

SÖZEL BİLDİRİ TAM METİNLER

SB3

COVID-19 ENFEKSİYONU TAKİBİNDE UYKU BOZUKLUKLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

¹Selahattin Ayas, ²Anıl Uçan

¹Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Sorumlu yazar: Selahattin Ayas

E-posta: ayastr@hotmail.com

Adres: Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel. Numara: 009002226114000

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansman yok.

Özet

Giriş: Bu çalışma, COVID-19 enfeksiyonu sonrası uyku ile ilişkili bozuklukları ve olası nedenlerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Uyku ve Bozuklukları Ünitimize son 3 ayda başvuran, COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan, 18 yaş üstü hastaların verileri, anamnez, laboratuvar, görüntüleme ve polisomnografi incelemelerinden geriye dönük olarak elde edildi. Hastaların Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKI), Epworth uykululuk skalası ve Beck anksiyete envanteri (BAE) testleri verileri çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: COVID-19 enfeksiyonu sonrası tüm hastaların Uyku ve Bozuklukları Ünitimize başvuru nedeni insomni yakınmaları idi. Hastaların %64'ünde uyku ile ilişkili başka bir bozukluk saptanmıştır (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) %52 ile en sık görülenidir). Kronik kardiyorespiratuar, serebral, endokrin-metabolik hastalık öyküsü, insomni yakınmalarına eşlik eden uyku ile ilişkili başka bir bozukluğu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (%68'e karşı %0, p=0.001). Ayrıca, bu hastalarda hastaneye yatış öyküsü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksekti (%50'ye karşı %11, p=0.088). Tüm hastalar için medyan BAE değeri ve ortalama PUKI değeri yüksekti (sırasıyla 13 ve 11.6) ancak aralarında bir korelasyon bulunamadı (p=0.336).

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu sonrası en sık uyku ile ilgili başvuru nedeni insomni yakınmaları olup kronik kardiyorespiratuar, serebral, endokrin-metabolik hastalık öyküsü ve/veya COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcutsa OUAS başta olmak üzere eşlik eden uyku ilişkili başka bir bozukluk araştırılmalıdır. Ayrıca insomni yakınmalarının bir nedeni olarak anksiyete bozukluğunun şiddeti uyku kalitesinde bozulma ile korele değildir.

Anahtar Kelimeler: Insomni, COVID-19, komorbidite, polisomnografi.

Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. Diğer koronavirüs pandemileri olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgınları sırasında ve sonrasında meydana gelene benzer şekilde bu salgın döneminde de COVID-19 ile enfekte olmuş bireylerin %14 ile %61'inde hastalık sırasında, %14.8 ile %76.9'unda ise hastalık sonrasında ciddi psikiyatrik ve nöropsikiyatrik hastalıklar bildirilmiştir ¹. Etkilenen bireylerde görülen primer mental sağlık bozuklukları arasında depresyon, anksiyete bozukluğu, post travmatik stress bozukluğu (PTSB), insomni ve uyku bozuklukları yer almaktadır.

İnsomni prevalansı dünya genelinde %3.9 ile %22 arasında değişmektedir ². Toplum bazlı çalışmalar göstermiştir ki COVID-19 pandemisi sırasında insomni prevalansı dünya genelinde görülen insomni prevalansının üst sınırına yakın veya daha yüksek seviyede seyretmekte olup %19.1 ile %37 arasında değişmektedir ³⁻⁵.

Anksiyete ve depresyon, COVID-19 pandemisi sırasında görülen insomninin primer nedeni olarak öne çıkmaktadır ⁶. Her iki durumda da artan kognitif arousallar ve değişen serebral monoamin konsantrasyonları yanısıra psikolojik stresörlerin neden olduğu başta C-reaktif protein (CRP), Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin artışı, nöroinflamasyon, hipotalamik-hipofizyal-adrenal aksın düzensizliği, genetik faktörler ve sirkadiyen ritm düzensizliği insomni patofizyolojide rol oynayabilir ⁷⁻⁹. Bununla birlikte insomni başta olmak üzere düşük uyku kalitesine neden olabilen uyku ile ilişkili bozuklukların, bu proinflamatuvar sitokinleri artırarak ve T lenfosit ekspresyonu ile proliferasyonunda değişikliklere neden olarak depresyona ve enfeksiyöz süreçlere karşı artmış duyarlılığa yol açtığı bilinmektedir ^{10,11}. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek insomni başta olmak üzere uyku ile ilişkili bozuklukların erken dönemde tanı ve tedavisi nörolojik, immünolojik, psikolojik süreçler açısından oldukça önemlidir.

Hastanemiz Uyku ve Bozuklukları birimimizde son üç aylık dönemde takip ettiğimiz ve daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastalarımızda olası uyku ile ilişkili bozuklukları retrospektif olarak taramayı planladık.

Gereç ve Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Tarih: 26.10.2021, Sayı: 05) Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak 15.01.2021 ile 15.04.2021 tarihleri arasında Eskişehir Şehir Hastanesi Uyku ve Bozuklukları birimimize başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili PCR test pozitifliği öyküsü olan 18 yaş üstü tüm hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. 18 yaşından küçük olmak, gebe olmak, uyku bozukluğuna neden olabilecek ilaç kullanmak, uyku bozukluğu şikayeti olmamak, COVID-19 enfeksiyon öyküsünün olmaması ve yeterli veri olmaması dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan tüm hastalarda Uyku ve Bozuklukları birimimize başvuru nedeni uykusuzluk şikayetleri idi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, uykusuzluk şikayetlerinin özellikleri ve süresi, vücut kitle indeksleri, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatış öyküsünün olup olmaması, uyku ile ilişkili ek bir hastalık varlığı, kronik kardiyak, respiratuvar, serebral, endokrin-metabolik hastalık ve psikiyatrik bozukluk varlığı şeklindeki demografik ve özgeçmiş bilgileri anamnez, laboratuvar, görüntüleme ve polisomnografi (PSG) tetkiklerinden ayrıntılı bir şekilde elde edildi. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar not edildi. Uykusuzluk şikayetleri ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm hastalara klinik nörofizyoloji uzman hekimi tarafından uygulanan Pittsburgh uyku kalitesi indeksi testi (PUKI), Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) ve Beck anksiyete envanteri (BAE) testlerinden elde edilen veriler çalışmaya dahil edildi.

PUKI testi, Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilen ¹², geçmiş bir aylık süredeki uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren toplam 24 sorudan oluşan bir ölçektir. 19 soru öz bildirim sorusu olup 5 soru eş veya oda arkadaşları tarafından yanıtlanmaktadır. Eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorular puanlamaya dahil edilmemektedir. PUKI öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu şeklinde 7 bileşen içermekte olup bu bileşenlerden elde edilen puan 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanın 5'in üzerinde olması "kötü uyku kalitesini" işaret eder.

EUÖ, Johns ve arkadaşları tarafından geliştirilen ¹³, toplam 8 sorudan oluşan ve gündüz uyku halini göstermek için kullanılan bir ölçektir. Her bir soruda puanlama yöntemi aynı olup hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2, yüksek olasılıklı ise 3 puan verilir. 10 ve üzerindeki toplam puan gündüz aşırı uykululuk halinin varlığını gösterir.

BAE ise Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen ¹⁴, bireyin anksiyetesini ölçmek için kullanılan her bir sorunun 0-3 arasında puanlandığı toplam 21 sorudan oluşan bir ölçektir. Toplam puan 8-15 arasında ise düşük, 16-25 arasında ise orta, 26-63 arasında ise yüksek düzeyde anksiyete varlığını göstermektedir.

