

T. C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNESİ HASTALARINDA
PERİYODİK BACAĞ HAREKETLERİNİN
POLİSOMNOGRAFİK VERİLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EMİNE SÜMEYYE AĞIR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd Doç Dr VİLDAN ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK

TRABZON-2017

ÖZET

OBSTRUKTİF UYKU APNESİ HASTALARINDA PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ VARLIĞININ POLİSOMNOGRAFİK VERİLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç; Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan apneler ile karakterize bir bozukluktur. Periyodik bacak hareketleri (PBH) ise alt ekstremitelerde uyku sırasında ortaya çıkan tekrarlayıcı hareketlerdir. Uykuda solunum bozukluğu ön tanısı ile polisomnografi tetkiki yapılan hastalarda uykuda PBH sıkça tespit edilmektedir ve önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmanın amacı; Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) hastalarında polisomnografik veriler yardımı ile uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH) varlığını araştırmaktır.

Materyal ve metod; Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Ünitesi'ne Obstruktif Uyku Apne Sendromu ön tanısı ile polisomnografi tetkiki için 2008-2015 yılları arasında yatırılmış 1200 kişinin PSG verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu kişiler içerisinde 1054'ünde OUAS tespit edilmiş ve bunların 556'sı CPAP titrasyonu için bir kez daha PSG tetkikine yönlendirilmiştir. Bu hastalarda ikinci PSG verileri de ayrıca incelenmiştir. 146 kişi de ise OUAS tespit edilmemiştir. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyetlerine yönelik demografik bilgileri arşiv kayıtlarından tespit edilerek kaydedilmiştir

Bulgular; Analizler sonucunda OUAS grubunun istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha yaşlı olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra hastalık şiddetindeki artış ile yaşın da arttığı gözlemlendi. OUAS grubundaki hastaların çoğunluğu erkekti (%60,2). 1200 bireyin 1066'sının (%88,8) PBH indeksi 10 altında saptanırken 134'ünün (%11,2) PBH indeksi ≥ 10 olarak saptandı. Ancak hastalık şiddetindeki artış ile birlikte UPHB görülme sıklığında anlamlı değişiklik saptanmadı. CPAP titrasyonu sonrası OUAS hastalarında PBH indeksinde istatistiksel olarak anlamlı oranda bir artış gözlemlendi ($p=0,000$). Polisomnografik veriler karşılaştırıldığında OUAS şiddeti arttıkça REM latansının uzadığı, uyku etkinliğinin ise azaldığı saptandı. PBH indeksi < 10 olan grupta uyku latansı daha kısa, uyku etkinliği daha yüksek, WASO daha kısa, AHİ daha yüksek, ortalama oksijen saturasyonu daha düşük, minimum oksijen basıncı süresi

daha uzun, arousal indeksi daha yüksek, obstruktif ve total apne sayıları daha fazla olarak gözlendi.

Sonuç; OUAS ve PBH uyku kalitesini etkileyen ve toplumda sık görülen iki uyku bozukluğudur. OUAS hastalarında PBH varlığının sadece polisomnografik veriler ile değerlendirilmesi yeterli değildir. Özellikle CPAP tedavisi sonrası ortaya çıkan UPHB konusunda dikkatli olunmalı ve UPHB'nin sadece OUAS'ye değil diğer pek çok uyku bozukluğuna da eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler; Periyodik bacak hareketleri, uykuda periyodik hareket bozukluğu, obstruktif uyku apne sendromu, polisomnografi, PBH indeksi



SUMMARY

EVALUATION OF PRESENCE OF PERIODIC LEG MOVEMENTS WITH POLYSOMNOGRAPHIC DATA IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Purpose; Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder characterized with repetitive apnea episodes during sleep. Periodic limb movement disorder is repetitive movements which occur during sleep. The purpose of this study is to evaluate the presence of periodic leg movements during sleep in OSAS patients with using polysomnographic data. Most patients are directed to polysomnography based on pre-diagnosis of respiratory disorder in sleep, but PLMD is often detected accidentally and the importance has not yet been understood.

Material and method; In this study we analyzed polysomnographic data of 1200 subjects who were hospitalized between 2008 and 2015 with prediagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine Sleep Unit. 1055 subjects were diagnosed OSAS and 556 of 1055 patients were directed to PSG examination for second time. 146 subjects had normal polysomnography examination and weren't detected OSAS. Age and sex informations of the subjects were obtained from archive records.

Results: OSAS group is older than control group statistically. In addition, with the increase of disease severity, age was also increased. Most of the patients in OSAS group were male (%60,2). 1066 of 1200 subjects (%88,8) were detected PLM index <10 and 134 subjects (%11,2) were detected PLM index \geq 10. But with the increase of disease severity there was no significant difference in prevalence of PLM occurrence. After CPAP titration PLM index has significantly increased in OSAS patients ($p=0,000$). When polysomnographic data were compared we found that REM latency was longer and sleep efficiency was decreased with the increase of OSAS severity. Sleep latency and WASO were shorter, sleep efficiency, arousal index and AHI were higher, average oxygen saturation was lower, minimum oxygen pressure time was longer, obstructive and total apnea were more often in patients with PLM index <10.

Conclusion; OSAS and PLMD are two often sleep disorders which effect sleep quality. Examining PLM with only polysomnographic data is not sufficient in OSAS

patients. Especially PLMD which occurs after CPAP treatment must be watched out and it must not be forgotten that PLMD could accompany with many other sleep disorders besides OSAS.

Keywords; Periodic limb movements, periodic limb movement disorder in sleep, obstructive sleep apnea syndrome, polysomnography, PLM index



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
UYKUNUN TANIMLANMASI VE TARİHÇESİ.....	3
UYKU FİZYOLOJİSİ.....	4
UYKUNUN POLİSOMNOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	5
N Uykusu.....	6
REM Uykusu	6
Polisomnografi	7
Uyku Evrelerinin Polisomnografik Olarak Skorlanması.....	8
UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLANMASI.....	10
Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	10
Epidemiyoloji	10
Tanımlar.....	11
Risk faktörleri	11
Patofizyoloji.....	12
Klinik özellikler	12
Tedavi	13
Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri	16
Polisomnografik tanı.....	16
Epidemiyoloji	17
Uyku bozukluklarında PBH.....	17
PBH'nin ilaç kullanımı ile ilişkisi	18
PBH bozukluğunda tedavi	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR DİZİNİ

- AASM** : American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
- AİA**: Ağız içi araç
- AHI** : Apne-Hipopne İndeksi
- BH**: Bacak hareketi
- Bi-PAP** :Bilevel positive airway pressure, İki seviyeli pozitif hava yolu Basıncı
- CPAP** : Continuous Positive Airway Pressure, Sürekli Pozitif Hava Yolu Basınç Aleti
- EEG** : Elektroensefalografi
- EKG** : Elektrokardiyografi
- EMG** : Elektromiyografi
- EOG** : Elektrokülografi
- HBS** : Huzursuz Bacaklar Sendromu
- UHBSÇG** : Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu
- OUAS** : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
- PBH** : Periyodik Bacak Hareketleri
- PBH İndeksi**: Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi
- PSG** : Polisomnografi
- REM** : Rapid eye movements, hızlı göz hareketleri
- UBHB** : Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu
- WASO**: Wake time after sleep onset (uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi)

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A. Uyanıklık mekanizmasında görevli yolaklar, B.Uyku mekanizmasında görevli yolaklar	5
Şekil 2. Çalışmaya kabul edilen bireylerin dağılımı	20
Şekil 3. Çalışmaya katılan bireylerin kadın-erkek oranı	23
Tablo 1. OUAS Şiddeti ve yaş ortalaması	24
Tablo 2. OUAS Şiddeti ve PBH indeksleri arasındaki ilişki	25
Tablo 3. CPAP öncesi ve sonrası PLM indeksleri	26
Şekil 4. PBH ve yaş dağılımı	26
Tablo 4. N3 ve REM yüzdelerinin karşılaştırması	27
Tablo 5. N3 ve REM yüzdelerinin hastalık Şiddeti ile ilişkisi	28
Tablo 6. Hastalık Şiddeti ve polisomnografik veriler tablosu	30
Tablo 7. PBH indeksi ve polisomnografik veriler tablosu	31

GİRİŞ VE AMAÇ

OUAS uyku sırasında solunum merkezi uyarımındaki azalmaya bağı olarak üst solunum yolunu genişleten dilatatör kasların tonik ve fazik aktivitelerindeki azalma sonucunda üst solunum yolundaki açıklığın azalması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Prevalansı erkeklerde en az %4, kadınlarda en az %2 olarak bildirilmiş olup yaşla birlikte artış gösterir. OUAS için en önemli risk faktörleri obezite, yaş ve cinsiyettir. Horlama en sık bulgusudur. Yakınları tarafından gözlenebilen hastaların yaklaşık %75inde apne, %18-21'inde boğulma ya da nefes alamama hissi ile uyanma belirtilmektedir. Gündüze ait en önemli bulgusu artmış uykululuk halidir. OUAS'nin kesin tanısı polisomnografi tetkiki ile konulur. Diğer bir faktör ile açıklanamayan gündüz aşırı uykululuk veya uykuda boğulma-tıkanma hissi, tekrarlayan uyanmalar, dinlendirici olmayan uyku, gece terlemesi, noktüri, gündüz yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu bulgularından herhangi ikisinin varlığı ile birlikte, PSG tetkikinde belirtilen tanı kriterlerinin de karşılanması durumunda OUAS tanısı kesin olarak konulabilmektedir [1].

Uykuda periyodik bacak hareket bozukluğu; uykuda periyodik bacak hareketleri adı verilen, özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan, zaman zaman kollarda da olabilen, periyodik, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, yorgun uyanma, gün içinde uykululuk gibi yakınmalar ile karakterize bir hastalıktır. Uyku bozukluğu olmaksızın mevcutsa, bir hastalık değil polisomnografik bir bulgu olarak kabul edilir. Hareketler; ayak parmaklarının dorsifleksiyonu, ayak bileği dorsifleksiyonu ve/veya diz, bazen de kalça ekleminde kısmi fleksiyonla karakterizedir. Genel bir populasyonda geniş bir epidemiyolojik çalışmada prevalansı UPBH %3,9 olarak bildirilmiştir [2]. Prevalans yaşla birlikte artar. L-dopa ve dopamin agonistleri tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir [1].

OSAS ve uykuda periyodik bacak hareket bozukluğunun her ikisi de uyku sırasında ortaya çıkarak uyku kalitesini etkilemekte ve gündüz aşırı uykululuğa neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra her iki hastalığın aynı kişide birlikte gözüktebildiği de bildirilmektedir. 2006 yılında yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada OUAS şüphesi ile yatırılan ardışık 798 hastanın tek gecelik PSG çekimleri yapılmış ve

arousaller ile ilişkili periyodik bacak hareketlerinin hipertansiyon ve gündüz uyku üzerine etkisi, risk faktörleri ve prevalansı araştırılmıştır. OUAS şüphesi ile araştırılan her iki hastadan birinde PBH saptanmıştır. OUAS ve PBH birlikte görülen hastalarda sadece OUAS olan hastalara oranla gündüz uyku hali ve hipertansiyon prevalansında artış olmadığı görülmüştür. PBH ve OUAS arasındaki ilişkinin kısmen OUAS'nin sebep olduğu uyku bölünmesi nedeni ile oluşan non-REM uyku oranında artış ile kısmen açıklanabileceği öne sürülmüştür zira PBH büyük oranda bu uyku periyodunda görülmektedir [3].

