopaminerjik ajanları ve alfa-2-delta ligandlarını içermektedir. UPHB’de bu ilaçların kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlı, yapılan çalışmalar, açık ve kontrolsüzdür. İki küçük çalışmada klonazepam ile periyodik bacak hareket indeksinde anlamlı azalma bildirilmiştir (146,147). Serum ferritin düzeyi düşük olan hastalarda ise demir replasman tedavisi gerekmektedir. Uykuda periyodik hareket bozukluğunun tedavisi ile ilgili, prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.7. Uykuda periyodik bacak hareketleri ve diğer hastalıklar

Periyodik bacak hareketleri, HBS dışında bazı, diğer uyku bozukluklarında da görülmektedir. Narkolepside, PBH oranı yüksek oranda görülmekte ve narkolepsideki PBH'nin L- Dopa yanıtı olduğu belirtilmektedir (148,149).

Periyodik bacak hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğunda çok sık ortaya çıkmaktadır. RDB tanısı alan 40 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların %70'inde PBHI 10'dan fazla saptanmıştır (150).

Obstrüktif uyku apne sendromu ve Uykuda periyodik hareket bozukluğu sıklıkla birliktelik gösterir. Periyodik bacak hareketleri, gerek anormal solunum olayları ile zamansal ilişkili, gerekse anormal solunum olaylarından bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir. Anormal solunum olayları ile birliktelik gösteren UPHB'nin, uykuda solunum bozukluğu tedavisi sonrasında ortadan kalkması beklense de, bazı hastalarda, sürekli invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi sırasında, OUAS'ın şiddetine bağlı olarak, UPHB artabilir veya aynı sıklıkta devam edebilir. Bu durum, orta ve ileri OUAS'ta muhtemelen altta yatan UPHB'nin anormal solunum olayları nedeniyle baskılanması ve CPAP tedavisi sonrasında bağımsız olarak tekrar ortaya çıkması şeklinde yorumlanmaktadır. Belirgin olarak artmış anormal solunum olayı ve yüksek PBHI olan hastalarda PBH'nin klinik öneminin değerlendirilmesinden önce birincil olarak OUAS tedavi edilmelidir.

Uyku bozukluklarının yanı sıra, PBH'nin, esansiyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve alkol bağımlılığı gibi tıbbi hastalıkların kötüleşmesi durumunda da arttığı gözlemlenmektedir (151). Belirtilen hastalıklarda bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Depresyon hastalarında, tedavide klomipramin, lityum, flouksetin ve venlafaksin kullanıldığında PBH'lerinin arttığı bildirilmektedir (152,153). Başka bir antidepresan tedavi alan, 274 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, SSRI veya venlafaksin ile tedavi esnasında PBH'lerde anlamlı bir artış olduğu, ancak bupropion tedavisinde değerlerin normal olduğu bildirilmiştir (154).

Periyodik bacak hareketleri ile ilişkili diğer hastalıklar, anemi, periferik nöropati, Tourette sendromu, romatoid artrit, fibromyalji ve dikkat eksikliği hiperaktif bozukluğudur (155). Dikkat eksikliği hiperaktif bozukluğu ve PBH'in birlikteliğine, özellikle dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma tipi: Retrospektif çalışma

Dosya veri tabanlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde planlanan tez çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamızda 2013-2014 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Uyku bozuklukları biriminde, OUAS ön tanısı ile tetkik edilen ve iki gece polisomnografi incelemesi yapılan, hastaların dosyaları incelenmiştir. İlk gece, polisomnografi incelemesinde OUAS tanısı alan ve ikinci gece, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi (CPAP/BPAP) uygulanan hastalar çalışmaya alınmış ve dosya bilgileri detaylı şekilde incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda ilk gece ve CPAP titrasyonu yapılan ikinci gece Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi değerleri incelenmiştir. Sosyo-demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ bilgileri, sigara kullanımı, ferritin değerleri, ayrıca OUAS ve UPHB'ye eşlik eden, komorbid kardiyak ve nörolojik hastalıklar ve uyku ile ilişkili diğer bozukluklar kaydedilmiştir.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. 25-75 yaş arası hastalar;
2. AASM'nin "Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu"nda OUAS tanı kriterlerini karşılayan hastalar;
3. İkinci gece, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisini (CPAP/BPAP) takiben, ASOI'nin patolojik düzeyin altına inmesi şartıyla OUAS'da düzelmenin izlendiği hastalar;
4. İlk ve ikinci gece polisomnografi tetkikinde, PBHI'nin 15 ve üzeri olup, UPHB tanısını alan hastalar;

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

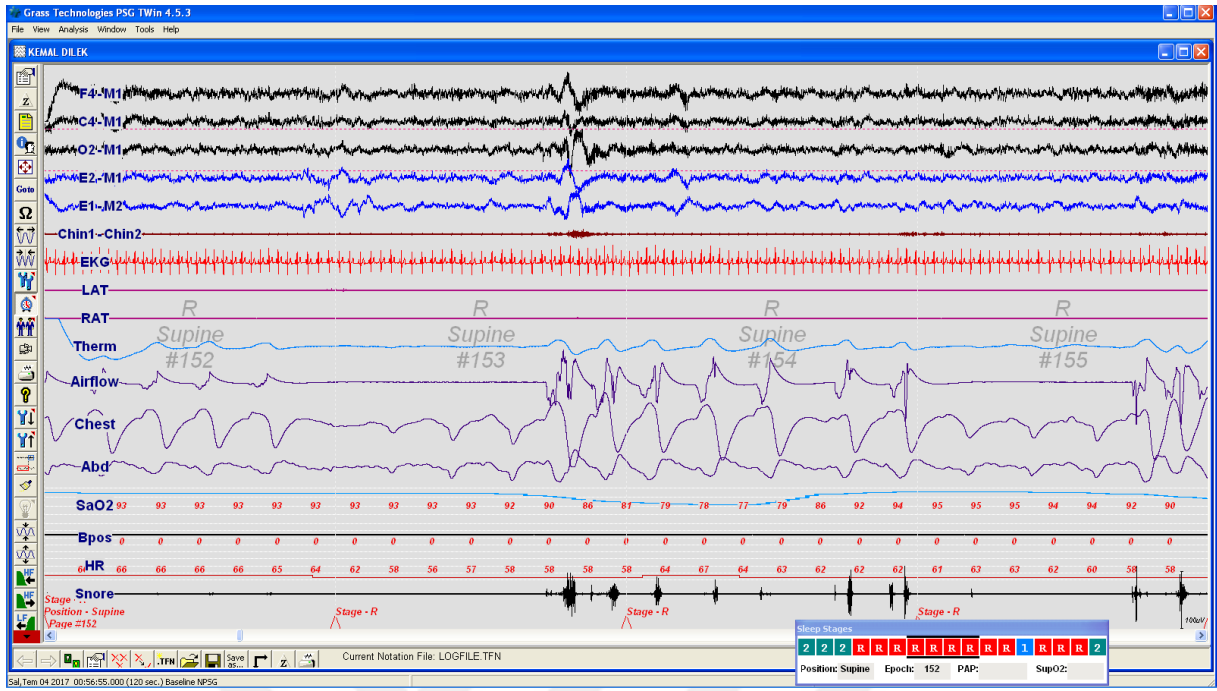
1. 25 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar;
2. OUAS dışında diğer bir uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalar;
3. Uykuda Periyodik bacak hareketlerine neden olabilecek ilaç kullanımı olan (gece antidepresan ve/veya antipsikotik ilaç) hastalar;

3.2. Polisomnografik değerlendirme:

Nöroloji Anabilim Dalı Uyku ve Bozuklukları biriminde klinik olarak OUAS tanısı düşünülen hastalara, tüm gece polisomnografi tetkiki uygulanmıştır. Tüm gece polisomnografi tetkiki, Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş, frontal, santral ve oksipital elektroensefalografi (F4-A1, C4-A1, O2-A1), sağ ve sol elektrookülografi, çene ve her iki bacak yüzeyel elektromiyografisi, elektrokardiyografi, oro-nazal hava akımı ölçümleri (kanül ve termistor), torakal ve abdominal solunum hareketleri, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu, solunum sesi ve senkron video kaydı ile yapılmıştır.

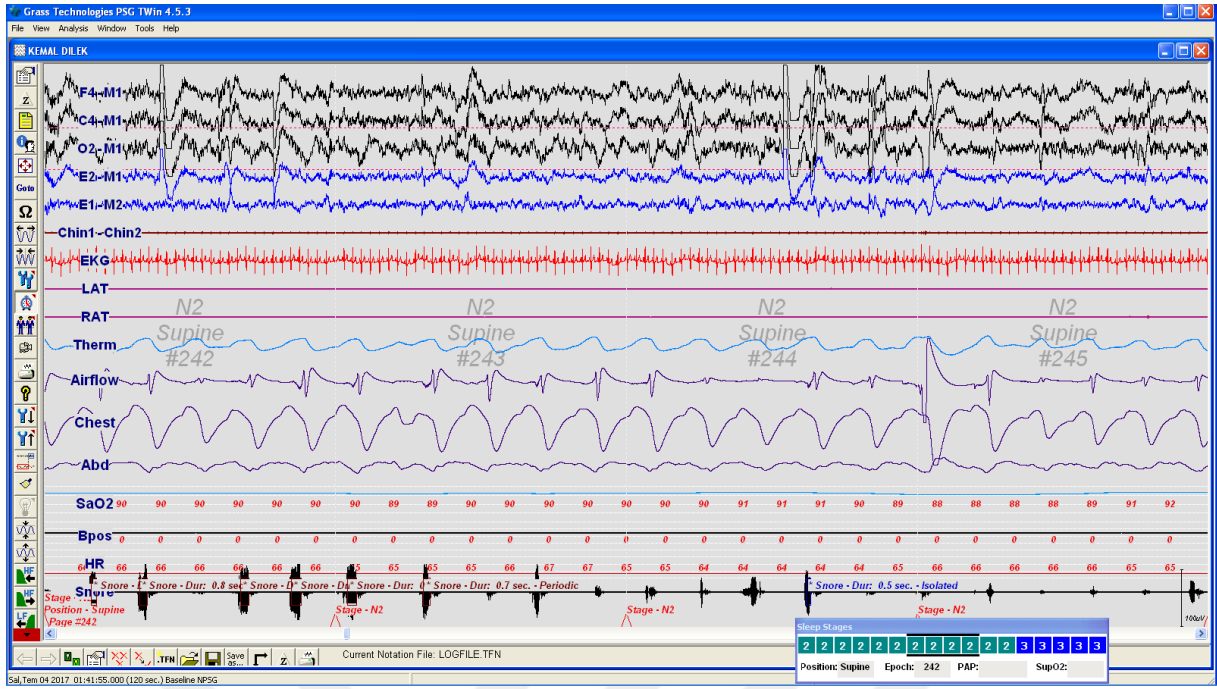
Tüm hastaların, polisomnografik kayıt ve değerlendirmeleri, 2016 yılında AASM tarafından, yayınlanan ‘Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu’ kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Hastaların uykuları 30 saniyelik epoklar şeklinde skorlanmış ve uyanıklık, NREM1, NREM2, NREM3 ve REM olarak evrenlenmiştir.

AASM kurallarında belirtildiği üzere, solunum parametrelerinde oronazal termistor ölçümü ile tespit edilen, en az 10 saniye süren, temel aktiviteye göre tepe sinyalinde %90 düzeyinde bir düşme ile birlikte solunumun tam veya tama yakın kesilmesi durumu, eşlik eden torakal ve veya abdominal solunum çabası varlığında obstrüktif tipte apne olarak skorlanmıştır (şekil 3).



Şekil 3. Obstrüktif apne'nin polisomnografik görünümü. İki dk'lık epokta, REM uykusu sırasında obstrüktif apneler izlenmektedir.

Önerilen yöntemde nazal basınç sinyalinde 10 saniyeden uzun süren, bazal seviyeye göre %30'dan fazla bir düşme ve beraberinde %3 ve üzerinde desatürasyon olması halinde, ve yine eşlik eden torakal ve/veya abdominal solunum çabası ile birlikte ise, obstrüktif tipte hipopne şeklinde skorlanmıştır (şekil 4). Obstrüktif tipte apne veya hipopne kriterlerine uymayan ancak uyanıklık reaksiyonuna eşlik eden artmış solunum eforları da skorlanmıştır. Toplam anormal solunum olaylarının sayısı, toplam uyku süresine bölünerek, bir saatlik uykudaki anormal solunum olayı sayısı, yani ASOİ hesaplanmıştır. Anormal solunum olayı indeksi 15 ve üzerinde olan hastalar ile birlikte, ASOİ 5 ve üzerinde olan ve buna eşlik eden OUAS ile ilişkili semptomları olan hastalara, OUAS tanısı konulmuştur.