Horlama, tanıklı apne, uykudan nefes açlığı ile uyanma, gece terlemesi, noktüri, dinlendirici olmayan uyku, gün içinde yorgunluk gibi insomni yakınmalarına ek şikayetleri olan hastalarda tüm gece laboratuvar koşullarında yapılan ve en son 2020 yılında Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından düzenlenen kılavuza göre skorlanan ve raporlanan tip 1 PSG tetkiklerine ait veriler çalışmaya dahil edildi ¹⁵.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS-24 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Nominal veriler Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Parametrik olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile ve parametrik veriler ise Student-t, One-way ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik verilerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

P değeri 0.05 ve altındaki değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

COVID-19 enfeksiyonu sonrası insomni yakınmaları ile son 3 ayda Uyku ve Bozuklukları birimimize başvuran toplam 25 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların 16'sı kadın (%64), 9'u ise erkekti. Ortalama yaşları 48 ± 14 yıl ve insomni şikayet süresi ortanca değeri ise 2 ay (Çeyrekler Arası Aralık [CAA]: 1.5-3 ay) olarak saptandı. Vücut kitle indeksi ortalama 27 ± 5.7 kg/m² idi. Toplam 9 hastanın (%36) COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olup 2 hastanın (%0.5) yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı olmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: İnsomni yakınmaları ile başvuran tüm hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler (n=25)	
Cinsiyet, kadın/erkek, n (%)	16/9 (64/36)
Yaş, yıl, ortalama (SS)	48 (14)
İnsomni süresi, ay, ortanca (CAA)	2 (1.5-3)
Vücut kitle indeksi, kg/m ² , ortalama (SS)	27 (5.7)
Hastaneye yatış öyküsü olan hasta sayısı, n (%)	9 (36)
Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören hasta sayısı, n (%)	2 (8)
Yatış süresi, gün, ortalama (SS)	17.1 (13.7)

SS, Standart sapma; CAA, çeyrekler arası aralık
Parametrik (normal dağılmış) veriler için ortalama değerler (SS) ve parametrik olmayan (normal dağılıma sahip olmayan) veriler için medyan değerler (CAA) kullanıldı.

Horlama, tanıklı apne, uykudan nefes açlığı ile uyanma, gece terlemesi, noktüri, dinlendirici olmayan uyku, gün içinde yorgunluk gibi insomni yakınmalarına ek şikayetleri olan 16 hastaya (%64) tüm gece laboratuvar koşullarında PSG tetkiki yapılmıştır.

Klinik ve PSG verilerine göre eşlik eden diğer uyku ile ilişkili hastalıkların varlığı açısından değerlendirildiğinde, 16 hastada (%64) en az bir diğer uyku ile ilişkili hastalığın eşlik ettiği görüldü; 13 hastada (%52) obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), 3 hastada (%12) Huzursuz Bacaklar Sendromu / Willis-Ekbom hastalığı (HBS/WEH), 2 hastada (%8) uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ve 1 hastada (%4) Cheyne-Stokes solunumu ile ilişkili santral uyku apne sendromu saptandı. 10 hastada (%40) ek kardiyorespiratuvar ve/veya endokrin-metabolik hastalık öyküsü mevcut iken 2 hastada (%8) yaygın anksiyete bozukluğu, 1 hastada (%4) ise epilepsi tanısı mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: İnsomni yakınmaları ile gelen hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı

İnsomni tanısı alan tüm hastalar (n:25)	
Uyku ile ilişkili hastalık varlığı, n (%)*	16 (64)
Hafif OUAS (AHI:5-14), n (%)	1 (4)
Orta-ağır OUAS (AHI≥15), n (%)	12 (48)
Cheyne-Stokes solunumu ile ilişkili SAS, n (%)	1 (4)
HBS/WEH, n (%)	3 (12)
UPHB, n (%)	2 (8)
Kronik kardiyorespiratuvar/endokrin hastalık varlığı, n (%)	10 (40)
Kronik serebral hastalık varlığı, n(%)	1 (4)
Psikiyatrik bozukluk varlığı, n (%)	2 (8)

OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu; AHI, apne hipopne indeksi; SAS, santral uyku apne sendromu; HBS/WEH, Huzursuz bacaklar sendromu / Willis-Ekbom hastalığı; UPHB, uykuda periyodik hareket bozukluğu
***Alt grup analizi bir hastada eşlik eden birden fazla uyku ile ilişkili hastalığın varlığını gösterir niteliktedir.**

COVID-19 enfeksiyonu sonrası insomni yakınmaları ile başvuran hastalar eşlik eden uyku ile ilişkili bozukluğu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grubun demografik ve klinik verileri karşılaştırıldı. Eşlik eden uyku ile ilişkili hastalık öyküsü olan grupta kronik kardiyorespiratuvar/endokrin/serebral hastalık öyküsü anlamlı olarak yüksek olup ($p=0.001$) hastaneye yatış öyküsü yine bu grupta anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti ($p=0.088$). Yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü olan 2 hasta da yine bu grup içinde yer almakta idi. İki grup arasındaki diğer demografik ve klinik veriler benzer olup Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3: Eşlik eden uyku bozukluğu olmayan ve olan tüm insomni tanılı hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Gruplar, n (%)	Eşlik eden uyku bozukluğu olmayan hastalar 9 (36)	Eşlik eden uyku bozukluğu olan hastalar 16 (64)	p değeri
Demografik özellikler			
Cinsiyet, kadın/erkek, n (%)*	5/4 (55/45)	11/5 (68/32)	0.671
Yaş, yıl, ortalama (SS)**	43 (11.9)	50.8 (14.6)	0.187
İnsomni süresi, ay, ortalama (SS)**	2 (0.9)	2.4 (1.4)	0.513
Vücut kitle indeksi, kg/m ² , ortalama (SS)**	25.9 (3.9)	28.5 (6.4)	0.290
Kronik serebral/kardiyorespiratuvar hastalık varlığı, n (%)*	0 (0)	11 (68)	0.001
Psikiyatrik bozukluk varlığı, n (%)*	0 (0)	2 (12.5)	0.520
Hastaneye yatış öyküsü olan hasta sayısı, n (%)*	1 (11)	8 (50)	0.088
Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören hasta sayısı, n (%)*	0 (0)	2 (12.5)	0.520

SS, Standart sapma; ÇAA, çeyrekler arası aralık

***Fisher's Exact test kullanılmıştır.**

****Student T testi kullanılmıştır.**

Parametrik (normal dağılım gösteren) veriler için ortalama değerler (SS) kullanılmıştır.

Tüm hastalarda uyku ile ilişkili veriler değerlendirildiğinde subjektif uyku latansı (sUL) ortanca değerinin 60 dakika olup arttığı, subjektif toplam uyku süresinin (sTUS) ise ortalama 312 dakika olup azaldığı dikkati çekmiştir. PUKI ortalama değeri, kötü uyku kalitesini gösterir şekilde 11.6 ± 3.2 olarak saptanmış, BAE skoru ortanca değeri ise 13 (ÇAA:6-26.5) olup yüksek olarak elde edilmiştir. Gündüz artmış uyku halini gösteren EUÖ skoru ise ortalama 4.6 ± 3.7 olup düşük olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: İnsomni yakınmaları ile başvuran tüm hastaların uyku ile ilişkili verilerinin incelenmesi

Uyku ile ilişkili veriler	
sUL, dakika, ortanca (ÇAA)	60 (60-165)
sTUS, dakika, ortalama (SS)	312 (109.2)
Pittsburgh uyku kalitesi indeksi skoru, ortalama (SS)	11.6 (3.2)
Epworth uykululuk ölçeği skoru, ortalama (SS)	4.6 (3.7)
Beck anksiyete envanteri skoru, ortanca (ÇAA)	13 (6-26.5)

SS, Standart sapma; ÇAA, çeyrekler arası aralık; sUL, subjektif uyku latansı; sTUS, subjektif toplam uyku süresi

Parametrik (normal dağılım gösteren) veriler için ortalama değerler (SS), parametrik olmayan (normal dağılım göstermeyen) veriler için ise ortanca değerler (ÇAA) kullanılmıştır.