2012 yılında yapılan bir başka çalışmada OUAS tanısı olan ayaktan 1262 hasta alınarak bir adet ilk kontrol sırasında ve bir adet de CPAP titrasyonu altında olmak üzere 2 kez polisomnografi çekilmiştir. İlk polisomnografide de, CPAP titrasyonu altındaki polisomnografide de devam eden PBH ni süregen PBH olarak adlandırmış, CPAP da ilk kez ortaya çıkanlar ve CPAP ile kaybolanlar olmak üzere üç tip PBH varlığını kabul etmiş ve bunların prevalans ve klinik özelliklerinin açık olmadığını belirtmiştir. Çalışmanın sonucunda ilk polisomnografi ölçümünde AHI yüksek yaşlı hastalarda CPAP titrasyonu ile PBH ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür [4].

2001'de Chervin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 1124 tane uyku ile ilişkili solunum bozukluğu hastası incelendiğinde PBH ile OUAS arasındaki genel etkileşim anlamlı bulunmamış olmasına rağmen PBH indeksi ile ciddi OUAS ve minimum SaO₂ ile etkileşim gösterebileceği öne sürülmüştür [5].

Bu çalışmada hastanemiz uyku ünitesine "hipersomni, horlama ve uykuda nefes durması" şikayetleri ile yönlendirilmiş olan hastalar dahil edilmiş olup polisomnografik veriler retrospektif olarak taranmıştır. PSG çekimi normal olanlar ve OUAS tanısı almış olan hastalar ve bu hastaların CPAP titrasyonları ayrıca değerlendirilmiş ve böylece OUAS ve UPBH ilişkisi ile ilgili ihtilafli durumlar açısından yeni bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır.

UYKUNUN TANIMLANMASI VE TARİHÇESİ

Uyku, canlının çevreye yanıt vermekten ve çevreyi algılamadan giderek uzaklaşmasıyla karakterize, ancak geri dönüşümü olan bir davranıştır [1]. Modern araştırmacılar uykuyu hem davranışsal hem de fizyolojik kriterler zemininde açıklamışlardır. Davranışsal kriterler hareketsizlik veya hafif hareketlilik, kapalı gözler, karakteristik bir türe özgü uyuma posturu, dış uyaranlara azalmış yanıt, sessizlik, artmış reaksiyon zamanı, yükselmiş uyarılma eşiği, bozulmuş kognitif fonksiyonlar ve geri dönüşlü bir bilinçsizlik durumudur. Fizyolojik kriterleri ise ventilasyon ve sirkülasyondaki diğer fizyolojik değişikliklere ek olarak EEG (elektroensefalografi), EOG (elektrookulografi) ve EMG (elektromyografi) bulgularına dayanmaktadır [6, 7].

Uyku insan ömrünün 1/3 ünü oluşturmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca uyku ve rüyalara dair büyük bir ilgi süregelmiştir. Hindu Brihad-Aranyaka Upanishad uyku, rüya ve rüyaların farkındalığına önem vermişlerdir. İncil'in eski ve yeni baskılarında sıklıkla rüyalar ve yorumları tarif edilmiştir. Eski Mısır'dan Edwin Smith, Ebers ve Kahun medikal papirüsleri insomnia ve muhtemelen ilk hipnotik tedavi olan opium kullanımını tarif etmişlerdir. Hippocrates uyku ve rüyalar sırasında oluşan fenomenin somatik şikayetlere tanı koymak için kullanılabileceğini savunmuş ve sıklıkla bozulmuş uyku ve rüyalara başvurmuştur. Ayrıca özellikle epilepsi hastaları olmak üzere organik bir hastalığı olan hastalara günü uyanık ve geceyi uykuda geçirmelerini önererek iyi yerleşmiş bir sirkadian ritmin önemine vurgu yapmıştır. Klasik çağ sonrası, uyku ve rüyalara dair bilimsel ilgi Sigmund Freud'ün Düşlerin Yorumu isimli kitabında rüyaların bilinçaltı doğasını kuramsallaştırdığı 20. yüzyılın başlarında tekrar canlanmıştır.

Sonradan, 1970'lerde Uyku Tıbbı alanı tanımlandı. 1929'da Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından elektroensefalogramın geliştirilmesi (EEG) bir dönüm noktası olmuştur. EEG uyku sırasında beyin aktivitesinin gözlenmesi ve monitorize edilmesine imkan vermiştir. Berger uyku ve uyanıklık ile ilişkili değişik EEG paternlerini göstermiştir. EEG çalışmaları sayesinde uyku sırasında beynin senkronize bir nöronal aktivite içinde olduğu ve boş kalmadığı iyice anlaşılmıştır.

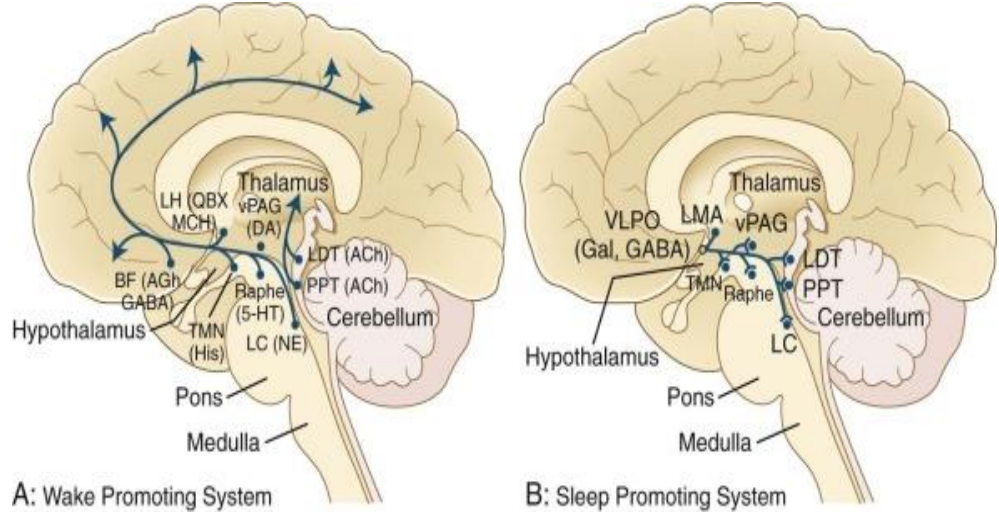
Amerikan uyku araştırmalarının babasının Chicago Üniversitesi'ne 1920'lerde başlayan ve uyku, uyanıklık ve sirkadien ritm üzerinde çalışan Nathaniel Kleitman

olduğu kabul edilmektedir. 1951’de Kleitman’ın öğrencisi Eugene Aserinsky hızlı göz hareketleri fenomenini ilk olarak infantlarda ve hemen sonrasında erişkinlerde gözlemlemiştir. Sonuç olarak, Kleitman ve William Dement uyku sırasında EEG kayıtlarının döngüsel doğasını kurmuşlardır ki her döngü 90 ile 100 dakika arasındaki aralıklar ile oluşmaktadır. Ayrıca REM uykusu ve rüyalar arasındaki ilişkiyi gözlemlemişler ve uykuyu non-REM ve REM şeklinde sınıflandırmışlardır [8].

UYKU FİZYOLOJİSİ

Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmalar; beden ve beyin dokusu yenilenmesi, enerji tasarrufu, hafıza güçlendirme ve sağlamlaştırması, adaptasyon, sinaptik nöronal ağ sağlamlaştırması, uyku/uyanıklıkta gen ekspresyonu ve termoregülasyonda görevli olduğunu göstermiştir (2). İntraselüler çalışmalar, uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolünü sağlayan kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki karşılıklı etkileşimin talamus, hipotalamus, ön beyin ve beyin sapı arasında olduğunu göstermektedir [9].

Uyanıklık; bilindiği üzere, beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamo-kortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön beyini fasilite eden nöronlarca sağlanır. Talamokortikal, bazalokortikal, hipotalamokortikal yolların korteksi uyarmaları, EEG’de hızlı aktivite ile kendini gösterir. Bu uyarımlar asendan retiküler aktive edici sistem üzerinden olup çoğunlukla nörotransmitter olarak glutamat kullanılır. Pontomezensafalik tegmental nöronlar da asetilkolin kullanırlar. Lokus sereleusdaki nöronlar norepinefrin ile yaygın bir şekilde, beyin sapından, ön beyni de içine alarak kortekse uzanır, uyarılmayı aktive eder ve bunun devamlılığını sağlarlar. Benzer şekilde histamin içeren posterior hipotalamik nöronlar ve oreksin (hipokretin) içeren posterolateral hipotalamik nöronlar, ön beyin ve kortekse projeksiyon göstermektedirler.



Şekil 1. A. Uyanıklık mekanizmasında görevli yolaklar, B. Uyku mekanizmasında görevli yolaklar

Uykunun ortaya çıkması için sempatik regüasyondan parasempatik regüasyona kayma olması ve aktivatör sistemin inhibe edilmesi gerekmektedir. Soliter traktus nükleuslarındaki nöronlar, anterior hipotalamus ve preoptik alanlar gibi oluşumların bulunduğu parasempatik merkezler özellikle önemlidir. GABA-erjik nöronlar aktivite edici sistemi inhibe ederken serotonerjik rafe nöronlar da aynı zamanda uyku başlangıcını sağlarlar. Ventrolateral preoptik nöronlar hem GABA hem de inhibitör bir nöropeptid olan galanin içermektedir ve uyarılma sisteminin elemanlarının birçoğunu innerve etmektedir (1,2).

UYKUNUN POLİSOMNOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Uyku ve uyanıklık hem homeostatik hem de sirkadian faktörler ile düzenlenmektedir. Bir önceki uyanıklık süresi uykuya eğilimi (homeostatik faktör); sirkadian faktörler ise zamanlama, süre ve uyku karakteristiklerini belirlemektedir. Uyku non-REM ve REM olmak üzere iki bağımsız evreden oluşmakta ve sağlıklı bir insanda non-REM ile başlamaktadır. REM, Rapid Eye Moment kelimelerinin baş harfleri alınarak oluşturulmuştur. Bu dönemde hızlı göz hareketleri mevcuttur. Uyumak üzere gözleri kapamak ile tam uykuya geçmek arasındaki döneme uykuya dalmanın latent dönemi adı verilir. Bu latent dönemden sonra değişim dönemleri başlar [10].

1. N Uykusu

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2007 yılında yayınlanan Uyku ve İlişkili Olaylar Skorlama Kitabında Non-REM uyku, N uykusu olarak isimlendirilmiş ve üç evrede incelenmiştir. Evre1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku olarak isimlendirilmektedir ve uyku-uyanıklık geçişi arasındaki dönemi oluşturmaktadır. Bu dönemde insanlar kolaylıkla uyandırılabilirler. Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Bu dönemde insanın uyandırılabilmesi için daha şiddetli uyarana ihtiyaç vardır. Bu dönemin bir temel özelliği de büyüme hormonu [11] salgılanmasındaki artıştır. Böylece protein sentezi artmakta, metabolizma yavaşlamakta, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemindeki fizyolojik aktivitelerde genel olarak azalma dikkati çekmektedir. Bu nedenle, bu döneme anabolik dönem adı verilmektedir. Tüm bu değişimlerin, bedensel dinlenmeye, yenilenmeye hizmet ettiği kabul edilmektedir. Bu dönemde EEG’de yüksek amplitüdü yavaş dalgalar ve içcikler gözlenir. Göz hareketleri yoktur, kas tonusu azalmıştır [10].