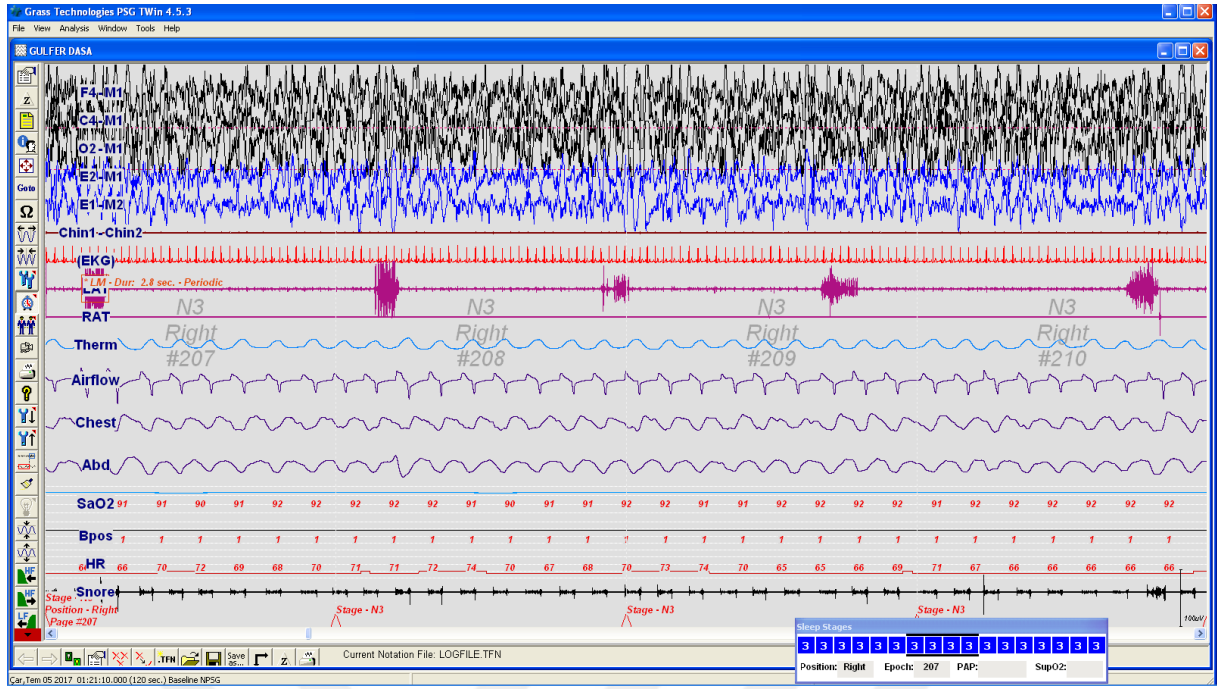
Şekil 4: Obstrüktif hipopne'nin polisomnografik görünümü. İki dk'lık epokta, NREM2 uykü evresinde obstrüktif hipopneler izlenmektedir.

Polisomnografi tetkiki sonucunda OUAS tanısı alan hastalara, ikinci gece polisomnografi tetkiki ile yukarıda bahsedilen parametreler kaydedilerek Pozitif hava yolu basıncı tedavisi amaçlı CPAP/BPAP titrasyonu uygulanmıştır.

Periyodik bacak hareketleri, her iki bacak kaslarından kaydedilen EMG kayıtları incelenerek skorlanmıştır (şekil 5a). AASM kurallarına dayanarak, 0,5-5 sn süre ile, 5-90 sn aralıklarla, en az dört bacak hareketi oluştuğunda periyodik bacak hareketleri olarak değerlendirilmiştir. Bir saatte ortaya çıkan periyodik hareketlerin sayısı, periyodik bacak hareketi indeksi olarak hesaplanmıştır (Şekil 5b). Periyodik bacak hareketi indeksinin 15 ve üzeri olması ve eşlik eden klinik bulgular varlığı UPHB olarak kabul edilmiştir.



Şekil 5a. Bacak hareketlerini kaydetmek için elektrotların anterior tibialis kası üzerine yerleştirilmesi.



Şekil 5b. Periyodik bacak hareketlerinin polisomnografik görünümü, 2 dk'lık epokta, NREM3 uykusunda yaklaşık 2 sn süreli, 20-30 sn'de bir tekrar eden periyodik bacak hareketleri izlenmektedir.

Polisomnografi tetkiklerinden sonra aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir:

- Toplam kayıt süresi (TKS): Hastanın tüm elektrodları bağlanıp yatağa alındıktan sonra kayda başlandığı andan, kaydın sonlandırıldığı ana kadar geçen süredir. Dakika ile ifade edilir. Genellikle kayıtlarda, başlangıç zamanı “ışığı kapatma”ve bitiş zamanı “ışığı açma” şeklinde belirtilir .
- Toplam uyku süresi (TUS): Hastanın tetkik sırasında uyanıklık süresi çıkarılmak üzere hesaplanan, toplam uykuda geçirdiği süredir. Yani, NREM1, NREM2, NREM3 ve REM evrelerinin süresinin toplamıdır. Dakika ile ifade edilir.
- Uyku latansı (UL): Kayda başlandığı andan yani, “ışığı kapatma”’anından, ilk uyku evresinin izlendiği epoka kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir.
- REM latansı (REML): Uykuya daldıktan sonra, ilk REM evresinin saptandığı epoka kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir.
- Uyku etkinliği, (UE): Toplam kayıt süresinin, toplam uyku süresinin yüzde (%) kaçını oluşturduğu hesaplanır: $TKS/TUS \times 100\%$ olarak ifade edilir. Normalde %85 ve üzeridir .

3.3. Çalışmada kullanılması öngörülen istatistiksel yöntemler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

Obtrüktif uyku apne sendromu ve UPHB tanılı hastaların kişisel özellikleri ve sosyo-demografik verileri ile bu hastalıklara eşlik eden sistemik, nörolojik hastalıklar ve diğer uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanılmıştır.

OUAS hastalarının tanı ve tedavi gecesi polisomnografik verilerinin karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır.

Tanı gecesi, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalar ile, PBHİ 15'in altında olan hasta gruplarında incelenen parametrelerin karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır.

Tedavi gecesi, UPHB tanısı alan hastalar ile, UPHB olmayan hastalarda, tüm parametrelerin karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır.

Tanı ve tedavi gecesi, PBHİ 15 ve üzerinde saptanarak UPHB tanısı alan hasta grubu ile, tanı gecesi PBHİ 15 ve üzerinde olup, tedavi gecesi ise 15'in altına inen hasta gruplarının tüm parametrelerinin karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu tanılı hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesinde, lojistik regresyon analizinden faydalanılmıştır. Tanı ve tedavi gecesi patolojik düzeyde saptanan PBHİ'leri arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Sonuçlar, % 95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda toplam 460 hasta dosyası taranmıştır. İlk gece (tanı gecesi) polisomnografi tetkiki yapılarak OUAS tanısı almış ve ikinci gece (tedavi gecesi) anormal solunum olaylarını kontrol altına alacak şekilde, invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Bunlardan, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini karşılayan, 300 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1. Demografik veriler:

Obstrüktif uyku apne sendromu tanılı tüm hastaların 204'ü (%68,0) erkek ve 96'sı (%32,0) kadındı. Hastalar 25-75 yaş aralığında olup, yaş ortalamaları $54,26 \pm 10,68$ /yıl hesaplanmıştır. Hastalardan 21'inin kilo, 33'ünün boy ölçüleri ve 46'sının sigara öyküsüne dair bilgilerine ulaşılammıştır. Verileri kaydedilen hastaların kilo veri ortalaması $87,88 \pm 15,52$ /kg, boy ortalaması $168,80 \pm 8,89$ /sm, vücut-kitle indeks ortalaması ise $30,94 \pm 5,15$ kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların 73'ünde (%28,7) sigara içme öyküsü mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. OUAS tanılı hastalarda sosyo-demografik ve kişisel özellikler.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	96	32,0
	Erkek	204	68,0
Sigara	Evet	73	28,7
	Hayır	181	71,3
		Ort±SS	Min.-Max.
Yaş		$54,2 \pm 10,6$	27-73
Kilo		$87,8 \pm 15,5$	54-135
Boy		$168,8 \pm 8,8$	145-189
VKİ		$30,9 \pm 5,1$	21-49

İlk gece polisomnografi tetkik sonuçlarında, PBHİ 15 ve üzerinde olan 131 (%43,7) hastaya UPHB açısından klinik değerlendirme önerilmiştir. Tedavi gecesi ise, PBHİ 15 ve üzerinde olan 112 hasta (%37,0) UPHB tanısı almıştır. Uykuda periyodik hareket bozukluğu

tanısı alan hastaların, 72'si (%64,3) erkek, 40'ı (%35,7) kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması $57,24 \pm 9,11$ /yıldır. Verileri kaydedilen hastaların boy ortalaması $168,10 \pm 8,72$ /sm, kilo ortalaması $88,50 \pm 16,55$ /kg olarak saptanmıştır. Hesaplanan VKİ ortalaması $31,43 \pm 5,65$ kg/m² olarak bulunmuştur. Hastaların 28'inin (%29,2) sigara içme öyküsü mevcuttur (tablo 2).

Tablo 2. UPHB tanılı hastalarda sosyo-demografik ve kişisel özellikler.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	40	35,7
	Erkek	72	64,3
Sigara	Evet	28	29,2
	Hayır	68	70,8
		Ort±SS	Min.-Max.
Yaş		$57,2 \pm 9,1$	35-73
Kilo		$88,5 \pm 16,5$	54-135
Boy		$168,1 \pm 8,7$	150-187
VKİ		$31,4 \pm 5,7$	22-48

4.2. Polisomnografi verileri:

İlk gece yapılan polisomnografi tetkikinde elde edilen uyku parametreleri ile, tedavi gecesi saptanan polisomnografik uyku parametreleri karşılaştırılmış ve tablo 3'te gösterilmiştir. Uyku parametreleri karşılaştırıldığında, tanı gecesine göre, tedavi gecesi, toplam kayıt süresi, toplam uyku süresi, uyku latansı, REM evresi latansı, uyku etkinliği sürelerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösteren fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Uyanıklık ve uyku evrelerine bakıldığında ise tanı gecesine göre, tedavi gecesi W%, NREM1%, NREM2% değerlerinde anlamlı düşüş, NREM3% ve REM% uyku evre değerlerinde ise anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 3. Tanı ve Tedavi gecesinde belirlenen polisomnografik uyku parametrelerinin karşılaştırılması.

	Tanı gecesi		Tedavi gecesi		t	p
	Ort-SS	Min.-Max.	Ort-SS	Min.-Max		
TKS (dk)	442,1-40,3	15,4-510,1	444,8-34,1	203,2-585	-0,924	0,356
TUS (dk)	368,1-54,8	175,5-471	374,4-52,3	156,5-500	-1,820	0,070
UL (dk)	19-23,4	0,3-150	19,3-25,3	0,1-120	-0,202	0,840
REML (dk)	135,7-79,7	4-415	121,9-82,2	4,5-398,5	1,948	0,053
UE (%)	83,1-10,8	38,6-97,4	84,2-9,7	39,9-97,9	-1,598	0,111
W (%)	14,1-9,9	1,6-51,5	12,4-8,9	0,4-58,6	2,618	0,009
NREM1 (%)	8,5-5,5	0,9-49,5	6,1-3,3	0,6-24,1	6,678	0,000
NREM2 (%)	45,8-11,1	16,8-87,6	42,1-10,3	10-68,5	4,365	0,000
NREM3 (%)	18,9-8,6	0,4-42,7	22,9-8,4	0,4-50,6	-5,411	0,000
REM (%)	13,4-6,5	0,4-42,2	16,6-7,5	1,1-40,4	-6,216	0,000

Hastaların tanı gecesi ASOİ ortalaması $40,27 \pm 22,91$ olarak hesaplanmıştır. İlk gece polisomnografi tetkikinde PBHİ, patolojik (15'in üzerinde) saptanan 131(%43,6) hastanın PBHİ ortalaması $41,98 \pm 30,27$ olarak hesaplanmıştır. Tedavi gecesi, PBHİ patolojik devam eden ve UPHB tanısı alan 112 (%37,3) hastanın PBHİ ortalaması ise $47,98 \pm 31,69$ olarak saptanmıştır. Tedavi gecesi PBHİ ortalaması, tanı gecesi PBHİ'ye göre yüksek saptanmıştır, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,462>0,05$), (Tablo 4).

Tablo 4. OUAS tanılı hastaların polisomnografik bacak parametreleri.