İnsomni yakınmaları ile başvuran 5 hasta düşük, 5 hasta orta, 6 hasta ise yüksek BAE skoruna (sırasıyla 10.8 ± 3.1 , 19.8 ± 2.7 ve 35.8 ± 3.7) sahip olup her bir gruba ait PUKI ortalama skoru yüksek (sırasıyla 11 ± 2.5 , 11.4 ± 5.1 ve 12.5 ± 5.6) olarak saptanmış ancak gruplar arasında PUKI skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.803$). Benzer şekilde tüm insomnili hastalarda BAE ile PUKI skoru arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0.336$).

İnsomni yakınmaları ile başvuran tüm hastalar hastaneye yatış öyküsü olanlar (n:9, %36) ve olmayanlar (n:16, %64) olarak iki gruba ayrıldığında her iki grubun da yüksek BAE skoruna (sırasıyla 18.2 ± 12.2 ve 9 [ÇAA:5.2-27.7], $p=0.452$) ve PUKI skoruna (sırasıyla 12 [ÇAA:9.5-16] ve 11.1 ± 2.9 , $p=0.357$) sahip olduğu görülmüştür. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Eşlik eden uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan (n:14, %56) ve olmayanlar (n:11, %44) olarak tüm insomnili hastalar iki gruba ayrılıp tüm uyku ile ilişkili verileri karşılaştırıldığında her iki grubun yüksek sUL, düşük sTUS, yüksek PUKI ve BAE skoruna sahip olduğu izlenmiş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: İnsomni yakınmaları ile başvuran ve uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan ve olmayan hastalarda uyku ile ilişkili verilerin karşılaştırılması

	Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olmayan hastalar (n=11)	Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalar (n=14)	p değeri
sUL, dakika, ortanca (ÇAA)*	60 (60-180)	75 (60-157.5)	0.851
sTUS, dakika, ortalama (SS)**	316.3 (146.5)	308.5 (73.8)	0.874
Pittsburgh uyku kalitesi indeksi skoru, ortalama (SS)**	11.1 (3.6)	12 (2.9)	0.540
Epworth uyukuluk ölçeği skoru, ortalama (SS)**	4.4 (3.2)	4.7 (4.1)	0.831
Beck anksiyete envanteri skoru, ortanca (ÇAA)/ortalama (SS)*	8 (6-36)	15.2 (11.5)	0.687

SS, Standart sapma; ÇAA, çeyrekler arası aralık; sUL, subjektif uyku latansı; sTUS, subjektif toplam uyku süresi; * Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. **T-test kullanılmıştır.

Parametrik (normal dağılım gösteren) veriler için ortalama değerler (SS), parametrik olmayan (normal dağılım göstermeyen) veriler için ise ortanca değerler (ÇAA) kullanılmıştır.

Tartışma

İnsomni tek başına ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla anksiyete, depresyon, kronik ağrı, uyku apnesi gibi bir çok hastalığın bir sonucu olarak meydana gelebilen uykusuzluk şikayetleri ile karakterize bir tablodur¹⁶. Uykuyu başlatma güçlüğü, uykuyu devam ettirememesi, sabah istenilen saatten erken uyanma, uygun uyku saatinde yatağa gitmeye karşı direnç gibi uykusuzluk semptomlarının hastanın kognitif, mental, davranışsal, sosyal, mesleki, ailevi fonksiyonlarından en az birinde bozulmaya yol açması durumunda insomni tanısından söz edilir¹⁷. Haftada en az 3 kez olan mevcut yakınmaların 3 aydan kısa süreli olması durumunda akut, 3 aydan uzun süreli olması durumunda kronik insomni tanısı konulur. İnsomni prevalansı dünya genelinde % 3.9 ile %22 arasında değişmektedir².

COVID-19 enfeksiyonuna yakalanan kişilerde COVID-19 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında mental bozuklukların ve insomni başta olmak üzere uyku ile ilişkili bozuklukların ortaya çıktığı çalışmalarda gösterilmiştir. COVID-19 geçiren kişilerde depresyon prevalansının genel nüfustan (%4.4) üç kat (%15.97); anksiyete bozukluğunun dört kat (%3.6'a karşı %15.15) PTSD'nun ise beş kat daha yüksek (%4'e karşı %21.94) olduğu bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰. Toplum bazlı çalışmalar göstermiştir ki COVID-19 pandemisi sırasında insomni prevalansı dünya genelinde görülen insomni prevalansının üst sınırına yakın veya daha yüksek seviyede seyretmekte olup %19.1 ile %37 arasında değişmektedir³⁻⁵. Literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda son 3 ay içinde COVID-19 enfeksiyonu sonrası Uyku ve Bozuklukları birimize başvuran hastalarının hepsinde başvuru nedeninin insomni yakınmaları olduğu görülmüştür. İnsomni yakınma süresi ortalama 2 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde insomni yakınmaları ile başvuran hastaların kadın cinsiyet ağırlıklı ve orta-ileri yaş grubunda olduğu görülmüştür²¹. İnsomni şikayetleri ile başvuran bu hastaların detaylı sorgulanmaları sonrası 16 hastaya PSG tetkiki yapılmıştır. Klinik, PSG ve laboratuvar verilerine göre hastalardan en az üçte ikisinde (%64) insomni yakınmalarına eşlik eden bir diğer uyku ile ilişkili bozukluğun var olduğu görülmüş ve en sık görülen uyku ile ilişkili bozukluğun %52 ile obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) olduğu belirlenmiştir. OUAS prevalansı bu yaş grubunda genel popülasyonda ortalama %10-15 civarında olup OUAS olgularında insomni yakınmaları ise %50 seviyelerine kadar ulaşabilmektedir^{22,23}. Yine çalışmamızda insomni yakınmaları ile başvuran COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan

hastalar, uyku ile ilişkili ek bir bozukluğu olan veya olmayan şekilde iki gruba ayrıldığında kronik kardiyorespiratuvar, serebral ve endokrin-metabolik hastalık oranının anlamlı düzeyde uyku ile ilişkili ek bir bozukluğu olan grupta daha yüksek olduğu yine bu grupta hastaneye yatış öyküsünün ise anlamlı olmamakla birlikte daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu durum COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan ve primer olarak insomni yakınmaları ile başvuran hastaların özellikle eşlik eden kronik kardiyorespiratuvar, serebral, endokrin-metabolik hastalık ve/veya hastaneye yatış öyküsü mevcut ise başta OUAS olmak üzere altta yatan uyku ile ilişkili diğer bozukluklar açısından detaylı olarak değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu grupta özellikle uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının etkin tedavisi hem insomni yakınmalarının düzelmesinde hem de eşlik eden diğer kronik hastalıklarının sistemik etkilerinin kontrol altına alınmasını sağlayarak COVID-19 enfeksiyonu sırasında hastaneye yatış sayı ve süresinin azalmasında etkili rol oynayabilir.

İnsomni tanısında polisomnografi ve aktigrafi gibi objektif uyku tetkikleri, kişinin uykusuzluğu tanımlamaya yönelik kullandığı öz bildirimlerine kıyasla daha az sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir²⁴. Kişinin öz bildirimleri temel alınarak uyku latansının ve uyku sonrası uyanıklık süresinin 30 dakikanın üzerinde olması durumunda insomni tanısından bahsedilebilir²⁵. Bununla birlikte PUKI testi uyku kalitesini ve insomni yakınmalarını değerlendirmede etkili bir şekilde kullanılan bir testtir. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası insomni yakınmaları ile başvuran hastalarda sUL ortanca değerinin 60 dakika olup uzadığı, sTUS değerinin ise ortalama 312 dakika olup azaldığı dikkati çekmiştir. Yine kötü uyku kalitesini gösterir şekilde PUKI test ortalaması bu hastalarda 11.6 olarak saptanmıştır.