Tüm gece uykusunun %75-80’ini N uykusu oluşturmaktadır. N uykusunun evrelere göre genel dağılımı;

N Evre 1: Tüm gece uykusunun %2-5

N Evre 2: Tüm gece uykusunun %45-55

N Evre 3: Tüm gece uykusunun %20-25’dir [12].

2. REM Uykusu (R, paradoksal uyku)

Tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümde incelenir ve normal populasyonda tüm gece uykusunun %20-25’ini oluşturur. Ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir. Günümüze kadar REM uykusu üzerine yapılan çalışmaların çoğu hafıza ve kognisyon üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bununla birlikte önemli otonomik sinir sistemi değişiklikleri de bu dönemde gerçekleşmektedir [13]. Solunum ve göz kasları dışındaki iskelet kaslarında tonus kaybı (atoni) olmaktadır. Bu sırada hızlı göz hareketleri (REM) başlamakta, fazik ve tonik değişimler birbirini izlemekte, bilişsel ve fizyolojik aktivitelerde artış dikkati çekmektedir. Bu dönemde beyin hiperreaktivite gösterir ve

EEG’de uyanıklık ritmine uyan düşük voltajlı karma frekanslı bir trase gözlenir. Kalp atımında taşikardi, bradikardi dönemleri gözlenir, solunum sayısı ve derinliğinde değişiklikler ve erkeklerde ereksiyon (nocturnal penile tumescence - NPT) ortaya çıkar [10, 14].

Non-REM ve REM uykusu yaklaşık olarak 90 ile 100 dk süren döngüler şeklinde birbirini takip etmektedir. Normal bir uykusu periyodu sırasında 4 ila 6 döngü gerçekleşmektedir. İlk 2 döngüde yavaş dalga uykusu (N Evre 3) baskındır. Ancak daha sonraki döngülerde giderek REM uykusu süresi uzamaktadır ve en uzun 1 saate kadar sürdüğü gözlenebilmektedir (2).

3. Polisomnografi

Polisomnografi, uykusu sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar ve diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod dahilinde, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanan özellikle uykuda solunum bozukluklarının tanısında altın standart bir testtir. Kayıtların değerlendirilmesinde ilk aşama uykusu evrelerinin skorlanmasıdır. Uykusu evrelerinin skorlanması için ilk standart metod Rechtschaffen ve Kales tarafından 1968 yılında geliştirilmiştir. Uykusu evreleri skorlanırken kaydın tümü sayfalara bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 saniye (sn) olarak alınır ve her epok ayrı ayrı skorlanır. Her bir skor uykunun temel evrelerinden birini gösterir. Bu evreler elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG) kayıtlarının incelenmesi ile belirlenir. Uykusu evrelerini skorlayabilmek için PSG’de, en az üç EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve submental EMG kanalına ihtiyaç vardır [15, 16]. Polisomnografi ile ilgili bazı tanımlar ise şöyledir:

Toplam kayıt süresi (Total recording time=TRT): Hastanın tüm elektrodları bağlanıp yattıktan sonra kayda başladığı andan kaydın sonlandırıldığı ana kadar geçen süredir. Dakika ile ifade edilir.

Yatakta geçen süre (Time in bed): Hastanın yatağa yattığı andan yataktan kalktığı ana kadar geçen süredir. TRT ile yaklaşık olarak aynı olması tercih edilir. Dakika ile ifade edilir.

Toplam uyku süresi (Total sleep time=TST): Hastanın gece boyunca ara ara uyandığı zamanlar da çıkarılmak üzere uykuda geçirdiğı toplam süredir. Yani evre I, II, III ve REM'in toplamıdır. Dakika ile ifade edilir.

Uyku yeterliliğı (Sleep efficiency=SE): TST'nin, TRT'nin % kaçını oluşturduğı hesaplanır: $TST/TRTX100$. “%” olarak ifade edilir. Normalde %85 ve üzeridir.

Uyku latansı (Sleep latency=SL): Kayıda başlandığı andan yani “light off” anından ilk uyku evresinin izlendiğı (Genellikle evre I'dir) epoğa kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir. Genellikle 15. dakikada uykuya dalmır.

REM latansı (REM latency=RL): Uykuya daldıktan ilk REM evresinin saptandığı epoğa kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir. Normalde ilk REM 90-120. dakikada izlenir [15].

4. Uyku Evrelerinin Polisomnografik Olarak Skorlanması

Uyanıklık:

Alfa ritmi: Frekansı 8-13 Hz arasında değışen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Beta aktivitesi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan, daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Göz kırpma: Uyanıklıkta, gözler açık ya da kapalı iken görülen 0.5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir.

Okuma göz hareketleri: Birbirinin tersi yönüne olan önce yavaş sonra hızlı fazlı göz hareketleridir.

Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements=REM): Düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı genellikle 500 milisaniye [17]'den kısa süren, ani göz hareketleridir. REM uykusunun belirtecidir, ancak, gözlerin açık olduğı uyanıklıkta da kişi çevresini incelerken de görülebilir.

Non-REM Evre 1 (N1):

Yavaş göz hareketleri (slow eye movements (SEM)): En az 500 msn'lik defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı, sinüzoidal hareketlerdir.

Düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi): En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): 0.5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalardır ve arka plandaki aktiviteden kolaylıkla ayrılabilir.

Uyku başlangıcı (sleep onset): Uyanıklık dışındaki herhangi bir evrenin başladığı ilk epoktur. Genellikle N1'dir.

Non-REM Evre 2 (N2):

K kompleksi: Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden bir pozitif komponentten oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzundur ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. Bir arousalın K kompleksine eşlik eden arousal kabul edilebilmesi için, arousalın K kompleksinin bitiminden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gereklidir.

Uyku içiği (sleep spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz), 0.5 sn ya da daha uzun süren, en yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peş peşe küçük dalgalardır.

Non-REM Evre 3 (N3):

Yavaş dalga aktivitesi: Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 µV amplitüdü, 0.5-2 Hz frekansında dalgalardır.

REM (R):

Hızlı göz hareketleri (Rapid eye movements=REM): 500 msn'den kısa süren, defleksiyonla başlayan, karşılıklı, düzensiz, keskin çıkışlı göz hareketleridir.

Düşük çene EMG tonusu: EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

Testere dişi dalgalar: En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalardır. Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik ederler.

Geçici kas aktivitesi: Zemindeki düşük EMG tonusu üzerine süperpoze, genellikle 0.25 sn'den kısa süren, düzensiz EMG aktivitesi çıkışlarıdır. Çene ve bacak EMG'sinde olduğu kadar EEG ve EOG'de de izlenebilir. EOG'de izlenmesi, kranial sinir tarafından innerve edilen kasın aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite en çok hızlı göz hareketleri ile beraber görülür [16].

UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLANMASI

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-III)'nın son baskısında yedi temel uyku bozukluğu listelenmiştir. Bunlar; insomnia, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, hipersomni ile seyreden santral hastalıklar, sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları, parasomniler ve uyku ile ilişkili hareket bozukluklarıdır. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları içerisinde yer alan obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku bozuklukları içerisinde en sık polisomnografi tetkikine yönlendirilme sebebidir [6].

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Epidemiyoloji:

OUAS, uyku sırasında üst havayolunun geçici olarak tamamen veya kısmen tıkanması ile karakterize, önemli bir medikal morbidite ve mortalite sebebi olarak kabul edilen ve giderek sıklığı artan bir hastalıktır. Eğer tedavi edilmez ise gündüz aşırı uykululuğa sebep olarak iş performansında ve hayat kalitesinde düşüşe sebep olmakla birlikte, bazı araştırmalar göstermiştir ki aynı zamanda sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve glukoz metabolizması bozuklukları gelişimine de zemin hazırlayabilmektedir. OUAS genellikle sinsi bir hastalıktır ve hastaların çoğu semptomlarının farkında değildir. Bu sebeple OUAS tanımı birçok medikal kayıttan yer almasına ve özellikle 1980'li yıllardan itibaren geniş kabul görmesine rağmen pek çok hasta hala tanısız kalmaktadır [18]. Prevalans oranları

hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak $AHI=5$ alındığında OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 bildirilmiştir [16]. Klinik özellikler göz önünde bulundurulduğunda prevalansı, erkeklerde en az %4 ve kadınlarda en az %2 olup yaş ile birlikte artış gösterip erkeklerde %28 ve kadınlarda %19'a kadar yükselebilmektedir [1].

Tanımlar:

Apne; “Soluk alamama” anlamına gelmektedir ve 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılırlar. Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına obstrüktif apne, hem solunum çabasının hemde hava akımının olmamasına santral apne, başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesine ise mikst apne denir.

Hipopne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir.

Arousal; Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Apne-hipopne indeksi[19]; Hipopnenin tanımlanmasından sonra kabul gören bir diğer kavram ise; uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen apne-hipopne indeksi [19]'dir. Bu indeksin 5'den büyük olması halinde uyku apne sendromundan söz edilirse, klinik önemi olan değer 15 ve üstüdür [20].

Risk Faktörleri:

OUAS için risk faktörleri başlıca erkek cinsiyet (E/K 2 veya 3:1 oranında), yaşlanma, menopoz (kadınlarda), vücut kitle indeksi (≥ 25 aşırı kilolu ve ≥ 30 obez kabul edilmektedir), boyun çevresinin kalın olması (erkeklerde 43,18 cm ve kadınlarda 40,64 cm), ırk (Asyalıların beyaz ırk ile belli bir yaş, VKİ ve cinsiyet bazında karşılaştırıldığında daha ciddi hastalık seviyesine sahip oldukları gösterilmiş ve bunun kraniofasial özelliklerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür), alkol, tütün ve uyuşturucu kullanımı, aile öyküsü, nazal allerji ve konjesyon, dizotonomi, kraniofasial anormallikler ile birlikte olan hastalıklardır. [6, 18]. Ayrıca davranışsal risk faktörleri

içerisinde supin pozisyonda uyumak vardır. Diabetes mellitus tip 1 ve 2, hipotroidizm, polikistik over sendromu, konjestif kalp yetmezliği ve Down sendromu gibi hastalığı bulunanlarda insidansı daha sıktır. OUAS' ye zemin hazırlayabilecek olan nörolojik hastalıklar ise inme, epilepsi (kullanılan tedavilerin OUAS risk faktörlerine zemin hazırlaması sebebi ile), Parkinson hastalığı, multisistem atrofi ve nöromuskuler hastalıklardır [21].

Patofizyoloji:

Uyku sırasında solunum merkezi uyarımındaki azalmaya bağlı olarak üst solunum yolunu genişleten dilatatör kasların tonik ve fazik aktivitelerindeki azalma üst solunum yolu açıklığının azalmasına neden olmaktadır. Bunun ortaya çıkmasındaki birincil faktörler solunumu uyaran mekanizmalardan kimyasal reaktivitenin bozuk olması ve hem inspiratuar uyarıların hem de üst solunum yolundaki koruyucu reflekslerin yetersizliğidir [1].

Klinik Özellikler:

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur.

Horlama ve tanıklı apne: Horlama OUAS'nin en sık bulgusudur. Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin ses olarak tarif edilir. OUAS'de izlenen tipik horlama şekli arada sessiz dönemlerin eşlik ettiği giderek artış gösteren bir horlamadır. Erişkinlerin en az %20'sinde ve 40 yaş üzeri erkeklerin %40'ında gözlenebilmektedir. Doktora başvurmanın ilk sebebidir. OUAS hastalarında her zaman horlama (haftada en az 5 gece ya da daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü almak gerekir. Yakınları tarafından gözlenen hastaların yaklaşık %75'inde apne ve %18-21'inde boğulma ya da nefes alamama hissi ile uyanma belirtilmiştir.