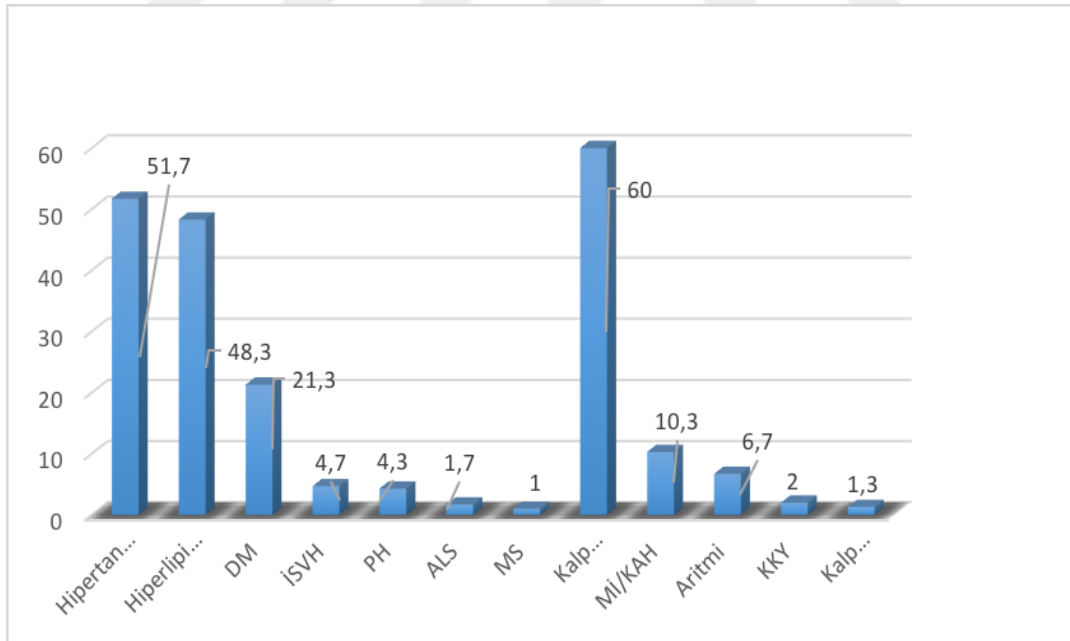
	N	Ort	Ss	Min.	Max.
tanı gecesi PBHİ	131	41,98	30,26	15	200
tedavi gecesi PBHİ	112	47,98	31,69	15	168

4.3. OUAS'a eşlik eden sistemik ve nörolojik hastalıklar:

Obstrüktif uyku apne sendromuna eşlik eden sistemik ve nörolojik hastalıklar incelenmiştir. Sistemik hastalıklara bakıldığında, tüm hastaların 155'ine (%51,7) hipertansiyon, 58'ine (%19,3) hiperlipidemi, 64'üne DM (%21,3) eşlik etmektedir. Hastaların 180'inde (%60,0) OUAS'a eşlik eden bir kardiyak hastalık olduğu tespit edilmiştir. Kardiyak hastalıkların alt tipleri ele alındığında, 20'sinde (%6,7) aritmi, 31'inde (%10,3) Mİ/KAH, 6'sında (%2,0) KKY, 4'ünde ise (%1,3) kalp kapak hastalığı olduğu görülmüştür.

Eşlik eden nörolojik hastalıklar incelendiğinde, hastaların 5'inde (%1,7) ALS, 3'ünde (%1) MS bulunmuştur. Parkinson hastalığı, 13 hastaya (%4,3), İSVH ise 14 hastaya (%4,7) eşlik etmektedir (şekil 6).

Şekil 6. OUAS'a eşlik eden sistemik, kardiyak ve nörolojik hastalıklar.

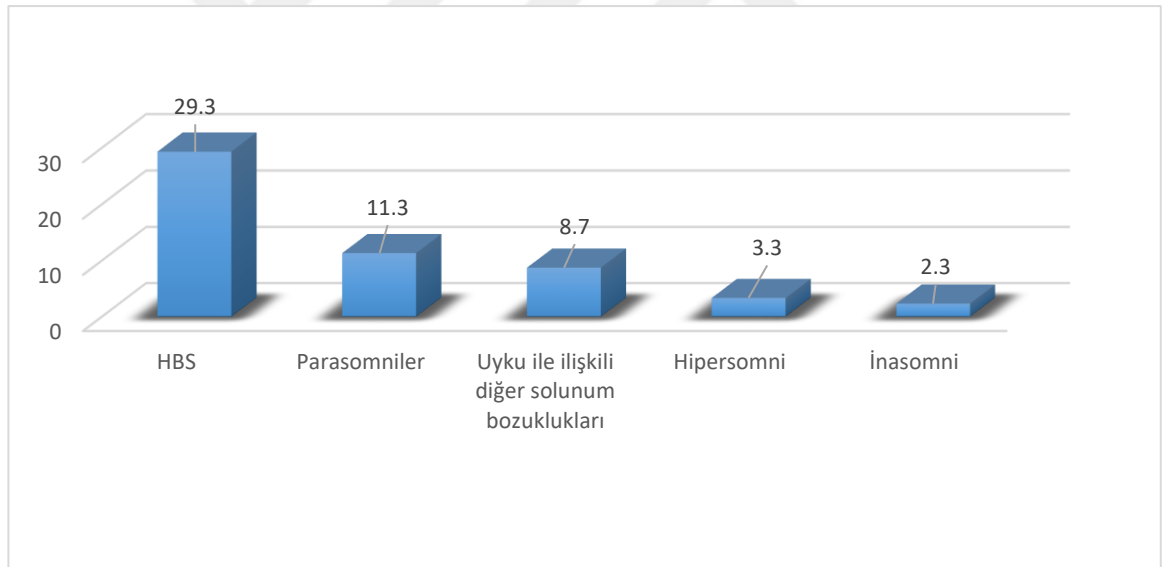


4.4. OUAS'a eşlik eden diğer uyku bozuklukları:

OUAS tanılı tüm hastaların 88'inde (%29,3) uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından, huzursuz bacaklar sendromu saptanmıştır (şekil 7). Bu hastaların 82'inde ferritin düzeyi bakılmıştır. İncelenen hastalarda, ortalama ferritin değeri $99,86 \pm 224,02$ olarak bulunmuştur. Bunlardan 53 hastanın (%64,6) ferritin değeri 75'in altında, diğer 29 hastanın (%35,4) ise 75 ve üzeri saptanmıştır.

Hastaların 26'sında (%8,7) OUAS ile birliktelik gösteren, diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları saptanmıştır. 7 hastada (%2,3), OUAS'a eşlik eden insomni, 10 hastada (%3,3) OUAS ile açıklanamayan ve OUAS tedavisine rağmen devam etmekte olan santral hipersomni saptanmıştır. OUAS ile birliktelik gösteren NREM ve/veya REM parasomnileri 34 hastada (%11,3) mevcuttur.

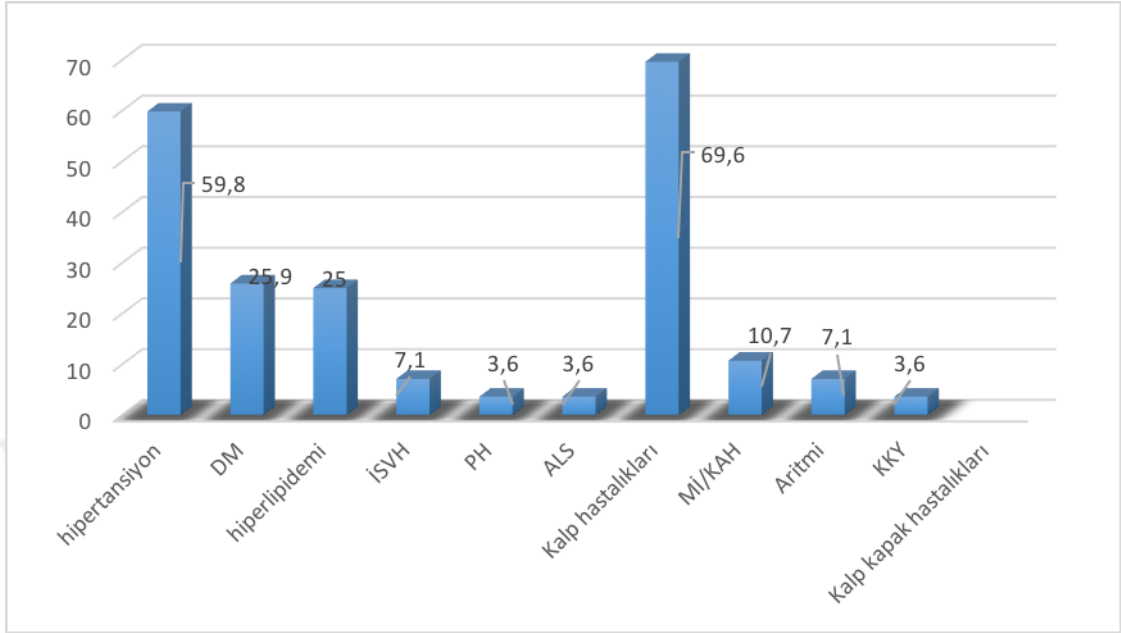
Şekil 7. OUAS'a eşlik eden diğer uyku bozuklukları.



4.5. UPHB'ye eşlik eden sistemik ve nörolojik hastalıklar:

UPHB tanısı alan hastalarda, eşlik eden kardiyak, sistemik ve nörolojik hastalıkların prevalansı şekil 8'de gösterilmiştir.

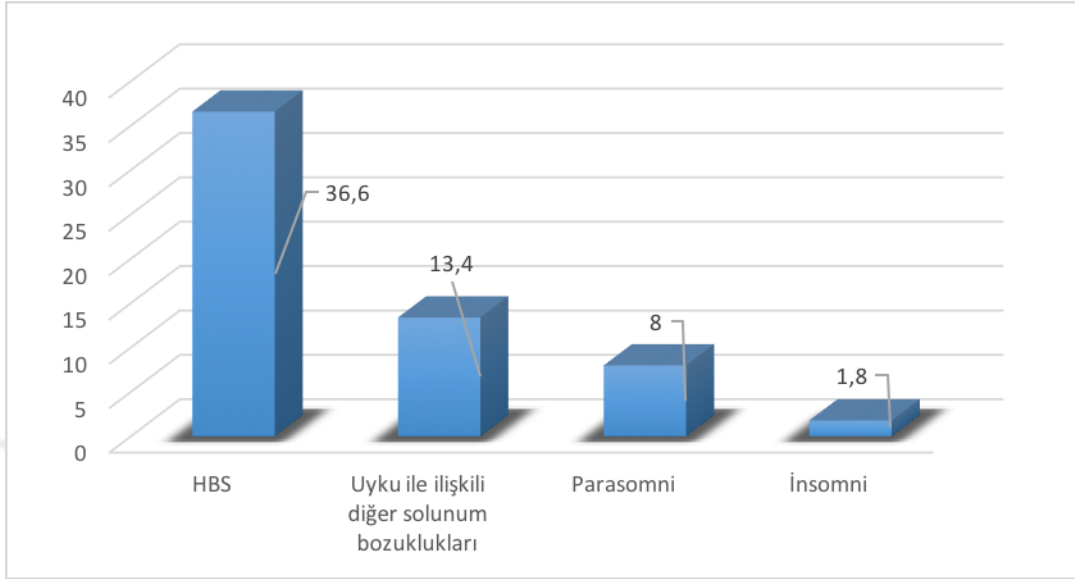
Şekil 8. UPHB'ye eşlik eden sistemik, kardiyak ve nörolojik hastalıklar.



4.6. UPHB'ye eşlik eden diğer uyku bozuklukları:

UPHB tanısı alan hastalarda, eşlik eden diğer uyku bozukluklarından, hastaların 2'sinde (%1,8) insomni, 9'unda ise (%8,0) NREM ve REM parasomnileri saptanmıştır. OUAS dışında diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları 15 hastada (%13,4) izlenmiştir. UPHB'si olan hastaların 41'inde (%36,6) ise, UPHB'ye, huzursuz bacaklar sendromunun eşlik ettiği görülmüştür. Hipersomni, UPHB hastalarında izlenmemiştir (şekil 9).

Şekil 9. UPHB'ye eşlik eden diğer uyku bozuklukları.