Daha önceki bir çalışmada insomni hastalarının %40'ının herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşıladığı bildirilmiştir; bu oran majör depresyon için %23, anksiyete bozuklukları için %24'tür²⁶. Ayrıca majör depresyonlu hastaların %90'ında insomni saptanmıştır²⁷. Yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde anksiyete bozukluğu prevalansının genel nüfustan dört kat (%3.6'ya karşı %15.15) daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁸ ve bununla uyumlu olarak bu çalışmada insomni kaynağının bir sebebi olarak anksiyete bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılan BAE skoru ortanca değeri 13 olup artmış olarak saptanmıştır. Ancak anksiyete bozukluğunun şiddeti ile uyku kalitesindeki bozukluğun şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine bir anksiyete nedeni olarak hastaneye yatış öyküsü olanlarda yanısıra uykuda solunum bozukluğu olanlarda yüksek anksiyete düzeyi ve kötü uyku kalitesi saptanmasına rağmen olmayanlara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir çalışmada, COVID-19 hizmetlerinde istihdam edilen sağlık çalışanlarının PUKI puanları ile BAE puanları arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür²⁸. Buna karşılık, bizim sonuçlarımıza göre, PUKI ve BAE puanları arasındaki ilişki, anksiyete bozukluğu düzeyinin uyku kalitesini bozma üzerine etkisinin oldukça subjektif olduğunu ve bu doğrultuda COVID-19 enfeksiyonundan sonra hafif düzeyde bir anksiyete bozukluğunun tedavi edilmesinin dahi şiddetli insomni şikayetlerini etkili bir şekilde iyileştirebileceğini düşündürmüştür.

Hasta sayımızın sınırlı olması yanısıra tüm hastalara PSG tetkikinin uygulanmamış olması çalışmanın limitasyonları arasında sayılabilir. Çalışmamız tek merkezli olup, çalışmamızı daha fazla hastayı içeren çok merkezli bir çalışma ile genişletmenin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca paradoksal insomni tanısı düşünülen hastalar ile insomni şikayetlerine eşlik eden ve uyku ile ilişkili başka bir hastalığın varlığını düşündüren semptomları olan hastalar dışında, sadece insomni yakınmaları ile başvuran hastalara PSG rutin olarak uygulanmadı. Bu nedenle PSG'nin rutin olarak uygulanacağı prospektif bir çalışmanın hastaların uyku ile ilgili şikayetleri hakkında daha objektif veriler sağlayacağını düşünüyoruz. Bu nedenle çok merkezli ve prospektif bir çalışmanın çalışmamızı destekleyeceği kanaatindeyiz. Bu çalışmada insomni yakınmaları ile başvuran tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri literatür ile karşılaştırıldı. Ayrıca insomni yakınmaları ile başvuran ve eşlik eden uyku ile ilişkili ek bir hastalığı olan hastalar çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuş ve bu nedenle çalışmanın ikinci aşamasında, insomni yakınmaları olan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri eşlik eden uyku ile ilişkili hastalıkların varlığına göre değerlendirildi.

Sonuç

Özetle; çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu sonrasında en sık görülen uyku ile ilişkili semptomun insomni yakınmaları olduğunu, her ne kadar ön planda insomni yakınmaları ile başvursalar da özellikle kronik kardiyorespiratuvar, serebral, endokrin-metabolik hastalık ve/veya hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda başta OUAS olmak üzere diğer uyku ile ilişkili hastalıkların sık görüldüğünü ve bu hastalıkların etkin tedavisinin hem insomni yakınmalarının düzelmesinde hem de eşlik eden diğer kronik hastalıklarının sistemik etkilerinin kontrol altına alınmasını sağlayarak COVID-19 enfeksiyonu nedeni hastaneye yatış sayı ve süresinin azalmasında etkili

rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yanısıra COVID-19 enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan anksiyete bozukluğunun hastalarda farklı seviyelerde insomni yakınmalarına ve dolayısıyla kötü uyku kalitesine neden olduğunu gösterilmiştir. Bu durum COVID-19 enfeksiyonu sonrası hafif düzeyde ortaya çıkan anksiyete bozukluğu tedavisinin dahi ciddi insomni yakınmalarını düzeltmede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kısaltmalar

AASM: Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi
BAE: Beck anksiyete ölçeği
CRP: C-reaktif protein
EUÖ: Epworth uykululuk ölçeği
HBS/WEH: Huzursuz Bacaklar Sendromu / Willis-Ekbom hastalığı
IL-6: Interlökin-6
MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu
OUAS: Obstruktif uyku apne sendromu
PSG: Polisomnografi
PUKI: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi testi
PTSB: Post travmatik stress bozukluğu
SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
sTUS: Subjektif toplam uyku süresi
sUL: Subjektif uyku latansı
TNF: Tümör nekrozis faktör
UPHB: Uykuda periyodik hareket bozukluğu

Kaynaklar

1. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0
2. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ*. 2016;354. doi:10.1136/BMJ.I2123
3. Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, et al. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Res*. 2020;290. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2020.113128
4. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med*. 2021;77:346-7. doi:10.1016/J.SLEEP.2020.06.005
5. Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res*. 2020;289:113076. doi:10.1016/j.psychres.2020.113076
6. Cukrowicz K, Otamendi A, Pinto J, et al. The impact of insomnia and sleep disturbances on depression and suicidality. *Dreaming*. 2006; 16(1):1. doi:10.1037/1053-0797.16.1.1
7. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. doi:10.1016/J.BBI.2020.07.037
8. Griffin SC, Williams AB, Mladen SN, et al. Reciprocal Effects Between Loneliness and Sleep Disturbance in Older Americans. *J Aging Health*. 2020;32(9):1156-64. doi:10.1177/0898264319894486
9. Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2324-32. doi:10.1111/JCMM.14170
10. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velázquez-Moctezuma J, et al. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J Immunol Res*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/678164
11. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):129-55. doi:10.1038/NPP.2016.148
12. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for

- psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5. doi:10.1093/SLEEP/14.6.540
 14. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7. doi:10.1037//0022-006X.56.6.893
 15. Academy of Sleep Medicine A. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Summary of Updates in Version 2.6. Published online 2020.
 16. Perez MN, Salas RME. Insomnia. *Continuum (Minneap Minn).* 2020;26(4):1003-15. doi:10.1212/CON.0000000000000879
 17. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94. doi:10.1378/CHEST.14-0970
 18. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *Eur J Psychotraumatol.* 2017;8(5). doi:10.1080/20008198.2017.1353383
 19. Liu H, Petukhova M V., Sampson NA, et al. Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA psychiatry.* 2017;74(3):270-81. doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2016.3783
 20. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Published online 2017. Accessed December 13, 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/W?sequence=1>
 21. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med.* 2010;11(10):1010-18. doi:10.1016/J.SLEEP.2010.02.018
 22. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43. doi:10.1513/PATS.200709-155MG
 23. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706-16. doi:10.1001/JAMA.2013.193
 24. Rosa RR, Bonnet MH. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosom Med.* 2000;62(4):474-82. doi:10.1097/00006842-200007000-00004
 25. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ, et al. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther.* 2003;41(4):427-45. doi:10.1016/S0005-7967(02)00023-2
 26. DE F, DB K. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479-84. doi:10.1001/JAMA.262.11.1479
 27. Seow LSE, Subramaniam M, Abdin E, et al. Sleep disturbance among people with major depressive disorders (MDD) in Singapore. *J Ment Health.* 2016;25(6):492-9. doi:10.3109/09638237.2015.1124390
 28. Korkmaz S, Kazgan A, Çekiç S, et al. The anxiety levels, quality of sleep and life and problem-solving skills in healthcare workers employed in COVID-19 services. *J Clin Neurosci.* 2020;80:131-6. doi:10.1016/J.JOCN.2020.07.073

SB5

GENÇ HASTALARDA (55 YAŞ ALTI) İSKEMİK İNME VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN BİRLİKTELİĞİNİN KOGNİSYON ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**Ayşegül Şeyma Sarıtaş, Aysin Kısabay Ak, Hikmet Yılmaz**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku Bozuklukları Birimi, Manisa

GİRİŞ:

Her yıl dünya çapında 15 milyon hastayı etkileyen, hastaların yaklaşık üçte birinde ölümle sonuçlanan ve sağ kalanların üçte ikisinde ciddi sakatlık oluşturan inme; Dünya Sağlık Örgütü tarafından “serebral, spinal kord veya retinada, fokal infarkt veya hemoraji (görüntüleme yöntemleri veya otopside saptanan) sonucu ani gelişen vasküler neden dışında saptanan başka bir neden olmaksızın, fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebilen, ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durum” olarak tanımlanmıştır (16, 35).