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Gündüz aşırı uykululuk hali olanlarda OUAS prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %60 olarak tespit edilmiştir. Uyku apneli hastalarda gündüz uykululuk hali epidemiyolojik çalışmalarda %38-73 arasında bulunmuştur [22].

Diğer semptomlar: Nokturnal aritmi, atipik göğüs ağrısı, uykuda boğulma hissi ile uyanma ve nefes darlığı, sabah baş ağrıları, yorgun uyanma, depresyon, gece terlemeleri, noktürnal öksürük, reflü, noktüri, libido azalması, ağız kuruluğu sayılabilir.

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar

Kardiyoloji: Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmi, sol ventrikül hipertrofisi

Göğüs Hastalıkları: Pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği

Nöroloji: İnme, epilepsi, kognitif disfonksiyon, başağrısı

Endokrinoloji: Diabetes mellitus, insülin direnci, metabolik sendrom, hipotiroidizm, akromegali

Gastroenteroloji: Gastroözefageal reflü

Hematoloji: Polisitemi

Üroloji: Noktüri, enürezis, impotans, libido azalması, erektil disfonksiyon

Psikiyatri: Depresyon, anksiyete, gündüz uykululuğu

Kulak-Burun-Boğaz: Burun tıkanıklığı, adenotonsiller hipertrofi ve diğer ÜSYE obstrüksiyonları

Diş Hekimliği: Retrognati, mikrognati

Anesteziyoloji: Zor entübasyon, postoperatif uzamış apneik epizodlar [19]

TEDAVİ:

1. Risk faktörlerinin giderilmesi:

Kilo verilmesi: Obezite OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Cerrahi yöntemler veya diyetle kilo veren hastaların semptomlarında anlamlı oranda düzelme gözlenmiştir [23].

Sigaranın bırakılması: Sigara üst solunum yollarında ödem ve inflamasyona bağlı direnç artışına neden olarak uyku kalitesini bozmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla uyku kalitesinin arttığı ve solunumsal olayların azaldığı saptanmıştır [24].

Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınılması: Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda alkol tüketimi sonrası horlama ve apne indekslerinde artış gösterilmiştir [11]. Alkol; diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farens dilatatör kaslarının elektromyografik aktivitesini nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece farens kollapsı kolaylaşır. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Sedatif-hipnotik ilaç kullanımı ise; orofarenksin ve larenksin rijiditesini sağlamada önemli rol oynayan kasları innerve eden sinirlerin aktivasyonunu azaltarak üst solunum yolunun kollapsını kolaylaştırır [25].

Uyku hijyeninin sağlanması: Hasta uykuya geçişi engelleyen her türlü alışkanlığı hayatından çıkarmalıdır. Özellikle vardiyalı işler gibi kronik uykusuzluğa neden olacak risk faktörlerinin mümkünse ortadan kaldırılması önerilir.

Supin pozisyonda yatılmaması: Sırt üstü yatış pozisyonunda AHİ, yan yatıştan %50 fazlaysa buna "pozisyonel OUAS" denir. Bu hastaların uyku sırasında supin pozisyonundan kaçınılması önerilmektedir.

2. Eşlik eden hastalıkların tedavisi:

OUAS'nin pek çok hastalıkla ilişkisi vardır. Ancak bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OUAS'yi ortadan kaldırmaktadır [25].

3. Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma:

OUAS'nin klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır. Özellikle ticari şoförler, pilotlar vb. yüksek riske sahip bir işte çalışıyorsa, tanı konulup tedavi uygulanıncaya kadar bu hastalar göreve çıkmamaları konusunda uyarılmalıdır. Yalnız trafik kazaları değil, aynı şekilde bu hastaların yol açtığı iş kazalarının da önlenmesi amacıyla OUAS'lilerin; yakıcı, ezici, kesici cihazların kullanıldığı, dikkat gerektiren işlerde (torna, hızar, pres, fırın, döküm vb.) çalışmamaları gerektiği vurgulanmalıdır [25].

4. Medikal tedavi:

Farengial dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. İlk sonuçları olumlu olan bazı ilaç çalışmaları hala devam etmektedir (20).

5. Ağız içi araç tedavisi:

Ağız içi araç (AİA) tedavisi OUAS tedavisinde giderek cerrahi olmayan popüler bir tedavi şekli olmaktadır. Basit horlamada, hafif-orta OUAS'de ve PAP tedavisini tolere edemeyen veya reddeden ağır OUAS hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir. Dil tutucu, mandibuler ilerletici, yumuşak damağı kaldıracı, yanı sıra PAP cihazı ile birlikte kullanılabilen AİA çeşitleri vardır. Ağız içi aracın PAP cihazı ile birlikte kullanılan çeşidi basınçlı havanın oral yolla verilmesine olanak sağlar ve her ikisinin de tek başlarına kullanımından daha etkilidir. Hipersalivasyon, diş ağrısı, dişeti irritasyonu, temporomandibuler eklem rahatsızlığı ağız içi araçların en çok rastlanan yan etkileridir [26].

6. Cerrahi tedavi:

Obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır. Hastanın durumuna, yaşına, muayene bulgularına ve PSG sonuçlarına göre farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanabilir. Ancak burun tıkanıklığına sebep olan bir patolojisi olan hastalarda polisomnografik inceleme öncesinde obstrüksiyonun giderilmesi önerilir.

7. Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi:

OUAS tedavisinde etkin olduğu ve hastalığın hayati komplikasyonlarını ortadan kaldırdığı kesin olarak gösterilmiş birincil ve tek tedavi pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisidir. PAP tedavisinde, sürekli aynı basıncı uygulayan (CPAP), inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçlar uygulayan (Bi-PAP) ve basınç ayarını

hastanın solunumundan aldığı sinyallere göre ayarlayan pozitif havayolu basıncı (APAP) olmak üzere farklı modlarda tedavi uygulanabilmektedir [1]. Her hastaya uygun basınç seçimi ikinci bir gece PSG tetkiki yapılarak tüm pozisyon ve uyku evrelerinde anormal solunum olaylarının ortadan kalkmasını sağlayacak şekilde yapılmalıdır. CPAP titrasyonunda amaç; yan etkiler ortaya çıkmadan etkili olacak en düşük basıncı bulmaktır. CPAP tedavisinde beklenen etkiler; apne ve hipopnelerin ortadan kaldırılması, gece boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonunun sağlanması, arousalların yok edilip uyku devamlılığının sağlanması, uyku yapısının (uyku evrelerinin dağılımı ve sürelerinin) düzeltilmesidir.

Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri

Uykuda Periyodik bacak hareketleri alt ekstremitelerde tekrarlayıcı stereotipik periyodik epizodlar ile karakterize, özellikle ayak bileğinin dorsifleksiyonu ve bazen de diz ve kalçaların fleksiyonu ile ortaya çıkan ortalama 20-40 sn aralıklarla (5-90 sn arasında olabilir) tekrarlayan 0,5 ila 10 sn süreli daha ağırlıklı olarak non-REM uyku ile ilişkili bir fenomendir [6]. Periyodik hareketler nadiren kollarda da görülebmesine rağmen bacaklarda daha sık görülmektedir ve kollarda gözlenen hareketler ayrıca skorlanmamaktadır [27]. Periyodik bacak hareketleri en sık huzursuz bacaklar sendromunda gözlenmektedir [28]. PBH ve başka bir nedenle açıklanamayan insomni ve/veya hipersomni varlığında uykuda periyodik hareket bozukluğundan söz edilmektedir. UPHB tanısı polisomnografik doğrulama ve diğer uyku bozukluklarının dışlanması ile konulmaktadır [29].

Polisomnografik Tanı

A. Aşağıdaki kurallar tek bir bacak hareketini tanımlar:

1. BH'nin süresi en az 0,5 saniyedir.
2. BH'nin süresi en fazla 10 saniyedir.
3. BH'nin genliği dinlenme durumundaki EMG genliğinden en az 8 μ v daha fazladır.
4. BH'nin sonlanma noktası en az 0,5 sn süre ile dinlenme durumundaki genliği 2 μ v geçmeyen EMG kaydının bulunduğu bölge olarak alınır.

B. Aşağıdaki kurallar bir PBH serisini tanımlar:

1. Birbirini izleyen en az 4 BH olmalıdır.
2. Birbirini izleyen iki BH arasında (başlangıç noktaları arası) en az 5 sn olmalıdır.
3. Birbirini izleyen iki BH arasında (başlangıç noktaları arası) en fazla 90 sn olmalıdır.
4. Biri sağ biri sol bacadaki iki ayrı BH arasında 5 sn'den az süre varsa tek bir hareket olarak kabul edilir [12].

PBH sıklığının hesaplanması için PBH indeksi sıklıkla kullanılmaktadır. PBH indeksi toplam uyku süresi içerisinde saatte PBH tekrarı sayısını ifade etmektedir. PBH uykuda sıklıkla N uyku dönemlerinde ve daha nadir olarak REM uykusunda gelişmektedir [30]. PBH indeksi 5'ten büyük olması anormal kabul edilmektedir ancak yeni çalışmalarda PBH indeksi 15'ten büyük değerlerin anormal kabul edilmesi önerilmektedir [31]. PBH ile birlikte başka bir nedenle açıklanamayan insomni ve/veya hipersomninin görülmesi PBH bozukluğu adını almaktadır. Tanı için öncelikle diğer uyku bozukluklarının dışlanması gerekmektedir [29].

Epidemiyoloji

UPHB prevalansı son çalışmalarda erişkinler arasında %4–11 olarak belirlenmiştir. Çocukluk çağında nadir olmakla birlikte OUAS ve nöropsikiyatrik bozukluklar varlığında sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Yaşlılarda ise herhangi bir uyku bozukluğu olmayanlarda dahi yaygındır. Uyku çalışmalarında HBS ile birlikteliği siktir ve genellikle narkolepsi, uykuda anormal solunum olayları ve REM uykusu davranış bozukluğunda ortaya çıkar [32]. Bir başka çalışmada ise PBH prevalansının ruhsal bozukluk varlığı, kadın cinsiyet, kafein kullanımı ve stres ile artış gösterdiği bildirilmiştir [2]. PBH varlığı aynı zamanda yaş ile birlikte belirgin olarak artmaktadır [33].

Uyku bozukluklarında PBH

Uyku bozukluklarının çoğunda PBH'nin sık gözlenen bir bulgu olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar PBH'nin en sık HBS hastalarında görüldüğünü göstermektedir. Ayrıca PBH indeksinin HBS şiddeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [34]. Bir başka çalışmada ise narkolepsi hastalarında yüksek oranda PBH varlığı

gösterilmiştir [35]. PBH OUAS'de sık olarak saptanan bir bulgudur ve apneler ile ilişkili veya apneik epizodlardan bağımsız olarak gözlenebilir. CPAP tedavisi ile PBH OUAS şiddetine göre artabilmekte veya azalabilmektedir. Bu hastaların tedavisinde öncelikle OUAS tedavisi önerilmektedir [31]. PBH aynı zamanda REM uykusu davranış bozukluğu hastalarında da sık saptanmaktadır [36].

PBH'nin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Son yıllarda yayınlanan bir derlemede ilaca bağlı PBH açısından en riskli olduğu saptanan ajanlar essitalopram, fluoksetin, tiroksin, mianserin, mirtazapin, olanzapin ve tramadol olarak belirlenmiştir [36].