4.7. Tanı gecesi periyodik bacak hareket parametrelerinin değerlendirilmesi:

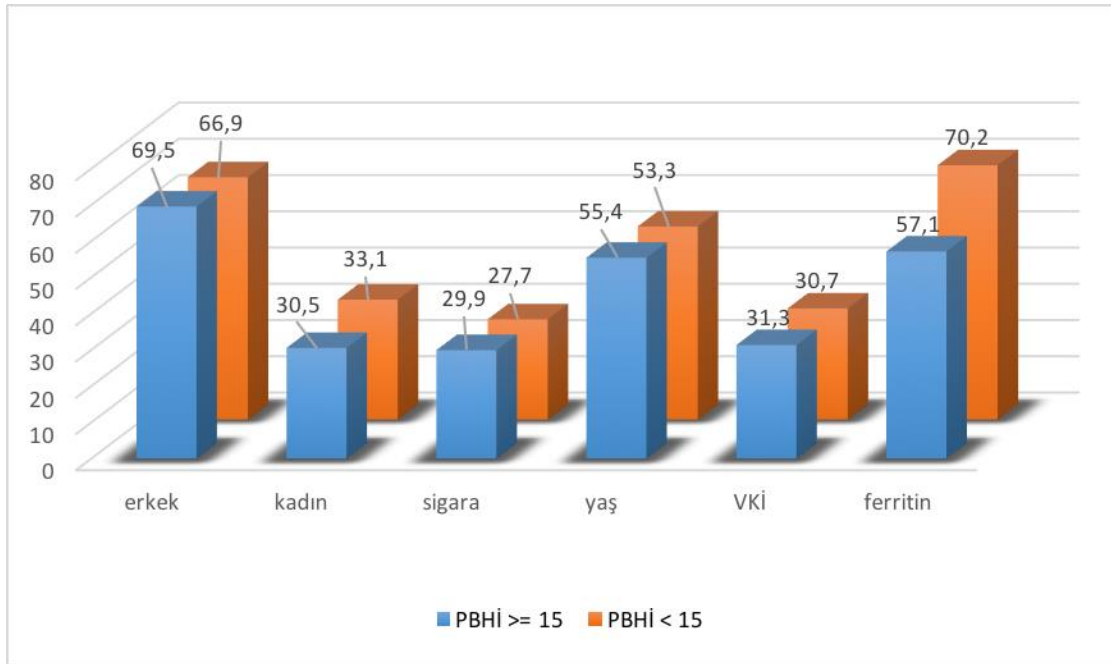
Tanı gecesi, PBHİ 15 ve üzeri olan hastalar ile, PBHİ 15'den düşük olan hasta verileri karşılaştırılarak incelenmiştir.

Demografik veriler, komorbid hastalıklar, diğer uyku bozuklukları ve ferritin değeri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (şekil 10,11). Ancak, uyku bozukluklarından santral hipersomninin, tanı gecesi PBHİ 15'in altında olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır ($X^2=4,767$; $p=0,026<0,05$) (şekil 12).

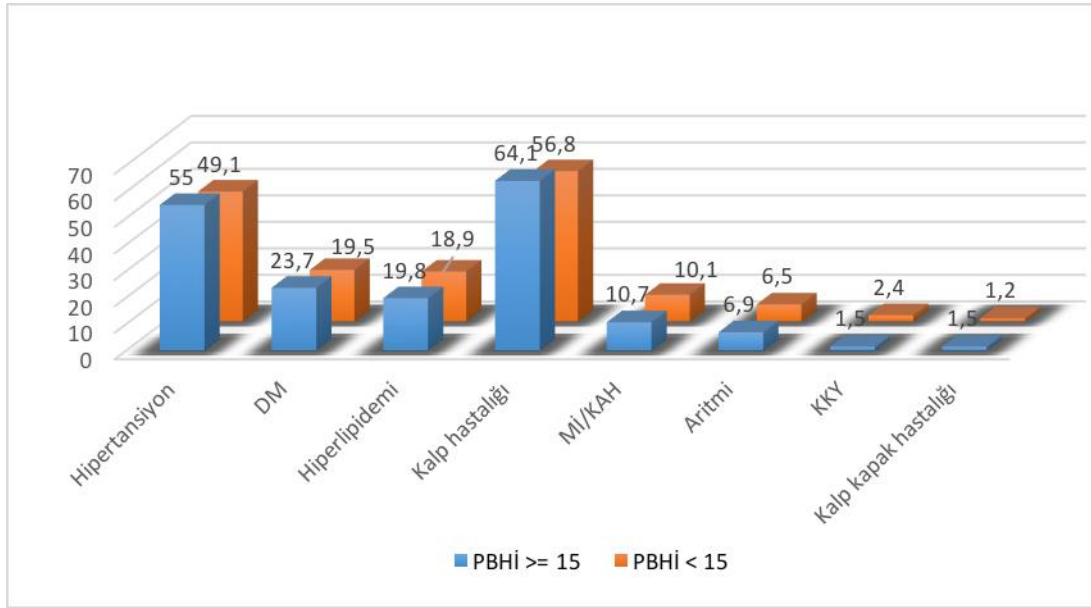
Tanı gecesi, uyku makroorganizasyon parametrelerine bakıldığında, NREM1 ve NREM2 evre değerlerinin ortalamaları, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalarda, PBHİ 15'in altında olanlara göre, istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla: ($t=2,776$; $p=0,007<0,05$); ($t=2,644$; $p=0,009<0,05$)). NREM3 evre değerinin ortalaması ise PBHİ 15 ve üzerinde olanlarda, PBHİ 15'in altında olanlara göre düşük bulunmuştur ($t=-3,277$; $p=0,002<0,05$) (tablo 5).

Uyku organizasyonu parametrelerinden, TKS, TUS, UL, REML süreleri, UE ve W, REM evre değerleri ortalamalarının, PBHİ değişkenine göre, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

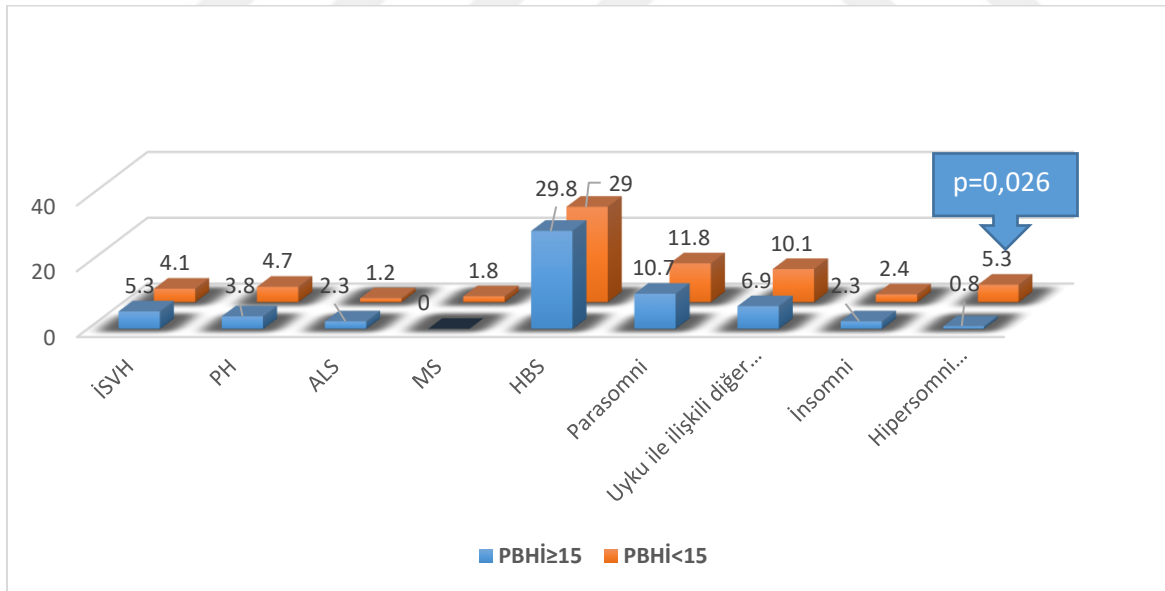
Şekil 10. Tanı gecesi PBHİ ≥ 15 olan hastalar ile, PBHİ < 15 olan hastalarda demografik veriler ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 11. Tanı gecesi PBHİ ≥ 15 olan hastalar ile, PBHİ < 15 olan hastalarda kardiyak ve diğer sistemik hastalıkların karşılaştırılması.



Şekil 12. Tanı gecesi PBHİ ≥15 olan hastalar ile, PBHİ <15 olan hastalarda nörolojik hastalık ve diğer uyku bozukluklarının karşılaştırılması.



Tablo 5. Tanı gecesi PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalar ile, PBHİ 15'in altında olan hasta gruplarında, uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması.

	Tanı gecesi PBHİ ≥ 15	Tanı gecesi PBHİ < 15	t	p
	Ort-SS	Ort-SS		
TKS (dk)	442,6-35,2	441,7-43,9	0,189	0,850
TUS (dk)	366,5-56,5	369,3-53,7	-0,425	0,671
UL (dk)	19,8-25,2	18,4-22,1	0,529	0,597
REML (dk)	147,1-81,6	127,6-77,7	1,680	0,095
UE (%)	82,9-10,9	83,2-10,7	-0,189	0,850
W (%)	14,1-9,8	14-10,1	0,037	0,970
NREM1 (%)	9,5-6,1	7,7-4,9	2,776	0,007
NREM2 (%)	47,7-12,2	44,3-9,9	2,644	0,009
NREM3 (%)	17,1-9,4	20,4-7,7	-3,277	0,002
REM (%)	13,1-6,7	13,6-6,3	-0,709	0,479

4.8. Tedavi gecesi periyodik bacak hareket parametrelerinin değerlendirilmesi:

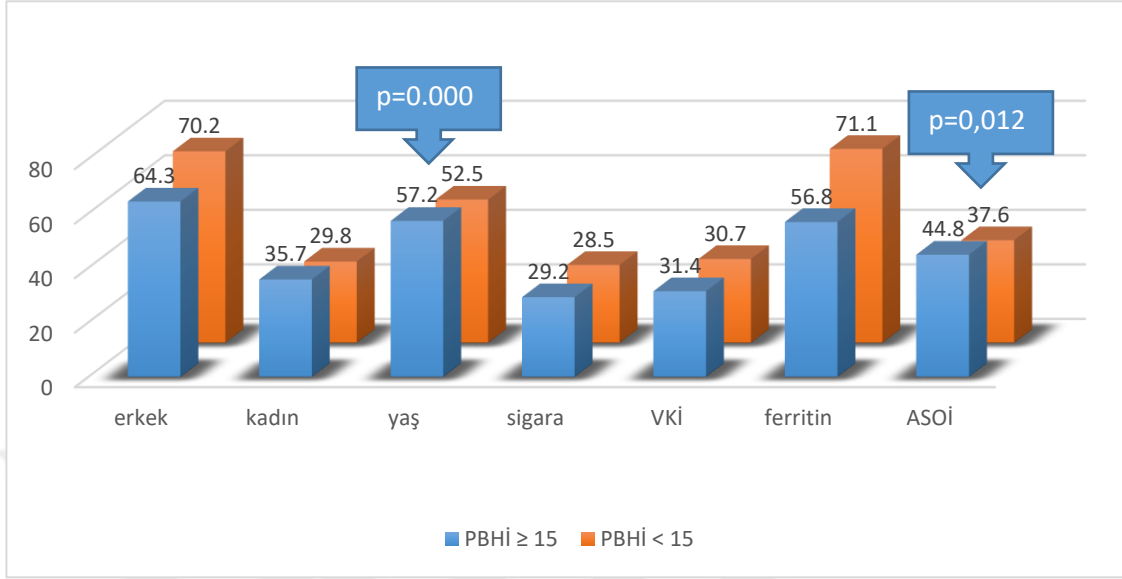
Tedavi gecesi, PBHİ 15 ve üzerinde olan (UPHB tanısı alan) hastalarla, PBHİ 15'in altında olan hasta verilerinin karşılaştırılmasında, UPHB tanısı alan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($t=3.793$; $p=0.000<0,05$). (şekil 13).

Eşlik eden nörolojik hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Değerlendirilen diğer hastalıklardan HT, HL ve kardiyak hastalıklar karşılaştırıldığında ise, PBHİ 15 ve üzerinde olan yani UPHB tanısı alan hastalarda, tüm bu hastalıkların istatistiksel olarak anlamlı, yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla; ($X^2=6,924$; $p=0,006<0.05$); ($X^2=4,759$; $p=0,019<0.05$); ($X^2=3,680$; $p=0,040<0.05$)), (şekil 14).