Genç inmeyi tanımlayan yaş sınırlamaları, çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte (18, 28, 32, 34) öncesinde üst sınır 45, daha sonra 50 iken, son yapılan çalışmalarda 55 yaş olarak belirlenmiştir. Tüm inmelerin yaklaşık %80' ini oluşturan iskemik inme genç yetişkinlerde %45- 60 oranındadır (10, 14, 25, 32). İnme hastalarının büyük çoğunluğunda obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) başta olmak üzere uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (USB) sık görülür ve önemli bir sağlık sorunu olmasına rağmen yeteri kadar önemsenmemektedir (4)

Hem OUAS hem de inme kognitif fonksiyonların etkilenmesine ve bozulmasına yol açar. İnme sonrası hastaların yaklaşık ¼'ünde inmeden üç ay sonra kognitif fonksiyonlarda bozulma geliştiği tespit edilmiştir (13). Kognitif işlevlerden en sık dil, bellek, yönelim, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar bozulmaktadır (19). Esas olarak yürütücü fonksiyonlar frontal lobların hasarı ile ilişkili olmakla birlikte, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında pariyetal, singulat, premotor, oksipital, temporal korteks, subkortikal bölgeler (bazal gangliyonlar ve talamus) ve infratentoryal bölgeler (serebellum, pons) ile de ilişkili bulunmuştur (29). Subkortikofrontal ve talamofrontal yolları etkileyen kritik yerleşim bölgelerinde (talamus, kaudat çekirdek, kapsüla internanın genusu ve ön bacağı) meydana gelen küçük lezyonlarda bile kognitif bozukluklara neden olabilmektedir (13).

Başta OUAS olmak üzere uyku bozukluğu olan hastalarda kognitif fonksiyonlar ve duyu durumunda bozulmalar ortaya çıkabilmektedir. OUAS'ın vizüel ve verbal hafıza üzerine etkileri değişken olarak bulunmuştur. Buna rağmen OUAS hastalarında kümülatif yürütücü işlevlerde (anlama, öğrenme), ince motor koordinasyonda ve dikkatte belirgin olarak bozulma gözlenmiştir (7). Yapılan çalışmalarda inme geçiren hastalarda OUAS varlığı ciddi bilişsel işlev bozukluk ile ilişkili saptanmıştır (1) Ancak OUAS'nın inme hastalarında bilişsel işlev üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışmalar azdır ve sonuçlar çelişkilidir (11, 17, 36).

Çalışmamızda; farklı OUAS gruplarından oluşan 55 yaş altındaki genç inme hastalarına yapılan kognitif testlerin hem OUAS derecelerine göre hastalar arasında, hem de sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması, kognisyona olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD:

Çalışmamız etik kurulu onayı sonrası prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamıza; 55 yaş altı iskemik inme geçiren 60 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitimi ile uyumlu 60 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm hastalar, OUAS birlikteliği açısından değerlendirilmek üzere uyku laboratuvarında bir gece polisomnografi eşliğinde incelenmiştir. İnme lokalizasyonu açısından hemisferik, beyin sapı ve insuler bölge olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Ayrıca damar sistemi açısından ön, arka, ön ve arka sistem birlikteliği olarak lokalize edilmiştir. NIH İnme Skoru (NIHSS), Modifiye Rankin Skalası (MRS), Lawton ve Brody'nin Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (EGYA) ile hastaların fonksiyonelliği değerlendirilmiştir. Hastaların ve kontrol grubunun, tüm kognitif alan fonksiyonlarını (yönetici işlevler, dikkat, lisan, gecikmeli hatırlama, soyut düşünme, yönelim ve toplam puan) global olarak değerlendirmek için MOCA; dikkat planlama yetenekleri ve ayırt edebilme fonksiyonları için Stroop Testi; planlama, bellek, görsel işlevler, vizuospanyal yetenekleri için saat çizme testi; bellek fonksiyonları, dikkat, duyu arasındaki iletişim fonksiyonları için Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi ve depresyonun dışlanması için Beck Depresyon Ölçeği yapılmıştır. Subjektif gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesi için Epworth Uykululuk Ölçeği uygulanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı çıkan değerlerin hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı. Nicel veriler ortanca (min-mak) olarak sunulurken, kategorik veriler frekans (yüzde) olarak ifade edildi. Grup içi korelasyonlar Spearman sıra korelasyonu ile incelendi. Önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

SONUÇLAR:

Genç inme tanısı alan 60 hasta polisomnografi sonucuna göre; 7 normal, 10 primer horlama, 14 hafif OUAS, 11 orta OUAS, 18 ağır OUAS hastası olarak gruplandırılmıştır. Demografik veriler (eğitim, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Yönetici işlev, adlandırma, dikkat, lisan, gecikmeli hatırlama, MOCA testi toplam puan, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testinin görsel sözel, görsel yazılı, görsel sözel+ görsel yazılı, işitsel sözel+ görsel sözel, işitsel sözel+ görsel yazılı, toplam puan parametrelerinde özellikle ağır OUAS hasta grubunda belirgin olmak üzere, OUAS hasta gruplarında kontrol grubuna göre bozulma olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Stroop Testi tüm parametre skorları, özellikle ağır OUAS hasta grubunda bozulmuş olarak saptanmıştır ($p<0.05$). OUAS derecesi arttıkça günlük yaşam aktivitesinde azalma olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo-1)

Tablo 1: Hastalık Derecesine Göre MOCA- Stroop- Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi – Saat Çizme Testi, Günlük Yaşam Aktivitesi Testi Değerlendirilmesi