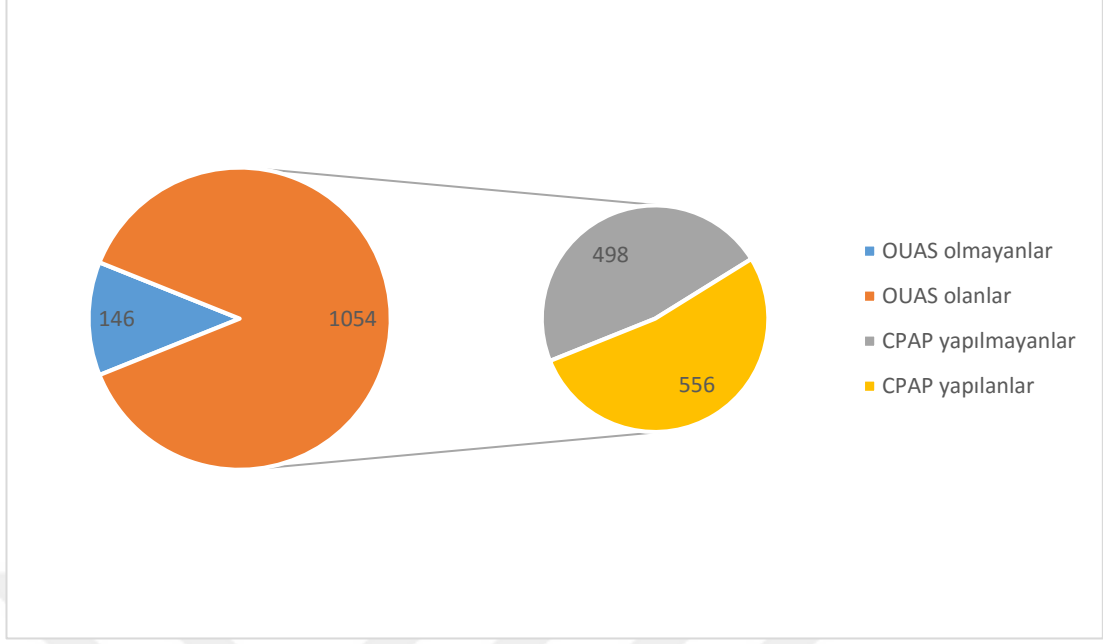
PBH bozukluğunda tedavi

PBH bozukluğu için önerilen tedavilerin tümü HBS hastaları ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır ve L-dopa ve dopamin agonistleri tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Ayrıca pregabalın ve gabapentin kullanımı ile ferritin seviyesi <75 olanlarda demir replasmanı da önerilen tedaviler arasındadır [17].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Ünitesi'ne obstruktif uyku apne sendromu ön tanısı ile polisomnografi tetkiki için 2008-2015 yılları arasında yatırılmış 1200 kişinin PSG verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya gündüz aşırı uykululuk, horlama veya uykuda nefes durması şikayeti ile başvurmuş ve OUAS tanısından şüphelenilerek PSG tetkiki için yönlendirilmiş hastalar dahil edilmiştir. Bu kişiler içerisinde 1054'ünde OUAS tespit edilmiş ve bunların 556'sı CPAP titrasyonu için bir kez daha PSG tetkikine yönlendirilmiştir. Bu hastalarda ikinci PSG verileri de ayrıca incelenmiştir. 146 bireyde ise OUAS tespit edilmemiştir. (Şekil-2) Ciddi kronik akciğer hastalığı mevcut olan hastalar çalışma dışarısında bırakılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu biriminden onay alınmıştır. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve cinsiyetlerine yönelik demografik bilgileri arşiv kayıtlarından tespit edilerek kaydedilmiştir. PSG verileri içinde ise her hastanın uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku etkinliği, uyku sırasında N3 ve REM yüzdeleri, uyku sonrası uyanıklık ve WASO (uyku başlangıcı sonrası uyanıklık) süreleri, AHİ (apne-hipopne indeksi) ve buna bağlı olarak OUAS'nin şiddeti, PBH indeksi, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu, minimum oksijen basıncı, arousal indeksi, santral apne, obstruktif apne, mikst apne ve toplam apne sayıları kaydedilmiştir.



Şekil 2. Çalışmaya kabul edilen bireylerin dağılımı

Polisomnografi

Çalışmaya katılan hastaların tümüne en az bir gece polisomnografi incelemesi yapıldı. Elektroensefalografik (C3-A2 ve C4-A1, O1-A2 ve O2-A1) kayıtlar uygun yüzey elektrodları ile yapıldı. Bitemporal elektrookülografik, submental, elektromiyografik (bilateral tibialis anterior) ve elektrokardiyografik incelemeler için elektrodlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere torakal ve abdominal pnömobantlar yerleştirildi ve hastanın parmağına pulse oksimetre bağlandı. Tüm hastalara en az 6 saat süren polisomnografi incelemesi yapıldı.

Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Hastaların uykuları Alice 5 ve Compumedics Profusion PSG 3 Lite programları ile skorlandı. Uyku kayıtları 30 sn'lik epoklar halinde incelenerek Amerikan Uyku Tıbbı topluluğunu (AASM) yakın zamanda yayınlanan öneri kılavuzu kriterlerine göre N1, N2, N3, R uykusu olarak evrelendi. Skorlama işleminde tüm veriler AASM'nin tanımladığı "Uyku ve ilişkili olayları skoreleme kılavuzları 1., 2. veya 2.1. versiyonları çekimin yapıldığı döneme uygun olacak şekilde yapılmıştır. PBH araştırılması için uluslararası ölçekler kullanıldı ve apne ve/veya hipopne ile ilişkili bacak hareketleri

değerlendirmeye alınmadı. $AHI \geq 5$ ve OUAS ile ilişkili semptomları olan hastalar OUAS tanısı aldılar. Bu hastalar ayrıca $AHI < 15$ olanlar hafif OUAS, AHI 15 ile 30 arasındakiler orta derecede OUAS ve ≥ 30 olanlar ağır OUAS olarak gruplandı.

AASM Skorlama kurallarını 2012 yılında Versiyon 2.0'ı yayınlayarak güncellenmiştir. Güncellenmiş bu rehbere göre periyodik bacak hareketleri skorlaması için kurallar şu şekildedir;

1. Özgün bacak hareketi aşağıdaki maddeler ile tanımlanır (1, 2, 3 ve 4 numaralı notlara uyulması gerekir).

- a. Bacak hareketi minimum 0,5 saniye sürmelidir.
- b. Bacak hareketi maksimum 10 saniye sürmelidir.
- c. Dinlenme durumundaki EMG amplitüdünün üzerine minimum 8 mikrovolt artış olmalıdır.
- d. Bacak hareketinin bitiş noktası amplitüdün dinlenme durumundaki amplitüden 2 mikrovolt yüksek olacağı nokta olarak tanımlanır.

Notlar (1-4):

1. Bacak hareketi apne, hipopne veya RERA gibi uykuda solunum bozukluğu olayını takiben 0,5 saniyeden daha kısa süre sonra oluşuyor ise bacak hareketi olarak skorlanmamalıdır

2. Bacak yüzey elektrodları anterior tibial kasın ortasına, 2-3 cm aralıklarla veya kasın toplam uzunluğunun 1/3'ü kadar mesafede (hangisi daha kısa ise) longitudinal ve simetrik olarak yerleştirilmelidir. Her iki bacak için ayrı kanallar şiddetle önerilir. İki ayrı bacağın tek kanalda kaydedilmesi saptanan bacak hareketlerini azaltabilmekle birlikte bazı durumlarda kullanılabilir. Üst ekstremitte hareketlerinin kaydı klinik gereklilik durumunda yapılmalıdır.

3. Skorlama kuralı 1 anterior tibial kasın dinlenimdeki durumunun stabil olmasını gerektirir. Stabil olması durumu negatif ve pozitif defleksiyonların 10 mikrovolttan fazla olmaması olarak tanımlanır (+/- 5 mikrovolt)

4. Şehir şebeke elektrik filtresi (Notch filter) kullanılmamalıdır. İmpedans 10.000 ohm'dan düşük olmalıdır. 5.000 ohm'dan az olması tercih edilir ancak her zaman elde edilemeyebilir. Hassasiyet sınırları -100 ve +100 arasında olmalıdır.

2. Periyodik ekstremite hareketlerinin seri halde görülmesi aşağıdaki maddeler tarafından tanımlanır (4 ve 5 numaralı notlara uyulması gerekir).

- a. Birbirini takip eden en az 4 hareket olmalıdır.
- b. Bacak hareketleri arasında hareketin olmadığı en az 5 saniye süre olmalıdır.
- c. Bacak hareketlerinin periyodik özellik gösterdiklerini kabul etmek için 2 hareket arasındaki süre en az 90 saniye olmalıdır.
- d. İki farklı bacakta 5 saniyeden daha kısa süre aralıklar ile oluşan hareketler tekil bacak hareketi olarak kabul edilmelidir.

Notlar (5,6):

5. PBH'ler ve arousallar birbirleri ile ilişkilidir diyebilmek için sıralamaya bakılmaksızın birisinin bitişi ile diğerinin başlangıcı arasındaki sürenin 0,5 saniyeden kısa olması gerekir.

6. 10 saniyeden daha kısa bir zaman içinde en az 3 saniye süren arousala neden olan 2 tane bacak hareketi oluşursa her iki bacak hareketi de skorlanır ancak arousal skorlamasında sadece ilk arousal skorlanır, diğeri skorlanmaz. [37]

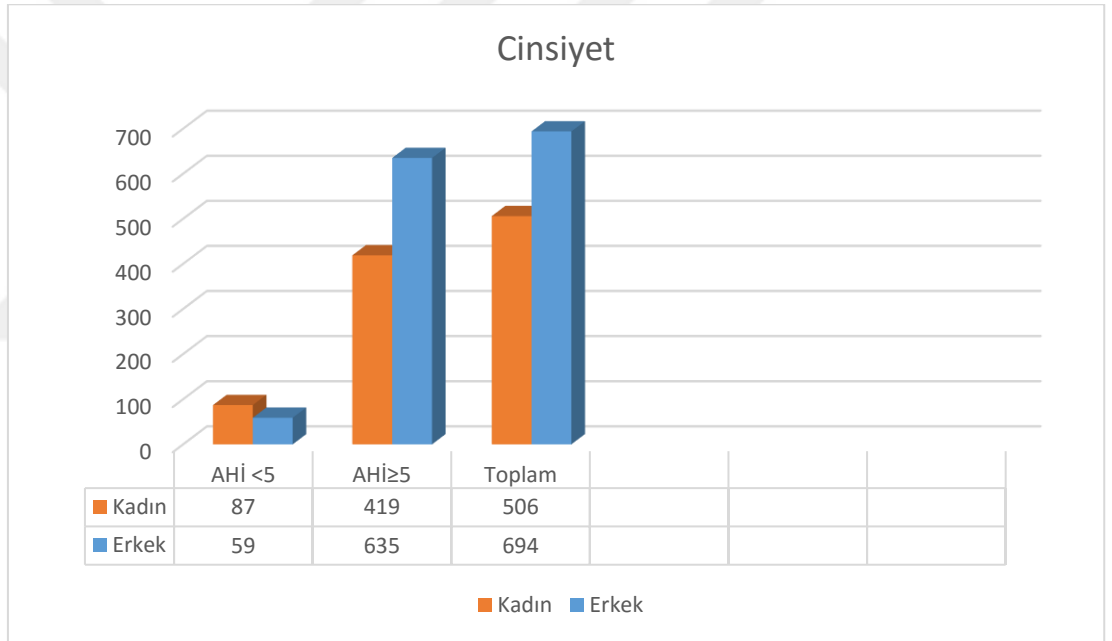
PBH indeksi ise toplam uyku süresi içerisinde saatte PBH tekrarı sayısını ifade etmektedir. Bu çalışmada PBH indeksi ≥ 10 olması PBH varlığı olarak kabul edilmiştir.