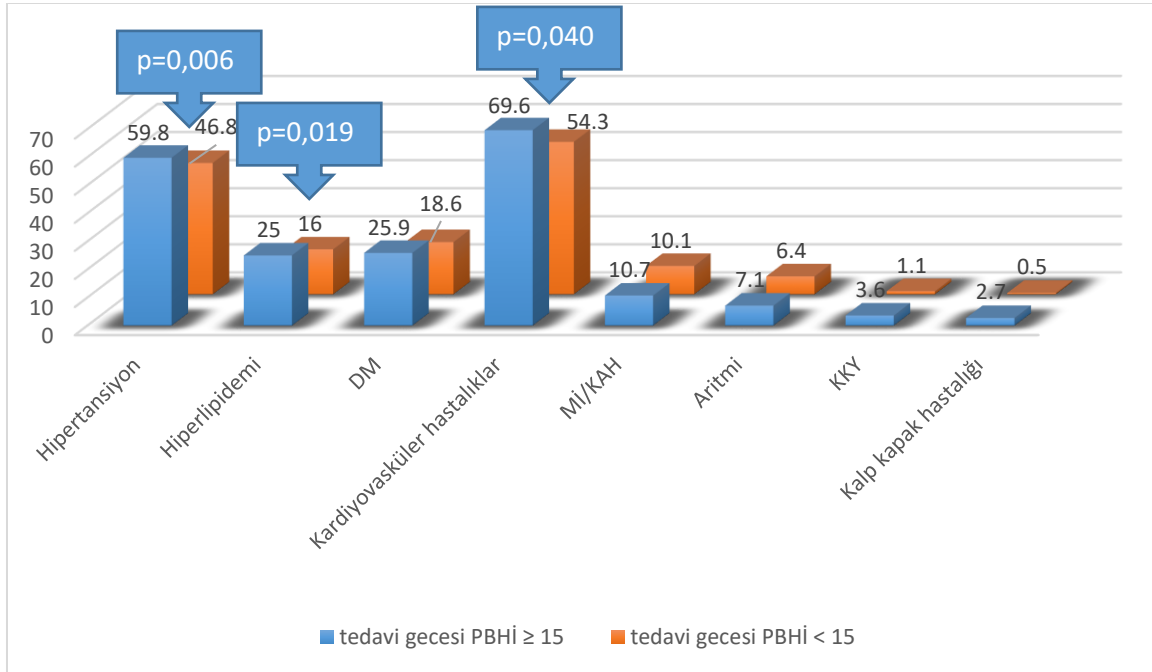
OUAS dışındaki uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalarda, PBHİ 15'in altında olanlara göre daha yüksek bulunurken ($X^2=5,043$; $p=0,022<0.05$), hipersomni, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalarda hiç saptanmamıştır ($X^2=6,163$; $p=0,009<0.05$); (şekil 15). Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından HBS, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalarda, 15'in altında olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($X^2=4,562$; $p=0,023<0.05$).

Uyku parametreleri açısından değerlendirildiğinde, anormal solunum olay indeksi ortalaması, PBHİ 15 ve üzerinde olanlarda, PBHİ 15'in altında olanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,012$). Diğer uyku parametrelerinde, anlamlı fark bulunmamıştır.

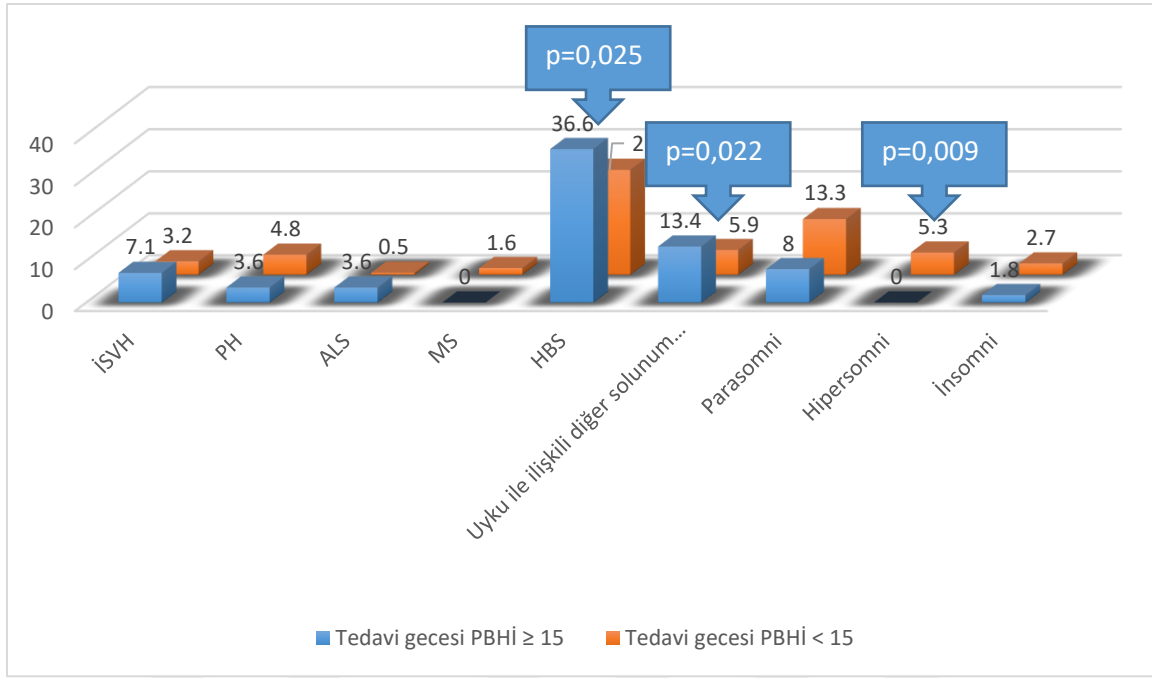
Şekil 13. Tedavi gecesi PBHİ $\geq$ 15 olan hastalar ile PBHİ <15 olan hastalarda demografik veriler ve ferritin, ASOI değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 14. Tedavi gecesi PBHİ $\geq$ 15 olan hastalar ile, PBHİ <15 olan hastalarda kardiyak ve sistemik hastalıkların karşılaştırılması.



Şekil 15. Tedavi gecesi PBHİ $\geq$ 15 olan hastalar ile, PBHİ <15 olan hastalarda nörolojik hastalık ve uyku bozukluklarının karşılaştırılması.



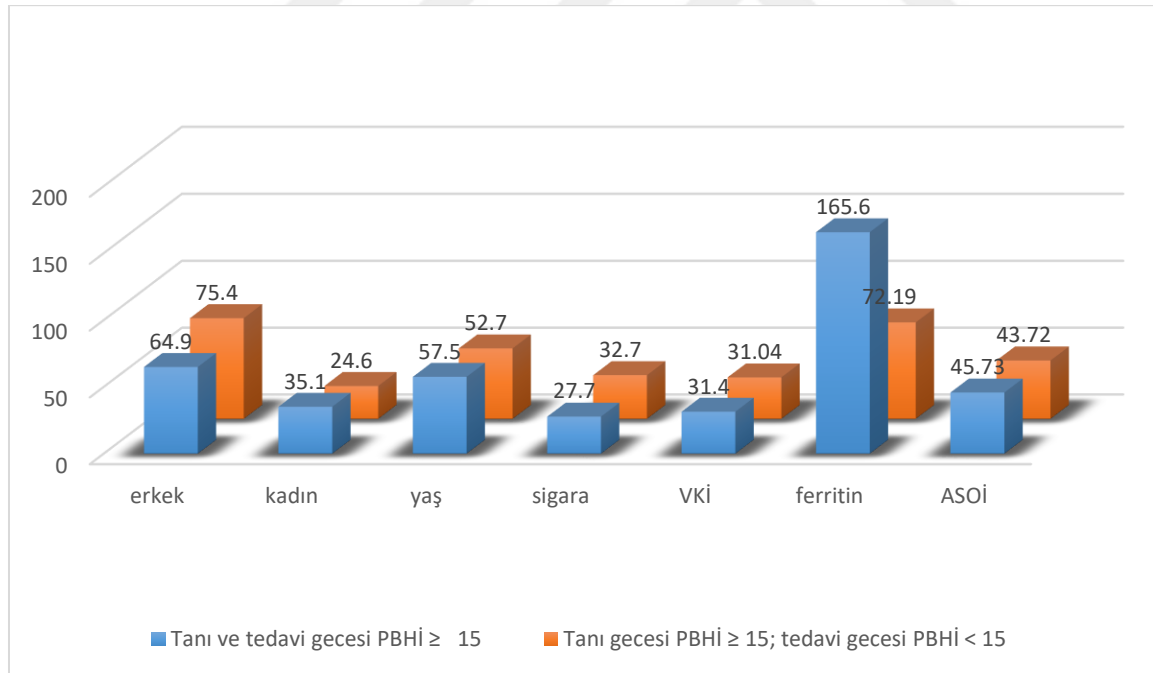
Tablo 6. Tedavi gecesi PBHİ $\geq$ 15 olan hastalarla, PBHİ<15 olan hastalarda uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması.

	Tedavi gecesi PBHİ $\geq$ 15	Tedavi gecesi PBHİ < 15	t	p
	Ort-SS	Ort-SS		
Tedavi gecesi TKS (dk)	447,1-39,2	443,3-30,6	0,935	0,350
Tedavi gecesi TUS (dk)	370,7-56,9	376,6-49,3	-0,933	0,352
Tedavi gecesi UL (dk)	22,9-25,1	17,1-25,3	1,924	0,055
Tedavi gecesi REML (dk)	129,6-83,7	117,4-81,3	1,102	0,272
Tedavi gecesi UE (%)	82,8-10	84,9-9,4	-1,795	0,074
Tedavi gecesi W (%)	12,9-9,6	12,1-8,6	0,825	0,410
Tedavi gecesi NREM1(%)	6,3-3,8	6,1-2,9	0,583	0,560
Tedavi gecesi NREM2(%)	41,6-10,6	42,4-10,1	-0,657	0,512
Tedavi gecesi NREM3(%)	23,1-9,1	22,9-7,8	0,184	0,860
Tedavi gecesi REM (%)	16,7-7,9	16,6-7,2	0,080	0,936

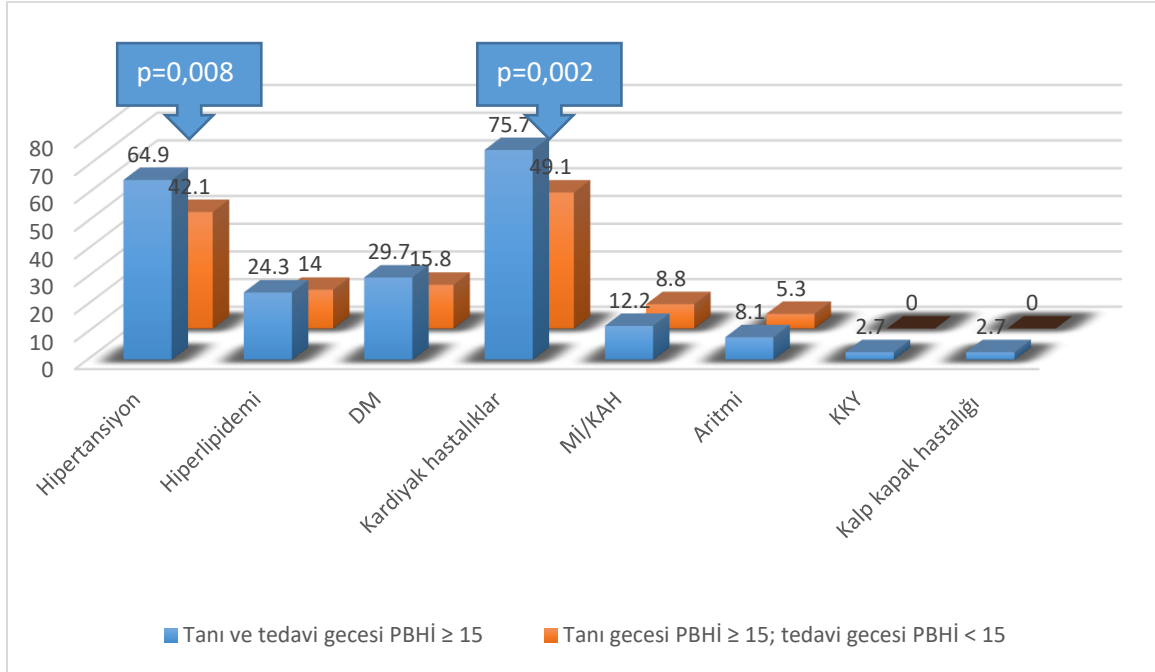
4.9. Tanı ve tedavi gecesi periyodik hareket parametrelerinin karşılıklı değerlendirilmesi:

Tanı ve tedavi gecesi, PBHİ 15 ve üzerinde olan 74 hasta ile, tanı gecesi PBHİ 15 ve üzerinde olup, tedavi gecesi ise 15'in altına inen, 57 hastanın demografik özellikleri, sistemik, nörolojik hastalıklar ve diğer uyku bozukluklarının karşılaştırılması şekil 16a-c'de gösterilmiştir. Karşılaştırılan tüm değişkenler arasından, sadece HT ve kardiyak hastalıklar birinci grupta ikinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $X^2=6,738$; $p=0,008<0.05$ $X^2=9,868$ $p=0,002$). Diğer değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Karşılaştırılan tanı ve tedavi gecesi uyku parametrelerinde de anlamlı farklılık bulunmamıştır (tablo 7).