Kognitif Testler	Normal	Primer horlama	Hafif derecede obstrüktif uyku apne sendromu	Orta derecede obstrüktif uyku apne sendromu	Ağır derecede obstrüktif uyku apne sendromu	Kontrol	p**	
MOCA Testi	Yönetici işlevler	4 (4- 5) ab	4,5 (3- 5)a	4 (1 - 5)ab	4 (0 - 5)ab	3 (1 - 5)b	4 (3 - 5)a	0.005
	Adlandırma	3 (3- 3) a	3 (2- 3)ab	3 (2 - 3)ab	3 (2 - 3)ab	3 (2 - 3)b	3 (3 - 3)a	<0.001
	Dikkat	6 (2- 6) b	5,5 (2- 6)b	6 (1 - 6)b	3 (2 - 6)a	3 (1 - 5)ac	5,5 (5 - 6)b	<0.001
	Lisan	2 (0- 3) a	1,5 (0- 2)a	2 (0 - 3)a	2 (0 - 3)a	2 (0 - 3)a	3 (2 - 3)b	<0,001
	Soyut düşünme	2 (2- 2) ab	2 (1- 2)ab	2 (1 - 2)ab	2 (2 - 2)ab	2 (1 - 2)a	2 (2 - 2)b	0.055
	Gecikmeli hatırlama	2 (0- 3) a	3 (0- 5)ab	2 (0 - 4)a	2 (0 - 3)a	1 (0 - 3)a	3 (3 - 4)b	<0.001
	Yönelim	6 (6- 6)	6 (6- 6)	6 (5 - 6)	6 (6 - 6)	6 (4 - 6)	6 (5 - 6)	0.051
	Toplam puan	25 (19- 26) ab	24 (16- 27)a	23 (18 - 26)a	21 (16 - 25)a	19,5 (12 - 22)a	27 (25 - 28)b	<0.001
	Stroop testi	Stroop bölüm 1	9,5 (7,7- 24,3) ab	12,3 (9,4- 19,2) b	11,6 (9,1 - 19,2)b	10,9 (7,5 - 23)b	11,2 (7,7 - 56,1)b	8,4 (6,3 - 12,4)a
Stroop bölüm 2		10 (7,1- 29) ab	12,7 (9,6- 18,5) b	13,3 (9,4 - 34)b	14,6 (8,5 - 23,8)b	12,8 (7,2 - 48,4)b	8,7 (0 - 20,1)a	<0.001
Stroop bölüm 3		13 (8,4- 40,2) b	16 (12,5- 30,8) b	17,2 (10,3 - 27,1)b	13,4 (11,3 - 33,2)b	19,8 (11,4 - 25,62)b	8,8 (6,4 - 17,9)a	<0.001
Stroop bölüm 4		18 (13,7- 51,3) ab	23,9 (14,9- 40,4) b	23,9 (12,9 - 44,1)b	20,4 (13,4 - 51,5)ab	31,5 (20,4 - 68,9)b	14,5 (9 - 33,18)a	<0.001
Stroop bölüm 5		27,8 (20,8- 50,4) ab	24,9 (21,3- 55,8) ab	34,9 (19,7 - 85,9)b	28,5 (17 - 98,3)ab	46,9 (24,7 - 50,67)b	23,1 (10,5 - 47,92)a	<0.001
Görsel İşitsel sayı dizileri testi	İşitsel sözel	7 (4 - 8)	6 (4 - 8)	6 (3 - 8)	6 (3 - 7)	5 (3 - 6)	6 (5 - 8)	0.066
	Görsel sözel	6 (3 - 9)ab	6 (3 - 8)ab	6 (3 - 9)ab	6 (3 - 9)ab	5,5 (4 - 6)a	6 (5 - 8)b	0.040
	İşitsel yazılı	5 (3 - 7)	6 (3 - 9)	6 (4 - 8)	6 (2 - 8)	5,5 (3 - 7)	6 (5 - 8)	0.468
	Görsel yazılı	7 (5 - 9)ab	7 (6 - 8)ab	7 (4 - 9)ab	7 (2 - 9)ab	7 (3 - 8)a	8 (7 - 9)b	0.004
	İşitsel sözel+ işitsel yazılı	12 (7 - 14)	12 (8 - 17)	12 (8 - 15)	12 (5 - 15)	11 (6 - 12)	11 (10 - 16)	0.349
	Görsel sözel+ görsel yazılı	13 (9 - 18)ab	13 (10 - 16)ab	13,5 (8 - 17)ab	14 (5 - 17)ab	12 (7 - 14)a	14 (12 - 17)b	0.001
	İşitsel sözel- görsel sözel	13 (8 - 16)ab	12 (7 - 15)ab	10,5 (9 - 16)ab	12 (6 - 14)ab	11 (7 - 12)a	12 (10 - 16)b	0.016
	İşitsel yazılı- görsel yazılı	13 (9 - 15)	12,5 (10 - 17)	13,5 (8 - 16)	14 (4 - 17)	13 (6 - 14)	13 (12 - 17)	0.095
	İşitsel sözel- görsel yazılı	15 (10 - 17)ab	13 (11 - 16)ab	13 (9 - 16)ab	13 (5 - 15)ab	12 (6 - 14)a	13,5 (12 - 17)b	0.003
	Görsel sözel- işitsel yazılı	12 (8 - 14)	12,5 (8 - 16)	11 (8 - 16)	12 (5 - 17)	11 (7 - 13)	12 (10 - 16)	0.144
Toplam puan	27 (19 - 30)ab	26,5 (19 - 32)ab	25 (17 - 31)ab	26 (10 - 30)ab	23,5 (13 - 25)a	25 (22 - 33)b	0.015	
Saat çizme testi	10 (10 - 10)	9,8(8 - 10)	8,8 (3 - 10)	9,2 (4 - 10)	9 (5 - 10)	10 (10 - 10)	0.350	

Günlük yaşam aktivitesi testi	Günlük yaşam aktivitesi	21,7 (17 - 23)	22,4 (19 - 23)	21,86 (13 - 23)	21,55 (16 - 23)	20,94 (13 - 23)	20,7 (16 - 22)	0.734
-------------------------------	-------------------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------	-------

χ^2 :Kruskal Wallis test istatistiği *ortanca (minimum – maksimum), a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Hastalar özellikli infarkt alanına göre değerlendirildiğinde (beyin sapı, hemisfer, insula) testlerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05). (Tablo-2)

Tablo 2: Özellikli İnfarkt Alanına Göre Kognitif Testlerin Değerlendirilmesi

Kognitif Testler	İnsular bölge	Beyin sapı	Hemisfer	p**	
MOCA Testi	Yönetici işlevler	4 (4 - 5)	3,5 (2 - 5)	4 (0 - 5)	0.647
	Adlandırma	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	0.854
	Dikkat	3,5 (2 - 6)	3,5 (2 - 6)	4 (1 - 6)	0.940
	Lisan	1 (0 - 1)	1,5 (1 - 3)	2 (0 - 3)	0.082
	Soyut düşünme	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	0.347
	Gecikmeli hatırlama	2 (0 - 5)	2 (0 - 3)	2 (0 - 4)	0.928
	Yönelim	6 (6 - 6)	6 (5 - 6)	6 (4 - 6)	0.570
	Toplam puan	21,5 (19 - 24)	21 (19 - 25)	23 (12 - 27)	0.850
Stroop testi	Stroop bölüm 1	12,6 (10,5 - 24,3)	10,3 (7,5 - 56,1)	11,4 (7,7 - 25,4)	0.219
	Stroop bölüm 2	13,3 (12,6 - 29)	12,8 (8 - 48,4)	12,7 (7,1 - 34)	0.596
	Stroop bölüm 3	16,8 (13,4 - 40,2)	12,6 (11,4 - 27)	17,1 (8,4 - 2562)	0.303
	Stroop bölüm 4	26 (17,7 - 51,3)	21,8 (14,9 - 68,9)	24,2 (12,9 - 51,5)	0.725
	Stroop bölüm 5	34,9 (19,7 - 50,4)	37 (22,7 - 61,3)	33,5 (17 - 5067)	0.789
Görsel – işitsel sayı dizileri testi	İşitsel sözel	5 (4 - 6)	6 (3 - 6)	6 (3 - 8)	0.569
	Görsel sözel	5,5 (4 - 8)	6 (3 - 9)	6 (3 - 9)	0.912
	İşitsel yazılı	4,5 (4 - 7)	6 (3 - 8)	6 (2 - 9)	0.550
	Görsel yazılı	5,5 (4 - 7)	7 (4 - 8)	7 (2 - 9)	0.123
	İşitsel sözel + İşitsel yazılı	9,5 (8 - 13)	11,5 (6 - 14)	11,5 (5 - 17)	0.511
	Görsel sözel + Görsel yazılı	11,5 (8 - 14)	13,5 (10 - 16)	13 (5 - 18)	0.442
	İşitsel sözel + Görsel sözel	10 (9 - 14)	12 (8 - 15)	11 (6 - 16)	0.759
	İşitsel yazılı + Görsel yazılı	10,5 (8 - 13)	14 (9 - 15)	13 (4 - 17)	0.188
	İşitsel sözel + Görsel yazılı	10,5 (9 - 12)	13 (9 - 14)	12,5 (5 - 17)	0.135
	Görsel sözel + İşitsel yazılı	10 (8 - 15)	11 (8 - 17)	11,5 (5 - 16)	0.749
Saat çizme testi	Toplam	20,5 (17 - 27)	25 (17 - 29)	24 (10 - 32)	0.361
	Saat çizme	10 (10 - 10)	10 (6 - 10)	10 (3 - 10)	0.525
Günlük yaşam aktivitesi testi	Günlük yaşam aktivitesi	21,5 (17 - 23)	23 (22 - 23)	23 (13 - 23)	0.647

**Kruskal Wallis test istatistiği

Ön ve arka damar sisteme göre gruplandırma yapıldığında MOCA testinin lisan ve yönelim; Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testinin görsel yazılı parametresinde ve saat çizme testinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). (Tablo-3)