Uygulanan İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında Student T testi, karşılanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında One way ANOVA, karşılanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare analizi ile test edildi. Bağımlı gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Mc Nemar analizi ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya Karadeniz Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku ve hastalıkları merkezinde OUAS ön tanısı ile polisomnografi incelemesi yapılan bireyler dahil edildi. Çalışmaya toplam 1200 birey alındı. Bunların 694'ü (% 57,8) erkek ve 506'sı (% 42,2) kadındı. Bu bireyler 18-85 yaş arasında olup, yaş ortalamaları $51,3 \pm 12,17$ yıl idi. Çalışmaya katılan bireylerden AHI'ye göre OUAS tanısı alanlar; hasta grubu ve normal saptananlar; kontrol grubu olarak ayrıldılar. 1054 (%87,8) birey AHI skoru ≥ 5 ve semptomları olması nedeni ile OUAS tanısı alırken 146 (%12,2) bireyin polisomnografi incelemesinde ise AHI skoru < 5 olarak saptandı. (Şekil 4)



Şekil 3. Çalışmaya katılan bireylerin kadın-erkek oranı

OUAS tanısı alan grubun yaş ortalaması $52,15 \pm 11,91$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $43,55 \pm 11,34$ yıl idi. Hasta grubunun istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yaşlı olduğu saptandı ($p=0.000$). OUAS hastaları kendi aralarında ayrıca hafif, orta ve ağır olacak şekilde gruplandılar. Sonuç olarak AHI 5-15 arası olan 304 (%25,3) hasta hafif, AHI 16-30 arasında olan 276 (%23) hasta ve AHI > 30 olan 474 (%39,5) hasta ise ağır OUAS olarak sınıflandırıldılar. Hafif, orta, ağır şiddetli OUAS hastaları yaş açısından kendi içlerinde karşılaştırıldığında hafif OUAS hastalarının, orta ve ağır

OUAS hastalarından istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha genç oldukları saptandı (Tablo 1).

OUAS şiddeti	Hasta sayısı	Yaş ortalaması	Standart sapma
OUAS olmayan	146	43,55	11,345
Hafif OUAS	304	48,09	12,783
Orta OUAS	276	52,96	11,208
Hafif OUAS	474	54,28	11,080

Tablo 1. OUAS şiddeti ve yaş ortalaması

OUAS tanısı alan 1054 hastanın 635'i (% 60,2) erkek ve 419'u (%39,8) kadın idi. OUAS hastalarının kendi içlerinde cinsiyet dağılımı ise şu şekilde idi; hafif OUAS grubundaki toplam 304 hastanın 169'u (%55,6) erkek ve 135'i (%44,4) kadındı. Orta OUAS grubundaki 276 hastanın 161'i (%58,3) erkek ve 115'i (%41,7) kadındı. Ağır OUAS grubundaki 474 hastanın ise 305 i (%64,3) erkek ve 169 u (%35,7) kadındı. OUAS olmayan 146 hastanın 59'u (%40,4) erkek ve 87'si (%59,6) kadındı. OUAS olmayan grupta kadınlar çoğunlukta idi. Ayrıca erkeklerin oranının OUAS hastaları içerisinde OUAS olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu saptandı (%60,2-%40,4) (p=0,000). Bunun yanı sıra hafif OUAS grubu ile orta OUAS grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,506). Hafif OUAS grubu ile ağır OUAS grubu karşılaştırıldığında ağır OUAS grubunda erkeklerin oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu tespit edildi (%55,6-%64,3) (p=0,015). Yine aynı şekilde hafif OUAS grubu ile OUAS olmayan grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında hafif OUAS grubunda erkeklerin oranının OUAS olmayan gruba göre yüksek olduğu görüldü (%55,6-%40,4) (p=0,003). Orta OUAS grubu ile ağır OUAS grubu arasında da cinsiyet açısından anlamlı fark gözlenmedi (p=0,102). Orta OUAS grubu ile OUAS olmayan gruba bakıldığında ise erkeklerin sayısı istatistiksel olarak orta OUAS olan grupta daha fazlaydı (%73,2-%40,4) (p=0,000). Aynı şekilde ağır OUAS ile OUAS olmayanlar arasında da cinsiyet açısından erkekler lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (%64,3-%40,4) (p=0,000).

Çalışmaya alınan bütün bireyler periyodik bacak hareket indeksleri (PBH indeksi) açısından gruplandırıldı. Toplam 1200 bireyden 995'inde (%82,9) PBH indeksi <5 saptanırken 71'i (%5,9) 5-<10 arasında, 38'i (%3,2) 10-<15 arasındaydı ve 96'sı (%8) ≥ 15 idi. Çalışmamızda PBH indeksi ≥ 10 olanlar uykuda periyodik hareket bozukluğu mevcut kabul edildi. Buna göre 1200 bireyin 1066'sının (%88,8) PBH indeksi 10 altında saptanırken 134'ünün (%11,2) PBH indeksi ≥ 10 olarak saptandı. Hastalık şiddetindeki artış ile birlikte PBH görülme sıklığında anlamlı değişiklik saptanmadı. (Tablo 2)

OUAS şiddet ve yüzdesi	PBH <10	PBH ≥ 10	Toplam
OUAS Olmayan, sayı (%)	130 (89)	16 (11)	146
Hafif OUAS	253 (83,2)	51 (16,8)	304
OrtaOUAS	243 (88)	31 (12)	276
Ağır OUAS	440 (92,4)	34 (7,2)	474
Toplam	1066 (88,83)	134 (11,16)	1200

Tablo 2. OUAS şiddeti ve PBH indeksleri arasındaki ilişki

CPAP titrasyonu amacı ile ikinci polisomnografi tetkikine yatırılan 556 OUAS hastasından ilk gece PBH indeksi <10 olan 508 (%91,4) hastanın 465'inde (%91,5) CPAP titrasyon gecelerindeki PBH indekslerinin de <10 olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra ilk gece PBH <10 olan 43 (%58,5) hastanın ise CPAP titrasyon gecelerindeki PBH ≥ 10 olduğu tespit edildi. İkinci kez CPAP titrasyonu için yatırılan bu 556 hastanın birinci PSG gecesinde PBH ≥ 10 tespit edilen 48'inden (%8,6) 29'unun (%60,4) CPAP titrasyon gecesinde PBH indeksi yine ≥ 10 tespit edilirken 19'unda (%39,6) PBH <10 tespit edildi. Buna göre CPAP titrasyonu sonrası OUAS hastalarında PBH indeksinde istatistiksel olarak anlamlı oranda bir artış gözlemlendi ($p=0,000$). (Tablo 3)

			plmindeksCPAP		Toplam
			<10	≥10	
Plmindeks tanı gecesi	<10	Sayı	465	43	508
		Plmindeks yüzdesi	91,5%	8,5%	100,0%
	≥10	Sayı	29	19	48
		Plmindeks yüzdesi	60,4%	39,6%	100,0%
Toplam		Sayı	494	62	556
		Plmindeks yüzdesi	88,8%	11,2%	100,0%

Tablo 3. CPAP öncesi ve sonrası PLM indeksleri

PBH indeksi <10 ve ≥10 olan hasta grupları yaşlarına göre gruplandırıldığında; yaşı 30'un altında olan 50 hastanın 48'inde (%96) PBH indeksi <10 iken, 2'sinde (%4) PBH indeksi ≥10 saptandı. Bununla birlikte yaşı ≥ 70 olan 72 hasta arasında PBH indeksi <10 olan 56 (%77,7) ve PBH indeksi ≥10 olan 16 (%22,2) hasta mevcuttu (Grafik 3). PBH indekslerinin yaşlara göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendiği görüldü (p=0,000).



Şekil 4. PBH ve yaş dağılımı

Polisomnografik veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında öncelikle N3 uyku yüzdesinin OUAS olanlarda olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az olduğu gözlemlendi ($p=0,000$). OUAS olan grupta N3 uyku yüzdesi ortalama $22,32\pm 11,37$ iken OUAS olmayan grupta $28,32\pm 10,97$ saptandı. Bunun yanı sıra OUAS olan grupta OUAS olmayan gruba oranla REM uyku dönemi yüzdesi de daha az saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,163$). (Tablo 4) OUAS olanlarda REM yüzdesi ortalama $15,05\pm 7,56$ iken OUAS olmayanlarda $15,98\pm 7,12$ idi. Ayrıca hastalık şiddetindeki artış ile birlikte N3 ve REM uyku dönemlerinin yüzdesinin anlamlı şekilde azalma gösterdiği saptandı ($p=0,000$). (Tablo 5)

	GRUP	Sayı	Ortalama	Std. Deviasyon	P değeri
N3 yüzdesi	OUAS	1053	22,32	11,379	P=0,000
	OUAS OLMAYAN	146	28,32	10,972	
REM yüzdesi	OUAS	1053	15,05	7,569	P=0,163
	OUAS OLMAYAN	146	15,98	7,121	

Tablo 4. N3 ve REM yüzdelерinin OUAS olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırması

		N	Ortalama	Std. Deviasyon	P değeri
N3	HAFİF	304	25,83	10,072	P<0,05
	ORTA	276	24,95	10,180	
	AĞIR	473	18,54	11,695	
	OSAS olmayanlar	146	28,32	10,972	
REM	HAFİF	304	16,67	7,686	P<0,05
	ORTA	276	17,34	7,051	
	AĞIR	473	12,67	7,097	
	OSAS olmayanlar	146	15,98	7,121	

Tablo 5. N3 ve REM yüzdelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi

PSG verileri içerisinde uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku etkinliği, uyku sırasında N3 ve REM yüzdeleri, uyku sonrası uyanıklık ve WASO, AHİ ve buna bağlı olarak OUAS'nin şiddeti, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu, minimum oksijen basıncı, arousal indeksi, santral apne, obstruktif apne, mikst apne ve toplam apne sayıları da gruplar arasında karşılaştırıldı. Buna göre OUAS olan grup ile olmayan grup arasında AHİ ve buna bağlı olarak OUAS'nin şiddeti, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu, minimum oksijen basıncı, arousal indeksi, santral apne, obstruktif apne, mikst apne ve toplam apne sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Her iki grup arasında uyku süresi (p=0,095), uyku latansı (p=0,481), rem latansı (p=0,392), uyku etkinliği (p=0,261), uyku sonrası uyanıklık (p=0,751) ve WASO (p=0,123) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu PSG verileri hastalık şiddetine göre gruplanan hafif, orta ve ağır OUAS grupları arasında karşılaştırıldığında uyku süresi (p=0,022), REM latansı (p=0,000), uyku etkinliği (p=0,007), WASO (p=0,001), AHİ (p=0,000), ortalama oksijen saturasyonu (p=0,000), minimum oksijen basıncı (p=0,000), minimum oksijen basıncı süresi (p=0,000), santral, obstruktif, mikst ve total apne süreleri (p=0,000) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu grupların kendi aralarında karşılaştırılması sırasında Bonferroni düzeltilmesi uygulanmak durumunda kaldı ve