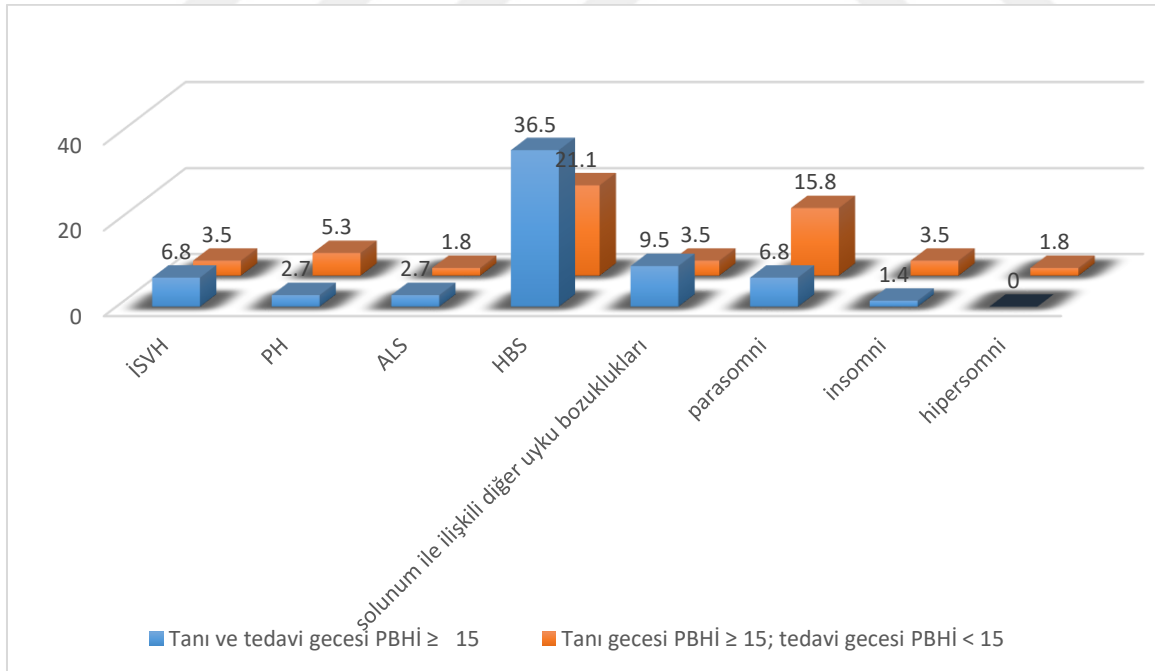
Şekil 16a. Tanı ve tedavi gecesi PBHİ ≥ 15 olan hasta grubu ile, tanı gecesi PBHİ ≥ 15 olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda demografik veriler, ferritin ve ASOI değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 16b. Tanı ve tedavi gecesi PBHİ ≥ 15 olan hasta grubu ile, tanı gecesi PBHİ ≥ 15 olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda sistemik ve kardiyovasküler hastalıkların karşılaştırılması.



Şekil 16c. Tanı ve tedavi gecesi PBHI ≥ 15 olan hasta grubu ile, tanı gecesi PBHI ≥ 15 olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda, nörolojik hastalık ve diğer uyku bozukluklarının karşılaştırılması.



Tablo 7. Tanı ve tedavi gecesi PBHİ ≥ 15 olan hasta grubu ile, tanı gecesi PBHİ ≥ 15 olup, tedavi gecesi 15'in altına inen hasta grubunda, uyku parametreleri ve evrelerinin karşılaştırılması.

	tanı gecesi PBHİ ≥ 15 - tedavi gecesi PBHİ ≥ 15	tanı gecesi PBHİ ≥ 15 - tedavi gecesi PBHİ < 15	t	p
	Ort-SS	Ort-SS		
Tanı gecesi TKS (dk)	436,5-37,4	450,5-30,7	-2,285	0,024
Tanı gecesi TUS (dk)	358,7-56,9	376,7-54,8	-1,819	0,071
Tanı gecesi UL (dk)	17,5-20,6	22,7-30,1	-1,164	0,246
Tanı gecesi REML (dk)	142,3-84,8	152,1-79,1	-0,522	0,603
Tanı gecesi UE (dk)	82,5-11,4	83,6-10,3	-0,574	0,567
Tanı gecesi W (%)	14,7-10,5	13,2-8,9	0,905	0,367
Tanı gecesi NREM1 (%)	8,8-5,5	10,3-6,8	-1,371	0,173
Tanı gecesi NREM2 (%)	48,5-12,9	46,5-11,4	0,943	0,348
Tanı gecesi NREM3 (%)	16,3-9,5	18,1-9,2	-1,022	0,309
Tanı gecesi REM (%)	13,3-6,3	12,8-7,3	0,458	0,648
Tedavi gecesi TKS (dk)	447,1-28,3	443,6-25,3	0,725	0,470
Tedavi gecesi TUS (dk)	372,8-56,7	368,9-55,2	0,393	0,695
Tedavi gecesi UL (dk)	23,3-26,1	18,9-27,6	0,936	0,351
Tedavi gecesi REML (dk)	129,2-85,8	126,9-90,1	0,124	0,901
Tedavi gecesi UE (%)	83,4-10,9	83,1-11,4	0,109	0,914
Tedavi gecesi W (%)	12,7-10,3	14,1-11,1	-0,695	0,489
Tedavi gecesi NREM1 (%)	6,3-3,9	6-3,4	0,466	0,642
Tedavi gecesi NREM2 (%)	42,1-11,5	40,6-12,2	0,697	0,487
Tedavi gecesi NREM3 (%)	22,4-9,9	23,2-8,4	-0,479	0,633
Tedavi gecesi REM (%)	17,1-7,9	16,3-7,3	0,611	0,543

Uykuda periyodik hareket bozukluğunda belirleyici faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılan regresyon analizinde, tedavi gecesi PBHİ ile, ASOI, ferritin, VKİ ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. UPHB tanılı hastaların, PBHİ ile ASOI, VKİ ve ferritin ortalama

değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, hastaların ortalama yaşı ile, PBHİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($F=6,050$; $p=0,003<0,05$) (tablo 8).

Tablo 8. Tedavi gece PBHİ ≥ 15 olan hastaların ASOİ ve yaş ile korelasyonu.

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	β	t	p	F	Model (p)	R ²
PBHİ	Sabit	-5,782	-0,366	0,715	6,050	0,003	0,084
	Yaş	0,851	3,144	0,002			
	ASOİ	0,188	1,488	0,140			

Yukarıdaki parametrelere ek olarak, UPHB tanısı alan hastalarda, tanı gecesi saptanan PBHİ, HT, HL, DM, aritmi, Mİ/KAH, KKY, kalp kapak hastalığı, İSVH, insomni, uyku ile ilişkili diğer solunum bozuklukları ve parasomni değişkenleri, analize eklendiğinde, hasta yaşının PBHİ üzerindeki anlamlı etkisinin ortadan kalktığı izlenmiştir. Buna karşın, hastaların tanı gecesi PBHİ düzeyinin, tedavi gecesi PBHİ ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür ($\beta=0,417$, $p=0,001<0,05$).

Hastalıklar ele alındığında, HT olan hastalarda, tedavi gecesi PBHİ'nin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($\beta=32,884$, $p=0,021<0,05$). Aynı zamanda kardiyak hastalıkların alt grupları ayrı ayrı ele alındıklarında, PBHİ düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı etkileşim göstermemelerine rağmen, herhangi bir kardiyak hastalığın varlığının, UPHB tanılı hastalarda PBHİ'ni yükselten bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($\beta=39,908$, $p=0,012<0,05$). Uykuda Periyodik Hareket bozukluğu tanılı hastalarda, HBS varlığının da, PBHİ'ni arttırmakta olduğu saptanmıştır ($\beta=0,132$, $p=0,026<0,05$).

İncelenen diğer parametrelerin, tedavi gecesi PBHİ ile, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (tablo 9).

Tablo 9. UPHB tanılı hastalarda belirleyici faktörlerin incelenmesi.

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	β	t	p	F	Model (p)	R ²
PBHİ	Sabit	-6,275	-0,315	0,754	1,813	0,049	0,159
	tanı gecesi PBHİ	0,417	3,392	0,001			
	Yaş	0,564	1,531	0,132			
	ASOİ	0,184	1,172	0,246			
	HT	32,884	2,380	0,021			
	Aritmi	26,714	1,820	0,074			
	Mİ/KAH	2,235	0,183	0,855			

HL	6,422	0,671	0,505			
KKY	-30,720	-1,216	0,229			
Kalp Kapak hastalığı	1,305	0,042	0,967			
Tüm Kalp Hastalıkları	39,908	2,593	0,012			
DM	1,884	0,208	0,836			
İSVH	5,401	0,315	0,754			
İnsomni	14,238	0,599	0,551			
Uyku ile ilişkili Solunum Bozuklukları	2,996	0,234	0,816			
Parasomni	-4,367	-0,388	0,699			
HBS	0,132	2,244	0,026			

Tanı ve tedavi gecesi PBHİ, pearson korelasyon analizi ile tekrar incelendiğinde, %40 düzeyinde pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0,000<0,05$).

5. TARTIŞMA

Uykuda periyodik hareket bozukluğu ve obstrüktif uyku apne sendromu en yaygın ve birlikteliği çok sık olan uyku bozukluklarıdır. Obstrüktif uyku apne sendromunda, periyodik bacak hareketleri ile anormal solunum olayları arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiş ancak neden-sonuç ilişkisi henüz ortaya konulamamıştır. Biz, çalışmamızda OUAS hastalarında tanı gecesi ortaya çıkan, periyodik bacak hareketlerini (PBH) ve invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile, anormal solunum olaylarının ortadan kaldırılmasına rağmen, PBH'nin devam ettiği ve bu nedenle UPHB tanısı alan hastalarda, PBH ile ilişkili parametreleri ve iki hastalık arasındaki, neden-sonuç ilişkisini araştırdık.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu, erişkin popülasyonda oldukça yaygın görülen bir uyku hastalığıdır. Beş Avrupa ülkesini kapsayan, 18,980 kişinin katıldığı bir çalışmada, genel popülasyonda UPHB prevalansı %3,9 olarak saptanmıştır (157). Amerika Birleşik Devletlerinde, 592 kişi ile yapılan bir diğer çalışmada ise UPHB prevalansı %7,6 olarak bulunmuştur (158). OUAS ile birliktelik gösteren, UPHB sıklığını araştıran çalışmalara bakıldığında, literatürde farklı oranlar bildirilmiştir. Carelli ve ark.'nın OUAS tanısı alan 26 hasta ile yaptıkları çalışmada bu oran %61,5 olarak saptanmıştır (31). Fry ve ark.'nın OUAS

tanısı alan 33 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada ise, hastaların %42'sinde eşlik eden UPHB olduğu görülmüştür(159). Hubuo ve ark.'nın 50 kişilik hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada ise, UPHB'nin %38,5 sıklığında OUAS'a eşlik ettiği saptanmıştır (160). Bu bulgular OUAS'da UPHB'nin genel popülasyona oranla çok daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise OUAS tanısı almış 300 hasta değerlendirilmiş ve UPHB görülme sıklığı %37 olarak saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen oranlara benzer şekilde, genel popülasyonda görülme oranına kıyasla çok daha yüksektir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının diğer çalışmalara göre oldukça yüksek olması, bu birlikteliğin varlığını daha net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, Ohayon ve ark.'nın Avrupada genel nüfusta 18,980 kişi ile yaptıkları çalışmada, UPHB kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır (157). OUAS tanısı alan hastalar ile yapılan çalışmalara bakıldığında, 923'ü erkek olan, toplam 997 hastada, oransal olarak bakıldığında UPHB'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (161). Ren ve ark.'ının OUAS tanılı 182 kadın ve 182 erkek hasta gruplarını karşılaştırdığı bir diğer çalışmada da PBH ileri yaştaki kadınlarda daha yüksek saptanmış, genç hastalarda ise cinsiyet farkının ortadan kalktığı görülmüştür (162). Çalışmamızda ise, literatür bulgularından farklı olarak OUAS ile birliktelik gösteren UPHB, erkeklerde 2 kat daha sık bulunmuştur. Çalışmamızdaki erkek/kadın oranının 204/96 olması bu duruma neden olmuş olabilir. Diğer yandan, çalışmamızda OUAS ve UPHB birlikteliği saptanan hastaların büyük çoğunluğunda, eşlik eden HBS'nin olmaması, HBS'nin eşlik etmediği UPHB'nin, çoğunlukla erkek hastalarda görüldüğü hipotezini de akla getirmektedir.