Tablo 3: Kognitif Testlerin Ön- Arka- Ön Ve Arka Sistem Tutulumu İle İlişkisi

Kognitif Testler	ARKA	ÖN	ÖN- ARKA	p*	
MOCA Testi	Yönetici işlevler	4 (2 - 5)	4 (0 - 5)	4 (3 - 4)	0.778
	Adlandırma	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	3 (3 - 3)	0.338
	Dikkat	4,5 (1 - 6)	4 (1 - 6)	3,5 (3 - 6)	0.751
	Lisan	2 (0 - 3)a	2 (0 - 3)a	3 (2 - 3)b	0.032
	Soyut düşünme	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0.619
	Gecikmeli hatırlama	2 (0 - 3)	2 (0 - 5)	1,5 (1 - 4)	0.823
	Yönelim	6 (4 - 6)a	6 (4 - 6)a	5 (5 - 6)b	0.004
	Toplam puan	22 (14 - 26)	22 (12 - 27)	22 (21 - 26)	0.669
Stroop Testi	Stroop bölüm 1	11,6 (7,5 - 56,1)	11,8 (7,8 - 24,3)	9,4 (7,7 - 11,4)	0.136
	Stroop bölüm 2	13,2 (8 - 48,4)	12,7 (7,2 - 34)	10,4 (7,1 - 11,8)	0.094
	Stroop bölüm 3	15,9 (10,3 - 33)	17,2 (11,9 - 40,2)	13,9 (8,4 - 25,62)	0.426
	Stroop bölüm 4	23,7 (12,9 - 68,9)	24,8 (13,4 - 51,5)	21,6 (13,7 - 33,7)	0.280
	Stroop bölüm 5	34,3 (17 - 61,3)	36,1 (19,7 - 50,67)	26,2 (22,3 - 47)	0.367
Görsel – işitsel sayı dizileri testi	İşitsel sözel	6 (3 - 8)	5 (3 - 8)	6 (3 - 8)	0.730
	Görsel sözel	6 (3 - 9)	6 (3 - 9)	5,5 (4 - 7)	0.283
	İşitsel yazılı	6 (3 - 8)	5 (2 - 9)	5,5 (5 - 6)	0.617
	Görsel yazılı	7 (3 - 9)a	7 (2 - 9)a	8 (8 - 9)b	0.018
	İşitsel sözel + İşitsel yazılı	11,5 (6 - 15)	10,5 (5 - 17)	11,5 (8 - 14)	0.658
	Görsel sözel + Görsel yazılı	13 (9 - 17)	12 (5 - 18)	13,5 (12 - 16)	0.081
	İşitsel sözel + Görsel sözel	12 (8 - 16)	11 (6 - 16)	10,5 (9 - 15)	0.431
	İşitsel yazılı + Görsel yazılı	14 (6 - 16)	12 (4 - 17)	13,5 (13 - 15)	0.166
	İşitsel sözel + Görsel yazılı	13 (6 - 15)	12 (5 - 16)	13 (11 - 17)	0.246
	Görsel sözel + İşitsel yazılı	12 (8 - 17)	11 (5 - 16)	11 (9 - 13)	0.365
Toplam	25 (15 - 31)	23 (10 - 32)	23 (22 - 30)	0.380	
Saat çizme	Saat çizme	10 (6 - 10)	10 (3 - 10)	10 (9 - 10)	0.043
Günlük yaşam aktivitesi testi	Günlük yaşam aktivitesi	23 (18 - 23)	23 (13 - 23)	23 (22 - 23)	0.147

*n(%), **Kikare testi

Grupların ayrı ayrı değerlendirilmesinde kognitif parametrelerinde olan etkilenmenin hem NIHSS Skalası hem de Epworth Uyukluluk Ölçeği ile korele olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

TARTIŞMA:

OUAS'ın kendisi inme için risk faktörü olmasının dışında; hem inme hem de OUAS kognisyonda bozulma eğilimini artırmaktadır.

Çalışmamızda, demografik veriler (eğitim, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Kognitif testleri etkileyen demografik parametrelerden biri de eğitim durumudur. Eğitim durumunun gruplar arasında anlamlılık göstermemesi bizim kognisyonu değerlendirirken eğitim faktörünü dışlamamızı sağlamıştır.

Yapılan çalışmalarda; OUAS'ın, inmenin ve OUAS inme birlikteliğinin kognisyon üzerine etkisini değerlendirmek için, farklı genel kognitif değerlendirme testleri kullanılmıştır. (1, 12, 23).

Obstruktif Uyku Apne Sendromu hastalarında kognitif fonksiyonlar ve psikomotor performans olarak iki geniş alan incelenmiştir (7). OUAS'ın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren çalışmaların yaklaşık %60'ında; dikkat/uyanıklık, yürütücü fonksiyonlar ve belleğin; yaklaşık %80'inde ise anlamlandırma ve psikomotor fonksiyonların etkilendiği gösterilmiştir (5, 9). OUAS şiddeti ile ilişkili olarak dikkat fonksiyonundaki negatif etkilenenin anlamlı olarak arttığı gözlenmekte iken, yürütücü fonksiyonlardaki etkilene OUAS şiddetinin artması ile anlamlı korelasyon göstermemektedir (33)

Obstruktif Uyku Apne Sendromu olan hastalarda görsel ve sözel bellekte etkilenenin olduğu ve değişik çalışmalar arasında bu oranının farklı düzeyde olduğu ortaya çıkmıştır (5). Çalışmaların çoğunda OUAS hastalarında uzun süreli bellekte (verbal ve vizüel olarak değerlendirilen) kötüleşme belirgin iken, kısa süreli bellekteki etkilene aynı düzeyde belirgin bulunmamıştır (33).

Tüm veriler eşliğinde OUAS'ın depresyona yol açtığı görülürken; anksiyete ve depresyonu olan hastalarında OUAS'a eğiliminin arttığı düşünülmektedir. Bu yüzden OUAS hastalarında ve uyku bozukluklarında kognisyonu değerlendirmek için öncelikle depresyonun dışlanması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da hastalara Beck Depresyon Skalası uygulandı ve puanı ≥ 17 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yapılan çalışmalar inmeden bir ay sonra vizuaspasyal işlevler, bellek, dikkat, algısal bozuklukların meydana geldiğini belirtmektedir (30,31). Jie ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada inmeli hastalarda dikkat ve çalışma belleğinde en belirgin olmak üzere, yürütücü fonksiyonda, bellek fonksiyonunda ve görsel fonksiyonda sağlıklı gruba göre azalma olduğu saptanmıştır (26).

İzole olarak OUAS ve inmenin ayrıca OUAS inme birlikteliğinin genel populasyonda bilişsel işlevi olumsuz etkilediği bilinmektedir (2, 5, 21, 22). İnme geçirip OUAS'ı olan hastaların, inme geçirip OUAS'ı olmayan hastalardan daha düşük bilişsel düzey ve düşük bir fonksiyonel duruma sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca OUAS'ı olan inme hastalarının dikkat, yürütücü işlevler, visual algılama, psikomotor yetenek ve zeka alanlarında daha kötü performans gösterdiği de gösterilmiştir (1).

Bu nedenlerden dolayı inmeli hastalarda OUAS'ın zamanında teşhisi ve tedavisi son derece önemli hale gelmiştir.

Çalışmamızda belirttiğimiz testlerle OUAS inme birlikteliğinin kognisyona olan etkisi araştırılmış olup, bu konudaki yayın sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalarda kognitif fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan olgular ayrı ayrı değerlendirildiği gibi inmesi olan OUAS'ı olan ve olmayan grupların değerlendirildiği görülmüştür. Çalışmamızda bundan farklı olarak polisomnografi sonuçlarımıza göre ayrıntılı gruplar yapılarak kognitif testler değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır.

MOCA Testinde; yönetici işlev, adlandırma, dikkat, lisan, gecikmeli hatırlama, toplam puan, özellikle ağır OUAS hasta grubunda belirgin olmak üzere, OUAS hasta gruplarında kontrol grubuna göre bozulma olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu etkilene ağır OUAS ve orta OUAS grubunda daha belirgin iken primer horlama ve normal hasta grubunda daha hafif düzeydedir.