$p < 0,008$ olarak alındı. Buna göre hafif ve orta OUAS grubunda uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku etkinliği, uyku sonu uyanıklık, WASO arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ölçülen diğer PSG parametreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Hafif OUAS grubu ile ağır OUAS grubu arasında ise uyku süresi, uyku latansı, uyku sonu uyanıklık dışında diğer bütün ölçülen parametreler arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Bunun yanı sıra hafif OUAS ve OUAS olmayan grup karşılaştırıldığında uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku etkinliği, uyku sonu uyanıklık, WASO her iki grupta benzer olarak saptandı. Özet olarak; hastalık şiddeti arttıkça REM latansının uzadığı, uyku etkinliğinin ise azaldığı saptandı. (Tablo 6)

Polisomnografik veriler PBH indeksi < 10 ve ≥ 10 olan gruplar sınıflandırılarak bunlar arasında karşılaştırıldığında ise REM ve N3 uyku dönemleri oranının her iki grupta benzer olduğu görüldü ($p=0,876$ ve $p=0,157$). Yine bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında uyku süresi, uyku sonu uyanıklık, santral ve mikst apne sayısı açısından aralarında fark saptanmadı. Bunun yanı sıra uyku latansı, uyku etkinliği, WASO, AHI, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu, minimum oksijen basıncı süresi, arousal indeksi, obstruktif ve total apne sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. PBH indeksi < 10 olan grupta uyku latansı daha kısa, uyku etkinliği daha yüksek, WASO daha kısa, AHI daha yüksek, ortalama oksijen saturasyonu daha düşük, minimum oksijen basıncı süresi daha uzun, arousal indeksi daha yüksek, obstruktif ve total apne sayıları daha fazla olarak gözlemlendi. (Tablo 7)

PBH indeksi < 10 ve ≥ 10 olan gruplar ile hafif, orta, ağır OUAS olan ve OUAS olmayan gruplar karşılaştırıldığında örneklem alt gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırmaya uygun dağılım göstermemesinden dolayı ileri istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

OUAS	Uyku Süresi	Uyku Latansı	REM Latansı	Uyku Etkinliği	Uyku Sonu uyandırma	WASO	AHI	PBH indeksi	Ortalama O2 sat.	Min. O2 sat.	Min. O2 basıncı süresi	Arousal indeksi	Santral apne	Obstr. apne	Mikst apne	Total apne		
HAFİF	Sayı	304	300	304	304	304	304	304	304	304	304	304	304	304	304	304	304	
	Ort	377,1	20,04	133,95	85,57	25,68	37,48	9,832	93,67	87,58	3,57	9,62	30	62	04	96	96	
	Std. Dev	192,5	24,02	73,47	10,85	35,49	33,58	5,62	1,76	4,24	17,09	5,64	59	1,36	14	14	1,52	1,52
ORTA	Sayı	276	273	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276	276
	Ort	359,46	19,2	129,63	84,8	27,55	40,98	21,66	92,08	82,34	19,3	15,23	70	2,85	12	12	3,7	3,7
	Std. Dev	54,40	18,83	75,89	9,93	35,26	34,97	4,95	2,44	8,02	50,82	8,45	1,55	3,64	31	31	4,19	4,19
AĞIR	Sayı	474	449	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474	474
	Ort	355,62	18,3	162,49	83,42	31,49	47,34	58,49	87,40	71,84	75,21	40,2	2,01	18,18	3,01	3,01	23,3	23,3
	Std. Dev	61,58	16,03	89,41	11,28	40,6	40,68	21,09	10,44	14,05	84,63	21,71	3,85	20,04	7,63	7,63	23,47	23,47
OUAS olmayan grup	Sayı	146	140	140	146	145	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146
	Ort	368,04	21,37	136,32	84,78	27,88	38,03	2,1	4,52	91,28	1,05	5,08	15	1	01	01	26	26
	Std. Dev	55,9	24,4	72,89	12,94	34,95	34,19	1,33	11,6	3,28	9,07	4,25	38	26	06	06	49	49
Total	Sayı	1200	1162	1200	1200	1198	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
	Ort	363,46	19,32	144,25	84,45	28,67	42,25	30,83	91	80,61	35,18	22,44	1,05	8	1,23	1,23	10,32	10,32
	Std. Dev	109,54	20,04	81,69	11,12	37,51	37,12	26,89	12,5	12,48	67,73	20,68	2,67	15,18	5,01	5,01	18,24	18,24

Tablo 6. Hastalık şiddeti ve polisomnografik veriler tablosu

PBH indeksi		Uyku süresi	Uyku latansı	Uyku etkinliği	Uyku Sonu uyanıklık	WASO	AHI	Ortalama O2 sat.	Min. O2 sat.	Min. O2 basıncı süresi	Arousal indeksi	Santral apne	Obstruktif apne	Mikst apne	Total apne	
<10	Sayı	1066	1066	1066	1064	1066	1066	1066	1066	1066	1066	1066	1066	1066	1066	1065
	Ortalama	364,93	18,74	84,82	27,99	41,03	32,12	90,78	79,97	37,7	23,15	1,04	8,76	1,35	11,18	
	Std. Deviasyon	113,85	19,47	11	36,9	36,7	27,56	5,4	12,9	69,91	21,27	2,53	15,86	5,28	19,02	
≥10	Sayı	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134
	Ortalama	351,85	23,99	81,47	34,1	51,94	20,53	92,72	85,7	15,15	16,8	1,1	1,99	,29	3,47	
	Std. Deviasyon	65,09	23,66	11,67	41,82	39,15	17,86	2,69	6,43	41,98	13,96	3,61	4,61	1,11	7,01	

Tablo 7. PBH indeksi ve polisomnografik veriler tablosu

TARTIŞMA

Uyku bozuklukları tanısı tetkik imkanların gelişmesi ve bilinçlilik düzeyinin artması ile birlikte orantılı olarak giderek artış göstermektedir. Bunlardan biri de sık olarak rastlanan ve tedavi edilmediği takdirde pek çok komorbid hastalığın ortaya çıkmasına sebep olan OUAS'dir. OUAS hipertansiyon, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve ani ölüm için bağımsız ve düzeltilebilir bir risk faktörü olduğu için tanı ve tedavisi önemlidir [39, 40]. Buna rağmen pek çok OUAS hastasının tanı almadığı ve böylece tedavi olanaklarından mahrum kaldığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza alınan 1200 birey içerisinde 1054'ünde OUAS tespit edilmiş ve 146 birey sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Bulgularımız hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğünü desteklemektedir (3:2). Literatürde bulgularımızla uyumlu olacak şekilde hastalığın erkeklerde 3:2 oranında daha sık görüldüğü bildirilmektedir [41]. Ayrıca kadınlarda postmenopozal dönemde hastalık görülme sıklığı belirgin olarak artmaktadır ki bu hormonlar ile OUAS arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [41, 42].

OUAS hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca hastalık şiddeti arttıkça yaş ortalamasının da arttığı dikkati çekti. Bu verilerimiz de literatür ile uyumludur. Yaş ile birlikte gözlenen bu artışın mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak yaş ile birlikte parafaringeal yağ dokusunda artış ve uzunluğunda artış olması ile birlikte üst hava yolunda çökme eğiliminin artması, genioglossus refleks cevabının hipoksiye duyarlılığının azalması, akciğer hacim ve direncinde artış olması, anatomik ve fizyolojik solunum kontrol mekanizmalarının düzensizliği sorumlu tutulmaktadır [43, 44].

Çalışmamızda PBH'nin, OUAS hastalarında görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Aynı şekilde hastalık şiddetindeki artışa paralel olarak PBH'nin görülme sıklığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak bu verilerimiz bazı literatür verileri ile çelişmektedir. Al-Alawi ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışma ile Chervin tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada PBH'nin OUAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir [3, 5]. Bunun yanı sıra literatürde bizim verilerimiz ile benzer şekilde PBH ile OUAS arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Nitekim

Karataş tarafından 2007 yılında sunulan bir derlemede PBH mevcut olan hastaların %25'inde eşlik eden bir uyku bozukluğunun varlığı tespit edilmiş ancak PBH ve OUAS arasında özel bir ilişki olup olmadığı belirsiz kalmıştır [45].

CPAP tedavisinin PBH üzerine etkisi söz konusu olduğunda üç ihtimal mevcuttur; CPAP mevcut PBH'yi kötüleştirir, değiştirmez veya iyileştirir. Ancak bazı vakalarda öncesinde PBH tespit edilmeyen OUAS hastalarında CPAP ile birlikte PBH geliştiği de gözlenmiştir [31]. Bizim çalışmamızda CPAP titrasyonu sonrası OUAS hastalarında PBH indeksinde istatistiksel olarak anlamlı oranda bir artış gözlemlendi. Yine aynı şekilde öncesinde PBH indeksi <10 olan OUAS hastalarının CPAP titrasyonu sonrasında anlamlı oranda PBH indekslerinin ≥ 10 olarak ölçüldüğü tespit edildi. Literatürde bu konu hakkında birbirinden farklı pek çok görüş mevcuttur. Carelli ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada PBH ve OUAS birlikteliğinin sık görülmesi nedeni ile aynı santral jeneratörden kaynaklanabileceği öne sürülmüş ancak çalışmada CPAP tedavisi ile apne ve hipopneiler düzeldiği halde PBH'nin devam ettiği saptanınca her iki durumun aynı santral jeneratörden kaynaklanamayacağı gösterilmiştir. Baran ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada ise OUAS ve PBH bulunan hastalarda CPAP tedavisi sonrası ortaya çıkacak olan durumun OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Buna göre hafif OUAS hastalarında PBH indeksi azalma gösterirken, orta ve ağır OUAS hastalarında PBH indeksinde artış olabilmektedir [46].

Bu durumdan Hedli ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada CPAP ile OUAS tedavi edildikten sonra önceki çekimde maskelenmiş olan UPHB'nin ortaya çıkması sorumlu tutulmuştur. Ayrıca bazı çalışmalarda CPAP'ın PBH'yi ortaya çıkarmasının sebebi olarak pozitif basıncın uykuda bölünme ve vücutta rahatsızlık oluşturarak tekrarlayıcı ekstremite hareketlerini tetiklemesi öne sürülmüştür [47].

Çalışmamızda birkaç polisomnografik parametrede daha PBH ≥ 10 olan vakalar, OUAS hastaları ve CPAP sonrası ölçümler arasında değişiklik olduğu gözlenmiştir. Iriarte ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada PBH mevcut olan vakalarda OUAS hastalarına oranla uyku yapısında daha fazla bozulma olabileceği iddia edilmiş ve buna kanıt olarak uyku etkinliğinde azalma ve total uyku zamanında azalma olması gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda PBH indeksi ≥ 10 olan vakaların büyük çoğunluğunun aynı zamanda OUAS hastalığı da mevcut bulunması

ve tek başına PBH pozitif olan vaka sayısı göreceli olarak yeterli sayıya ulaşmaması sebebi ile anlamlı bir sonuç elde edilemedi. CPAP sırasında PBH tetiklenmesinde CPAP ile birlikte tam olarak tedavi edilmemiş solunum olaylarının da rolü olabileceği iddia edilmiştir. Ancak nörolojik kaynaklı PBH ile solunumsal olaylar ile ilişkili PBH'yi ayırmada PBH periyodisitesinin değerlendirilmesinin iyi bir çözüm olabileceği iddia edilmektedir [48].