Demografik özelliklerden VKİ'ye bakıldığında, 997 OUAS hastası ile yapılan bir çalışmada, OUAS tedavisi sonrasında, UPHB tanısı kesinleşen, sadece tanı gecesi patolojik düzeyde PBH saptanan ve hiç PBH'leri olmayan hasta grupları karşılaştırılmış ve bu üç grupta VKİ ortalaması birbirine benzer bulunmuştur (161). OUAS tanılı 50 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise, UPHB olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında VKİ'de anlamlı farklılık saptanmamıştır (160). Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak, VKİ ortalaması, UPHB tanısı alan hastalar ile, UPHB tanısı dışlanan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Uykuda periyodik hareket bozukluğunun, yaşla olan ilişkisi değerlendirildiğinde, genel popülasyonda ileri yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (164-167). Toplam 592 katılımcının olduğu bir prevalans çalışmasında, yaş ortalaması, patolojik düzeyde periyodik

bacak hareketi olan hastalarda yüksek tespit edilmiştir (168). Ağırlıklı olarak, beyaz ırka mensup erkeklerin dahil edildiği 2793 kişilik başka bir çalışmada da, PBHİ ile yaş arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (169). Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak, UPHB tanılı hastaların yaş ortalamasının, UPHB'si olmayanlara kıyasla yüksek olduğu ve yaş arttıkça PBHİ'nin de anlamlı ölçüde arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, OUAS'a eşlik eden UPHB'nin de, genel popülasyondaki gibi, yaşa bağlı olarak arttığını desteklemektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda invaziv olmayan pozitif hava yolu basıncı tedavisi uygulandıktan sonra, anormal solunum olaylarının ortadan kaldırılması ile, yüzeyel NREM uyku süresinde azalma, derin NREM ve REM uyku evrelerinde ise artma beklenmektedir ("rebound"). OUAS tanılı 335 hastada CPAP tedavisinden sonra, %40 oranında derin NREM ve %20 oranında REM uyku evrelerinde 'rebound' etki izlenmiştir (170). OUAS tanılı 38 erkek hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da benzer olarak, CPAP tedavi gecesinde derin NREM ve REM uyku evre sürelerinde anlamlı düzeyde uzama saptanmıştır (171). Çalışmamızda da, OUAS hastalarında tedavi sonrası uyanıklık, yüzeyel NREM uyku süresi anlamlı olarak azalmış, derin NREM ve REM uyku süreleri ise anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgular, tedavinin başarılı olduğunu, derin NREM ve REM uyku evre sürelerinde "rebound" etkinin izlendiğini, ve hastaların uyku kalitesinin arttığını göstermektedir. Patolojik düzeyde Periyodik bacak hareketleri olan ve pramipeksol ile tedavi edilen ve edilmeyen iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, UPHB'si kontrol altında olan hastaların, derin NREM ve REM uyku evre sürelerinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (172). Bizim çalışmamızda ise, tanı gecesi PBHİ 15'in üzerinde ve altında olan hastalar, uyku makroorganizasyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında, PBHİ 15 ve üzerinde olan hastalarda yüzeyel NREM uyku süresi daha uzun, derin NREM uyku süresi ise daha kısa olarak izlenmiştir. Bu bulgu, bacak hareketlerinin, anormal solunum olaylarına ek olarak uykuyu daha da bozduğunu desteklemektedir. OUAS tedavisi ile, patolojik düzeyde periyodik bacak hareketi devam eden ve UPHB tanısı alan hastalar ile, OUAS tedavisi sonucu, patolojik düzeyde periyodik bacak hareketi saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında ise, uyku makroorganizasyon parametrelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum, UPHB'nin, uykunun makroorganizasyonunu etkilediğini ve OUAS tedavisi sonrası beklenen "rebound" etkiyi ortadan kaldırdığını desteklemektedir. Bu bulgu, OUAS hastalarında, OUAS tedavisine rağmen, sübjektif iyileşmenin olmadığı durumlarda, arka planda, uykunun makroorganizasyonunu bozan, UPHB'nin akla getirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu tanısı alan hastalarda, anormal solunum olaylarının periyodik bacak hareketleri ile ilişkisini inceleyen, 91 hasta ile yapılan bir çalışmada, ASOİ arttıkça UPHB tanılı hastaların PBHİ'nin de arttığı gösterilmiştir (173). Başka bir çalışmada ise, 57 hasta değerlendirilmiş ve ASOİ ile PBHİ arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (174). Bizim çalışmamızda da, UPHB tanılı hastalarda ASOİ ile PBHİ arasında anlamlı ilişki saptanmamış ancak, ortalama ASOİ değeri, UPHB tanılı hastalarda, UPHB olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu ileri derecede OUAS hastalarında, UPHB ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında biyoelektrik uyanıklık reaksiyonları ve aralıklı hipoksemiye bağlı olarak, sempatik sistem hiperaktivitesi oluşmaktadır ki, bu patolojik süreç hipertansiyona ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (175). Artan sempatik sistem aktivitesinin PBH'nin oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir (176). Aynı zamanda, PBH'nin de aşırı sempatik sistem aktivasyonuna sebep olarak, hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları tetiklediği bildirilmiştir (177). Toplam 10 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, PBH'nin %99'unda sempatik sistem aktivasyonuna sekonder taşikardi izlenmiştir (163). Farklı bir çalışmada da, periyodik bacak hareketlerini takiben sistolik kan basıncında ortalama % 23 artış saptanmıştır ki, bu değer obstrüktif uyku apne sendromunda saptanan yükselişle benzer olarak değerlendirilmiştir (178). Bizim çalışmamızda UPHB tanılı hastalarda, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon sıklığı, UPHB'si olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ilave olarak, UPHB tanılı hastalarda, PBHİ ile, kardiyak hastalıklar ve hipertansiyon arasında da anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca, tanı gecesi patolojik düzeyde PBH'si olan ve tedavi gecesi UPHB tanısı kesinleşen hastaları, sadece tanı gecesi PBH'si patolojik düzeyde yüksek saptanan hastalarla karşılaştırdığımızda da, HT ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığı, UPHB tanısı kesinleşen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, PBH'nin literatürle uyumlu olacak şekilde izole sempatik sistem aktivasyonuna neden olduğu bilgisini desteklemektedir. Literatürden elde edilen veriler ile, çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kardiyovasküler hastalık riskini zaten arttırdığı bilinen OUAS'a, UPHB'nin eşlik etmesi durumunda, tek başına, invaziv olmayan pozitif basınçlı havayolu tedavisinin yeterli olamayacağı sonucunu ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler komorbiditeye sahip OUAS hastalarında, UPHB mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

Huzursuz bacaklar sendromu ve UPHB, çok sıklıkla birliktelik gösterir. Huzursuz bacaklar sendromu olan hastaların %85'inde UPHB saptanmakta, primer tanının UPHB olduğu

hastaların da %50'sine HBS eşlik etmektedir. HBS tanısı alan, 133 hasta ile yapılan bir çalışmada, ilk gece PSG kaydı sırasında hastaların %80'nine ve ikinci gece PSG kaydı sırasında ise, %88'ne patolojik düzeyde PBH'leri eşlik etmiştir (179). Çalışmamızda da, UPHB hastalarında, en sık saptatan uyku bozuklukluğu HBS'dir. Huzursuz bacaklar sendromu, UPHB hastalarının %37'sine eşlik etmektedir. Genel popülasyonda HBS prevalansı %5,5 oranında bildirilmektedir (157). Türkiye'de yapılmış genel popülasyon çalışmasında ise, HBS prevalansı %5,2 olarak saptanmıştır (28). Çalışmamızda, genel popülasyonla karşılaştırdığımızda, UPHB'ye eşlik eden HBS çok daha yüksek oranda saptanmıştır. Aynı zamanda, UPHB tanılı hastalarda PBHİ arttıkça, HBS saptanma oranının da, anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, çok daha az sayıda, 30 kişilik HBS tanılı hasta ile yapılan ve PBHİ ile HBS arasında anlamlı pozitif ilişki saptanan diğer bir çalışma ile, benzerlik göstermektedir (180).

Çalışmamızda, UPHB tanılı hastalarda, OUAS dışında, diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları da, UPHB olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Şimdiyedek literatürde UPHB ile birliktelik gösteren, OUAS dışındaki uykuda solunum bozuklukları sıklığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, bu kapsamda da literatüre katkı sağlamıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan, 86 hastanın dahil edildiği, OUAS ve UPHB birliğteğini inceleyen bir çalışmada, tanı ve tedavi gecesi PBHİ ortalaması bakıldığında, OUAS tedavi edildikten sonra, UPHB tanısı alan hastalarda, tedavi gecesi PBHİ, tanı gecesi PBHİ ortalamasından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (173). Başka bir çalışmada, 57 OUAS hastasının tanı ve tedavi gecesi PBHİ'leri karşılaştırılmış, tedavi gecesi yüksek PBHİ'i saptanan hastalarda, tanı gecesi de PBHİ yüksek izlenmiştir (174). Bizim çalışmamızda da, anlamlılık düzeyine erişmemekle birlikte, buna benzer olarak, UPHB tanılı hastaların PBHİ ortalaması, tedavi gecesinde, tanı gecesine göre anlamlılık göstermese de yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda, UPHB tanısı alan hastalarda, tanı gecesi PBHİ değeri arttıkça, tedavi gecesi de PBHİ'nin arttığı görülmüştür. Bu bulgular, OUAS ortadan kaldırıldıktan sonra, UPHB'nin daha belirgin ve artmış olarak ortaya çıktığı hipotezini desteklemektedir.

Sonuç olarak bu çalışma;

- 1- Obstrüktif uyku apne sendromu ile birliktelik gösteren UPHB'nin erkeklerde daha sık saptandığını;

- 2- Obstrüktif uyku apne sendromu ile birliktelik gösteren Uykuda periyodik hareket bozukluğunda, yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve yaş arttıkça PBHİ'nin de anlamlı ölçüde arttığını;
- 3- Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında OUAS tedavisine rağmen, sübjektif iyileşmenin olmadığı durumlarda, arka planda uykunun makroorganizasyonunu bozan UPHB'nin sıklıkla eşlik edebileceğini;
- 4- İleri derecede OUAS hastalarında, UPHB'nin ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu;
- 5- Kardiyovasküler komorbiditeye sahip OUAS hastalarına, UPHB'nin eşlik etmesi durumunda, tek başına invaziv olmayan pozitif havayolu basıncı tedavisinin yeterli olamayacağını ve mutlaka UPHB'nin araştırılması ve tedavi edilmesi gerektiğini;
- 6- Obstrüktif uyku apne sendromu ortadan kaldırıldıktan sonra, UPHB'nin daha belirgin ve artmış olarak ortaya çıkabileceğini;
- 7- Obstrüktif uyku apne sendromu dışında diğer uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının da, UPHB hastalarında anlamlı düzeyde yüksek saptandığını;
- 8- Uykuda periyodik hareket bozukluğuna eşlik eden, en sık uyku bozukluğunun HBS olduğunu ve UPHB tanılı hastalarda, PBHİ arttıkça HBS saptanma oranının da anlamlı olarak arttığını göstermiştir.

Tüm bu bulgular, OUAS ile UPHB birlikteliğini ve neden – sonuç ilişkisini daha net olarak ortaya koymak için, çok daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



Kaynaklar

1. Yong T, Peppard PE, Gottie DJ. Epidemiology of obstructive sleep apne: a population healt perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1217-39.
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465-484.
3. Stradling JR, Davies RJO. Sleep 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 2004; 59: 73–8.
4. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 1991; 46: 85–90.
5. Grunstein, R., Wilcox, I', Yang, T. S., Gould, Y., & Hedner, J. Snoring and sleep apnoea in men: Association with central obesity and hypertension. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 1993;17:533-540.

6. Romero-Corral, A., Capiès, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: Implications for treatment. *Chest*, 2010;137:711-719.
7. Remmers, I. E., deGroot, W. J., Sauerland, E. K., & Aneke, A. M. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *Journal of Applied Physiology*, 44, 931-8.
8. Suratt, P. M., Dee, P., Atkinson, R. L., Armstrong, P., & Wilhoit, S. C (1983). Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *The American Review of Respiratory Disease*, 127, 487-492.
9. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In Guilleminault C, editor. *Sleep and Waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley; 1982; 265-95.
10. Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1997; 19: 801-10.
11. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, et al. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2003;26:717-20.
12. Kryger MH, Roth T. Dement WC: *Principles and Practice in Sleep Medicine*, (5th) 2010
13. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., and Quan SF: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications*, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007
14. *International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005
15. Shneerson, J.M., *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders*. 2005 (Second Edition): p.1-22, 229-262.
16. American Academy of Sleep Medicine, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. 2007: p.17-31.
17. Schulz, H., Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*, 2007.3(7): p.752.
18. Douglas JN. *Clinician's guide to sleep medicine*. London, UK. 2002; pp5-12.
19. ASDA- Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorder. Diagnostic and Coding Manual*, Ed.2; Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.

20. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, 2016.
21. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994; 1-16
22. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4
23. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Eng J Med 1993; 328: 1230-1235.
24. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walslaben JA, Enright PL, Samet JM. Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162:893–900.
25. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleepdisordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:1186–1192.
26. Grunstein, R., Wilcox, R., Yang, T. S., Gould, Y., & Hedner, J. Snoring and sleep apnoea in men: Association with central obesity and hypertension. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 1993;17:533-540.
27. Romero-Corral, A., Capies, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: Implications for treatment. Chest, 2010;137:711-719.
28. Demir A, Ardic S, Firat H, et al. for the TAPES Investigation Committee. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. Sleep and Biological Rhythms 2015;13:298-308. doi:10.1111/sbr.12118.
29. Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computer tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995;107:589.
30. Shepard JW, Jr, Gefter WB, Gilleminault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, et al. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 1991;14:361.
31. Isono S, Remmers J, k. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. Ed: Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. pp. 642-656. W.B.Saunders Company, Philadelphia, USA, 2005.

32. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, StoohsR. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545.
33. Kyzer S, Charuzi I. Obstructive Sleep Apnea in the Obese. *World J Surg* 1998;22:998-1001.
34. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1995;8:1161.
35. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325.
36. Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit CareMed* 2003;167:563–569.
37. Li MX, Yan CY, Wang S. New insights on the role of the insular cortex and habenula in OSA. *Sleep Breath.* 2015 Dec;19(4):1347-53
38. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, Young T. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004;63:664–668.
39. Cao C., Wu B., Wu Y., Yu Y., Ma H., Sun S., Zhang Q., Ding Q., Chen L.,Deng Z. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2015 Mar 10:5.8966
40. Asker S, Taspinar M, Koyun H, Ozbay B, Arisoy ACaveolin-1 polymorphisms in patients with severe obstructive sleep apnea. *Biomarkers.* 2017 Feb;22(1):77-80
41. De Lima FF., Mazzotti DR., Tufik S., Bittencourt L. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Sleep Breath.* 2016 Mar;20(1):331-8
42. Coleman j. Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. *Otolaryngeal Clin North Am* 1999; 32: 235-41.
43. Tomfohr L., Ancoli-Israel S., Lored J.,Dimsdale J. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Fatigue and Sleepiness in Patients with Obstruvtive Sleep Apnea: Data from a Randomized Controlled Trial. *Journal Sleep* 34(1):121-126; 2011
44. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
45. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763.

46. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-35.
47. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201.
48. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-62.
49. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive Sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227.
50. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
51. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-12.
52. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-63.
53. Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and Sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-7.
54. Ng TP, Seow A. Prevalence of snoring and Sleep breathing releated disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J* 1998; 12: 198-203.
55. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-51
56. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregates of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 682–687.
57. Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. *Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.*
58. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB. Snoring in a Hispanic-American population. *Arch intern Med* 1990; 150: 597-601.
59. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition.* Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994;1-16.
60. Schlosshan D, Elliot M. clinical presantation and diagnosis of obstrüktif sleep apnoea hypopnoea syndrome . *Thorax* 59:667-689,2004.
61. Bassiri A, Guilleminault C. clinical featurus and evoluation of obstructive sleep apnea hipopnea sendrome. Ed: Kryger M, Roth T, Dement W. *Principles and practice of sleep medicine* . pp. 869-878 W.B.Saunders Company, Philadelphia, USA, 2000.

62. Ekinci M, Ekinci A, Keles H ve arkadaşları. Risk factors and correlates of snoring and observed apnea. *Sleep Medicine* 2007;3:290-296.
63. Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougall JG, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989;77: 407-411.
64. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 46:187-192;1998
65. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14(6):540-545,1991.
66. Murray W, Johns M. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. *Chest* 103:30-36,1993.
67. Carskadon M, Dement W, Mitler M et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9:519-524,1986.
68. Mirici A, Bingöl K, Kayar H ve arkadaşları. Obstrüktif sleep apne sendromu semptom prevalansını araştıran bir anket çalışması. *Solunum* 4:7-10, 2008.
69. Sharafkhaneh A, Richardson P, Hirshkowitz M. Sleep apnea in a high risk population: a study of veterans health administration beneficiaries. *Sleep Medicine* 5:345-350,2004.
70. Kim H, Young T. Sleep disordered breathing and neuropsychological deficits. A population based study. *J Respir Crit Care Med* 1997;156:1813-1819.
71. Findley L, Levinson M, Bonnie R. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:427-435.
72. Charles F, George M. Sleepiness, sleep apnea, and driving. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:927-932.
73. Findley L, Smith C, Hooper J et al. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:857-859.
74. George C. Sleep. 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hipopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:804-807.
75. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-1025.
76. Turkington, P, Sircar M. Traffic accidents driving simulator performance and risk of road relationship between obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;56:800-805.

77. Lilley R, Feyer A, Kirk P et al. A survey of forest workers in New Zealand Do hours of work, rest, and recovery play a role in accidents and injury. *Journal of Safety Research* 2002;33:53-71.
78. Meston N, Davies RJO, Mullins R, Jenkinson C, Wass JAH. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Int Med* 2003; 254:447–54.
79. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–8.
80. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–6.
81. Manzella D, Parillo M, Razzino T, et al. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obes* 2002; 26: 370–5.
82. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998; 7(1):3–11.
83. Somers, V.K., et al., Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 1995. 96(4):p.1897-904.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S; Wright Jr JT; Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
85. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205-210.
86. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffr BB, Blaschke TF: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187–191.
87. John M. Shneerson, *Sleep Medicine: A Guide To Sleep and Its Disorders Chapter Obstructive Sleep Apnoeas And Snoring*, Second Edition Published By Blackwell Publishing Ltd 2005 Isbn-13: 978-1-4051-2393-8.
88. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204–210.

89. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
90. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK: Association of atrial fibrillation and sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364–367.
91. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK: Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589–2594.
92. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: Not just a sleep disorder. *Journal of Postgraduate Medicine* 57(2) ;168-175;2011
93. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:164-169.
94. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apne in acut cerebrovaskuler disease: final report on 128 patient. *Sleep.* 1999;22:217-223.
95. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol.* 2005;25:19-32
96. Rains JC, Poceta JS, Penzien DB. Sleep and headaches. *Curr Neurol and Neuroscience Report.* 2008;8:167-75.
97. Özbenli T, TİLKİ H. Klinik çalışma rehberi; baş ağrısı; 2014-2015;
98. Greenough GP, Nowell PD, Sateia MJ. Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2002;3:361-364.
99. Paiva T, Farnha A, Martins A, Batista A,Guilleminault C. Cronic headache and sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1997;157:1701-5.
100. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F, Yew WW. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headache? *Arch Intern Med* .1999;159:1765-8.
101. Alberti A, Mazotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apne syndrome and insomnia. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005;111:309-16.

102. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Levy J, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*.1995;18:43-52.
103. Bebee D.W, Gozal D, Obstruktive sleep apnea and the prefrontal cortex:towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruktion daytime cognitive and behavioral deficits, *J.Sleep Res*.2002;11:1-16.
104. Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen P. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res*.1999;8:7176
105. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnoea but no daytime sleepiness. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015-1023.
106. Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.
107. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199-252.
108. Köktürk O. uyku apne sendromu klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:117-126.
109. Susheel P. Patil, MD, PhD; Hartmut Schneider, MD, PhD; Alan R. Schwartz, MD and Philip L. Smith, MD. Adult Obstructive Sleep Apnea*Pathophysiology and Diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-37.
110. Aydın H, Sütçigil L: Uykuda Bilimsel işlevler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı*. 2001; 2: 75-8.
111. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999; 47(4): 499-511.
112. Culebras A. Polysomnography. In: *Clinical handbook of Sleep Disorders* 1996; 91-118.
113. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7:110.
114. American Academy of Sleep Medicine. Inter- national classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
115. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez ZL. Overview of management options for snoring and sleep apnea. *ERS* 1998:144-178.
116. Collard P, Rodenstein DO. Nasal continuous airway pressure in sleep apnea. *ERS* 1998:179-204.
117. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Gürsel G, Fırat H, Çetin N. “Overlap Sendromu” Kronik obstruktif akciğer hastalarında obstruktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1996;44:187-192.

118. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002;50.
119. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998;19(1):33-54.
120. Sullivan, C.E., et al., Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981. 1(8225):p.862-5.
121. Hoffstein, V., N. Zamel, and E.A. Phillipson, Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1984.130(2):p.175-8.
122. AASM Task Force Members: Epstein LJ, Kristo D, Strollo P, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
123. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Türk Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2007.s.71-82,TTD, 2007.
124. Engleman, H.M., et al., Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1993;48(9):p.911-4.
125. Faccenda, J.F., et al., Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001.163(2):p.344-8.
126. Phillips, B.G. and V.K. Somers, Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol*, 2000.119(2-3):p.181-7.
127. Somers, V.K., et al., Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 1995. 96(4):p.1897-904.
128. Alex CG, Aronson RM, Onal E, Lopata M. Effects of CPAP on upper airway and respiratory muscle activity. *J Appl Physiol* 1987;62:2026-30.
129. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, Patte F. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest*. 1994;105:429-33.
130. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurochem* 1953; 16:166-71.
131. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In Guilleminault C, editor. *Sleep and Waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley; 1982; 265-95.

132. American Sleep Disorders Association Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16:748–59.
133. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, et al. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep* 1982; 5 Suppl 2: S191-202.
134. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, et al. Nocturnal myoclonus and activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-40
135. Bliwise D, Petta D, Seidel W, Dement WC. Periodic leg movements during sleep in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1985; 4: 273-81.
136. Bannerman C. Sleep disorders in the later years. *Postgrad Med J* 1988; 84: 265-6.
137. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10(3):169-77.
138. Schomburg ED, Steffens H. Comparative analysis of L-DOPA actions on nociceptive and non-nociceptive spinal reflex pathways in the cat. *Neurosci Res* 1998; 31: 307-16.
139. Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52(4):786-91.
140. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13(4):314-23.
141. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(6):594-600.
142. Karadeniz D, Benbir G, Uyku ile ilişkili Hareket Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2015;8(1):49-58
143. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357(7):639-47.
144. Coleman RM, Bliwise DL, Sabjen N, et al. Epidemiology of periodic movement during sleep. In: Guilleminault C, Lugarasi E, eds. *Sleep Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evaluation*. Raven Press, New York, 1983.p.217-29.
145. Hornyak M, Kopasz M, Voderholzer U, et al. Variability of periodic leg movements in sleep in various sleep disorders. *Sleep* 2005;28:331-5.
146. Ohanna N, Peled R, Rubin AH, Zomer J, Lavie P. Periodic leg movements in sleep: effect of clonazepam treatment. *Neurology* 1985; 35:408–11.

147. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:153–61.
148. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52: 944-50.
149. Baker TL, Guilleminault C, Nino-Murcia G, et al. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and central nervous system hypersomnia. *Sleep* 1986;9(1 Pt 2):232-42
150. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-94
151. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:103-7
152. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:269-72
153. Myers BA, Klerman GL, Hartmann E. Nocturnal cataclysm with myoclonus: a new side effect of clomipramine. *Am J Psych* 1986;143:1490-1
154. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* 2005;58:510-4
155. Genç H, Saraçoğlu, Duyur B, Erdem HR. Primer ve sekonder fibromiyalji hastalarında huzursuz bacak sendromu ve hipermobilité birlikteliği. *Romatoloji&Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 2002; 13(2): 94-7.
156. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1999; 13: 588-94.
157. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002 Jul;53(1):547-54.
158. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 2008;31:1221–7.
159. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Fry JM1, DiPhillipo MA, Pressman MR. *Chest.* 1989 Jul;96(1):89-91.

160. José Haba-Rubio, Luc Staner, Jean Krieger, Jean P. Macher. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine* 2005; 6:225–229.
161. Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, Matsuura M, Inoue Y. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci* 317(1–2):13–16 (2012)
162. Ren R, Huang G, Zhang J, Zhou J, Li Y, Sun Y, Zhou G, Li S, Lu L, Wing YK, Tang X. Age and severity matched comparison of gender differences in the prevalence of periodic limb movements during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2016 May;20(2):821–7
163. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, et al. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;52:786–91.
164. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:496–500.
165. Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;8:416–21.
166. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 2004;56:543–8.
167. Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiologic studies. *Sleep* 2005;28:331–5.
168. Scofield H1, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences.. *Sleep*. 2008 Sep;31(9):1221–7.
169. Koo BB1, Mehra R2, Blackwell T3, Ancoli-Israel S4, Stone KL3, Redline S5; Periodic limb movements during sleep and cardiac arrhythmia in older men (MrOS sleep). Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jan 15;10(1):7–11. doi: 10.5664/jcsm.3346.
170. Brillante R, Cossa G, Liu PY, Laks L. Rapid eye movement and slow-wave sleep rebound after one night of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2012;17(3):547–53.

171. Fietze I, Quispe-Bravo S, Hänsch T, Röttig J, Baumann G, Witt C. Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res* 1997;6(2):128–33.
172. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Med.* 2009 Jun;10(6):630-6. doi: 10.1016/j.sleep.2008.05.014.
173. Baran AS1, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Sleep. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. 2003 Sep;26(6):717-20
174. Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients *Sleep Med.* 2005 May;6(3):225-9.
175. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Cuhadaroglu C, Kilicaslan Z. Acute effects of automated continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with sleep apnea and hypertension. *Respiration* 2005;72:150–5.
176. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 2007;30(6): 755–66.
177. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32(5):589-97.
178. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991;14:163
179. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61–5.
180. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004; 5(6):561–5.