Polisomnografik verileri gruplar arasında değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızda N3 uyku yüzdesinin OUAS olanlarda olmayanlara göre daha az olduğu saptandı. Ancak REM uyku yüzdesinde OUAS olanlarda azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde bu konuda herhangi bir veri bulunmadı. Bu durumun OUAS hastalarında non-fizyolojik uyanıklıklarda artış olması sebebi ile görüldüğü düşünüldü. Nitekim Wibke ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada bu uyanıklıkların OUAS hastalarında gece boyunca kan basıncında da sık değişikliklere sebep olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde bu hastalar dış uyaranların etkisi ile derin uyku evrelerine geçmekte zorlanmaktadırlar [49]. Çalışmamızda ayrıca hastalık şiddetindeki artış ile birlikte N3 ve REM uyku dönemlerinin yüzdesinin anlamlı şekilde azalma gösterdiği saptandı ki bu durum hastalık şiddetindeki artış ile doğru orantılı olarak artmış olan uyanıklık dönemlerinin derin uykuya geçişi zorlaştırdığı hakkındaki görüşümüzü desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda OUAS grubu ile OUAS olmayan grup arasında uyku süresi, uyku latansı ve uyku etkinliği arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak 2016 yılında Hyunwoo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında bu parametrelerde düşüş olduğu gösterilmiştir [50]. Bunun yanı sıra 2004 yılında Smith ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında uyku kalitesinin düşük olduğu ve insomnia ile birlikteliğinin sık olduğu, hastalık şiddetinde artış ile uyku kalitesinde bozulmanın da arttığı belirtilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda hastalık şiddetinin artması ile orantılı olarak REM latansının uzadığı, uyku etkinliğinin ise azaldığı saptandı. Her iki grup arasında daha önce bahsedilmiş olan parametreler dışında uyku sonrası uyanıklık ve WASO arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar gösterdi ki solunum parametreleri ile ilgili polisomnografik verileri değerlendirmeden sadece uyku yapısı ile ilgili parametrelere bakarak hastalığın ciddiyeti konusunda fikir sahibi olamayız.

Polisomnografik veriler PBH indeksi <10 ve ≥ 10 olan gruplar sınıflandırılarak bunlar arasında karşılaştırıldığında REM ve N3 uyku dönemleri, uyku süresi, uyku sonu uyanıklık, santral ve mikst apne sayısı açısından aralarında fark saptanmadı. Ancak 2009 yılında Iriarte ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise PBH mevcut olan grupta daha düşük uyku kalitesi, daha düşük uyku etkinliği ve toplam uyku zamanında azalma, arousal indeksinde artış ve REM latansında uzama saptanmıştır. Bunun yanı sıra Salute ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada ise uyku etkinliği ve toplam uyku zamanı arasında kontrol ve UPHB grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamız UPHB grubunda uyku latansında uzama ve uyku etkinliğinde azalma olduğunu göstermiştir. Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçların saptanmış olmasının çalışma metodlarındaki farklılığa ve PBH ile ilgili verilerin çoğunun HBS için yapılmış olan çalışmalardan alınmasına bağlı olduğu görüşü öne sürülmektedir [31, 52].

Bizim çalışmamızda ayrıca PBH indeksi <10 olan grupta WASO daha kısa, AHİ daha yüksek, ortalama oksijen saturasyonu daha düşük, minimum oksijen basıncı süresi daha uzun, arousal indeksi daha yüksek, obstruktif ve total apne sayıları daha fazla olarak gözlemlendi. Ancak bu durumun çalışmamızda sadece PBH mevcut olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması, PBH' ya eşlik eden OUAS grubunun ayrıca değerlendirilmemiş olması sebebi ile kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca literatürdeki pek çok çalışmada PBH tanısı için kullanılan PBH indeks değerlerinin üst sınırları değişmektedir. Daha önce bahsettiğimiz şekilde bu çalışmada biz PBH indeksi >10 olanları patolojik kabul ederken diğer bazı çalışmalarda PBH >5 ve bazılarında PBH >15 olan grup patolojik kabul edilmiştir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. OUAS en sık görülen uyku bozukluklarından biridir ancak hastaların önemli bir kısmının tanısız kaldığı ve bu sebeple tedavi almadığı tahmin edilmektedir.
2. OUAS iş veriminde düşüş, iş ve araç kazası riskinde artışa neden olmanın yanı sıra hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve SVH açısından düzeltilebilir bir risk faktörüdür. Bu sebeple erken dönemde tanısının konması ve tedavi başlanması önemlidir.
3. Ülkemizde OUAS prevalans çalışmaları yetersizdir ve tanı alamayan pek çok hasta olduğu düşünülebilir. Bu nedenle uyku bozuklukları alanında uzmanlaşmış hekim ve uyku merkezlerinin sayısının artırılması gereklidir.
4. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde hastalığın erkeklerde 3:2 oranında daha sık görüldüğü saptanmıştır.
5. OUAS hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir ve ayrıca hastalık şiddeti arttıkça yaş ortalamasının da arttığı dikkati çekmiştir.
6. UPHB, OUAS hastalarında sık olarak saptanan bir bulgudur ancak bizim çalışmamızda UPHB görülme sıklığı açısından OUAS grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. OUAS şiddetindeki artışa paralel olarak UPHB sıklığında da artış gözlenmemiştir. Literatürde bu konuda birbiri ile çelişen bilgiler mevcuttur ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
7. CPAP tedavisinin UPHB üzerine etkisi söz konusu olduğunda üç ihtimal mevcuttur; CPAP mevcut UPHB'yi kötüleştirir, değiştirmez veya iyileştirir. Ancak bazı vakalarda öncesinde UPHB tespit edilmeyen OUAS hastalarında CPAP ile birlikte UPHB geliştiği de gözlenmiştir.
8. OUAS grubu ile OUAS olmayan grup arasında uyku süresi, uyku latansı ve uyku etkinliği arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalık şiddetinin artması ile orantılı olarak REM latansının uzadığı, uyku etkinliğinin ise azaldığı dikkati çekti.
9. Polisomnografik veriler PBH indeksi <10 ve ≥ 10 olan gruplar sınıflandırılarak bunlar arasında karşılaştırıldığında REM ve N3 uyku dönemleri, uyku süresi, uyku sonu uyanıklık, santral ve mikst apne sayısı açısından aralarında fark saptanmadı.
10. PBH indeksi <10 olan grupta WASO daha kısa, AHİ daha yüksek, ortalama oksijen saturasyonu daha düşük, minimum oksijen basıncı süresi daha uzun, arousal indeksi

daha yüksek, obstruktif ve total apne sayıları daha fazla olarak gözlemlendi. Ancak bu durumun çalışmamızda UPHB mevcut olmayan hastaların çoğunda OUAS'nin mevcut olması sebebi ile kaynaklandığı düşünülmüştür.

11. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak örneklem sayısı yetersiz olması nedeniyle bazı konularda bilgi sahibi olunamamıştır. İkinci olarak hastalar uyku merkezine başvuran ve OUAS ön tanısı ile polisomnografi yapılması planlanan hastalardır ve bilgiler toplum genelini yansıtmayabilir.

12. Hastaların komorbid hastalıkları, alışkanlıkları ve vücut kitle indekslerine dair verilerin de dahil edildiği, özellikle CPAP tedavisi altında uzun süreli takipte kontrol polisomnografiler ile periyodik bacak hareketlerini değerlendirme imkanı sunan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Karadeniz D, Baklan B. Uyku ve Hastalıkları, In: Emre M, editor. Nöroloji Temel Kitabı: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.p. 241-266
2. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *Journal of psychosomatic research.* 2002;53(1):547-54.
3. Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006;2(3):281-7.
4. Aritake-Okada S, Namba K, Hidano N, Asaoka S, Komada Y, Usui A, et al. Change in frequency of periodic limb movements during sleep with usage of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of the neurological sciences.* 2012;317(1-2):13-6.
5. Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(8 Pt 1):1454-8.
6. Chokroverty S, Avidan AY. Sleep and Its Disorders, In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editor. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* Seventh ed: Elsevier Inc.; 2016.p. 1615-1685
7. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *The Indian Journal Of Medical Research.* 2010;131:126-40.
8. Girardi P, Brugnoli R, Casale AD. *Sleep Medicine : Clinical Practice.* New York: Nova Science Publishers, Inc; 2013.
9. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature.* 2000;404(6781):992-5.
10. Karadağ M. Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2). *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi.* 2007;8(3):88-91.
11. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal.* 2000;16(5):909-13.
12. Yalın OÖ. Obstruktif uyku apne sendromunda periyodik bacak hareketleri ve ilişkili faktörler [tez]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2009.
13. Alzoubaidi M, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep: clinical relevance and therapeutic implications. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2016.
14. Özgen F. Uyku ve uyku bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası.* 2001;5:41-8.
15. Köktürk O. Uyku kayıtlarının skorlanması. *Solunum.* 2013;15:14-29.
16. Türk Toraks Derneği obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşma raporu. 2012.
17. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(24):2585-93.
18. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):136-43.

19. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;127(1):13-21.
20. Köktürk O. OSAS epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998;46(2):193-201.
21. Panossian L, Daley J. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(1 Sleep Disorders):86-103.
22. Chervin RD. Sleepiness, Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-9.
23. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000;284(23):3015-21.
24. Lin YN, Li QY, Zhang XJ. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chinese medical journal*. 2012;125(17):3150-6.
25. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları Türk Toraks Derneği. Available from: http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu3-ppt-pdf/Oguz_Kokturk.pdf.
26. Dioguardi A, Al-Halawani M. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2016;49(6):1343-57.
27. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Medicine*. 7(2):175-83.
28. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1997;12(1):61-5.
29. International Clasification of Sleep Disorders, 2nd ed. (ICSD-2). Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
30. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2009;120(7):1282-90.
31. Iriarte J, Murie-Fernandez M, Toledo E, Urrestarazu E, Alegre M, Viteri C, et al. Sleep structure in patients with periodic limb movements and obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2009;26(4):267-71.
32. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep medicine reviews*. 2006;10(3):169-77.
33. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, Cosentino FI, Bruni O, Ferini-Strambi L, et al. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2008;9(7):790-8.
34. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Granizo JJ, Allen R. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2004;5(6):561-5.

35. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *Journal of sleep research*. 2007;16(3):333-9.
36. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology*. 2002;59(12):1889-94.
37. Çiftçi B. Hareket Kayıtlarının Skorlanması. 2013.
38. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *The New England journal of medicine*. 2005;353(19):2034-41.
39. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2005;352(12):1206-14.
40. O'Halloran KD, Lewis P, McDonald F. Sex, stress and sleep apnoea: Decreased susceptibility to upper airway muscle dysfunction following intermittent hypoxia in females. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2016.
41. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *The European respiratory journal*. 2003;22(1):161-72.
42. George E, Katerina V, Maria S, Lambros B, Konstantina N, Dimitrios G. Clinical features and polysomnographic findings in greek male patients with obstructive sleep apnea syndrome: differences regarding the age. *Sleep disorders*. 2012;2012:324635.
43. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010;31(5):618-33.
44. Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *The neurologist*. 2007;13(5):294-301.
45. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2003;26(6):717-20.
46. Hedli LC, Christos P, Krieger AC. Unmasking of periodic limb movements with the resolution of obstructive sleep apnea during continuous positive airway pressure application. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2012;29(4):339.
47. Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999;110(7):1168-74.
48. Bartels W, Buck D, Glos M, Fietze I, Penzel T. Definition and Importance of Autonomic Arousal in Patients with Sleep Disordered Breathing. *Sleep medicine clinics*. 2016;11(4):435-44.
49. Nam H, Lim JS, Kim JS, Lee KJ, Koo DL, Lee C. Sleep Perception in Obstructive Sleep Apnea: A Study Using Polysomnography and the Multiple Sleep Latency Test. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12(2):230-5.
50. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep medicine*. 2004;5(5):449-56.

51. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med.* 2002;3 Suppl:S35-42.