İkinci uyguladığımız test özellikle frontal ve hipokampusu değerlendiren Stroop Testidir. Stroop testinin bölüm 1 ve bölüm 2 kısmı daha kolay uygulanabilen ve hata yapma oranı daha düşük olan kısmını oluşturmaktadır. En zor kısmı bölüm 4 ve 5 tir. Çünkü karmaşık fonksiyonları ayırt etme özelliği ön planda olduğu için daha zor kısmıdır. Buna rağmen Stroop testinin tüm bölümleri için OUAS'ın tüm grupları kendi araları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur bu da bize ağır OUAS kadar olmasa da primer horlama ve hafif OUAS düzeyinde bile dikkat fonksiyonlarının etkilendiğini göstermektedir.

Bellek fonksiyonlarını ve duyular arasındaki etkileşimi değerlendirmek için kullanılan diğer bir teste Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testidir. Bu test ile hem görsel hem de işitsel bellek değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra fonksiyonlar sözel ve yazılı olarak değerlendirilmiştir (verbal ve nonverbal). Testler tek tek değerlendirildiğinde

görsel sözel, görsel yazılı, görsel sözel+görsel yazılı, işitsel sözel+görsel sözel, işitsel sözel+ görsel yazılı testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında K. Wallis testinde anlamlı bulunmuştur. Bu anlamlılığın ağır OUAS grubunda belirgin olduğu gözlenmiştir. Toplam puanlarına bakıldığında ise diğerlerinde olduğu gibi ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlılığın daha belirgin olduğu bulunmuştur.

Saat Çizme Testi gruplar arasında değerlendirildiğinde farklılık olmadığı görüldü. Ancak yine de hafif OUAS grubu ve primer horlama grubunda daha iyi, orta ve ağır OUAS grubunda daha kötü puanlar elde edildiği görülmüştür.

Ayrıca günlük yaşam aktivitesine de bakıldı, günlük yaşam aktivitesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken benzer şekilde OUAS grubunun derecesi arttıkça günlük yaşam aktivite değerlerinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir.

Yapılan çalışmalarda inme geçiren hastalarda OUAS varlığı ciddi bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (1) ancak etkilerini değerlendiren çalışmalar kısıtlı ve sonuçlar tutarsızdır (11, 17, 36) Zhang ve ark. nın (39) yaptığı ayrıntılı çalışmada prospektif bellek bozukluğunun OUAS inme birlikteliğinin kognisyona olan etkisinde potansiyel bir belirleyici olarak kullanabileceğini ileri sürmüşlerdir. OUAS'ın inmeden daha güçlü olmasına rağmen ikisinin de bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. OUAS'ın prospektif bellek üzerine olan toksik etkileri ile inme geçiren hastalarda inme geçirmeyen hastalara göre daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bunun sebebi OUAS'ın neden olduğu nöronal dejenerasyonu ortadan kaldırmak için inme hastalarının beyнинin OUAS hastalarına göre daha az kapasiteye sahip olması olarak yorumlanmıştır.

Çalışmalarda, inme yeri ve kognitif fonksiyonlardaki etkilenme arasındaki ilişki de araştırılmış ve infarkt alanının (kortikal, subkortikal), infarkt tipinin (tekli, çoklu) ve lezyon boyutunun frontal yürütücü işlev bozukluğu veya bilişsel durum ile ilişkili açısından çelişkili sonuçlar saptanmıştır. (6, 8, 24, 27, 38, 40). Bu durumun, çalışmalarda yer alan hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (3, 20, 37, 41).

Çalışmamızda, genel kognitif değerlendirmenin yanı sıra infarkt alanlarına göre kognitif değerlendirme yapıldı. Kognitif testlerimiz frontal ve hipokampusa yönelik olarak planlanmıştır. Çalışmamızın hasta gruplarının hemen hemen hepsinde hemisferik lezyon tutulumu ön plandaydı ancak MOCA Testinin tüm parametreleri infarkt alanlarına göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Bu duruma hasta gruplarının yaş grubunun ileri yaş olmaması ve NIHSS skorlarının düşük olması ile hemisferik lezyonlarda da bozukluğun geri planda olmasının sebep olduğu düşünüldü. Benzer teori Stroop Testi ve Görsel İşitsel Test içinde değerlendirilebilir, her iki test içinde üç bölge infarktının tüm parametrelerde anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Saat çizme ve günlük yaşam aktivitesi her üç alan infarktında anlamlılık göstermemektedir.

Literatürden farklı olarak daha önce belirttiğimiz gibi damar sistemleri ile kognisyon etkilenmesinin ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

MOCA testinde ön arka sistem tutulumu birlikteliği olan hastalarda sadece ön sadece arka sistem tutulumu olan hastalara göre lisan ve yönelim parametrelerinde anlamlılık saptanmıştır. MOCA'nın diğer parametreleri damar tutulumu ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testinin görsel yazılı parametresinde ve saat çizme testinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Stroop Testinde ve günlük yaşam aktivitesinde tüm parametreler damar lokalizasyonu ile ilişkilendirilememiştir.

Aynı zamanda her bir hastalık derecesi grubu için kognitif testlerin parametrelerinin NIHSS skoru, TOAST sınıflaması ve Epworth Uykululuk Skalası ile korelasyonuna bakıldı.

Normal hasta grubunda yönetici işlevler ile Epworth uykululuk skoru arasında negatif yönlü yüksek düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir. ($r = -0.882$, $p = 0.009$)

Primer horlama grubu hastalarında Epworth uykululuk skoru ile stroop bölüm 1, stroop bölüm 3 arasında pozitif yönlü yüksek düzey anlamlı bir ilişki mevcut iken (sırasıyla $r = 0.812$, $p = 0.004$; $r = 0.788$, $p = 0.007$); Epworth uykululuk skoru ile stroop bölüm 2, Beck Depresyon Ölçeği skoru arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (sırasıyla $r = 0.646$, $p = 0.044$; $r = 0.650$, $p = 0.042$). Epworth uykululuk skoru ile işitsel sözel, işitsel sözel + işitsel yazılı arasında negatif yönlü yüksek düzeyde (sırasıyla $r = -0.751$, $p = 0.012$; $r = -0.773$, $p = 0.009$); işitsel yazılı + Görsel yazılı, İşitsel sözel + Görsel yazılı, Görsel sözel + İşitsel yazılı, Toplam, Günlük yaşam aktivitesi ile arasında negatif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (sırasıyla $r = -0.675$, $p = 0.032$; $r = -0.734$, $p = 0.016$; $r = -0.748$, $p = 0.013$; $r = -0.723$, $p = 0.018$; $r = -0.694$, $p = 0.026$).

Hafif OUAS grubunda NIHS skoru ile Modifiye Rankin Skoru ve Stroop bölüm 5 ile arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki mevcut iken (sırasıyla $r=0.719$, $p=0.004$; $r=0.582$, $p=0.029$); NIHS skoru ile saat çizme testi arasında negatif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ($r=-0.549$, $p=0.042$)

Orta OUAS grubunda NIHS skoru ile lisan arasında negatif yönlü yüksek düzey anlamlı bir ilişki saptanmış iken ($r=-0.765$, $p=0.006$); NIHS skoru ile Stroop bölüm 4,5 arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (sırasıyla $r=0.655$, $p=0.029$; $r=0.626$, $p=0.039$).

Ağır OUAS grubunda NIHS skoru ile Modifiye Rankin Skoru arasında pozitif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki mevcut iken ($r=0.548$, $p=0.019$); NIHS skoru İşitsel yazılı, İşitsel yazılı + Görsel yazılı arasında negatif yönlü orta düzey anlamlı bir ilişki elde edilmiştir (sırasıyla $r=-0.564$, $p=0.015$; $r=-0.525$, $p=0.025$).

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı bulunmaktadır. İlki örneklem grubumuzun sayısının az olmasıdır. İkincisi motor ve sensorial afazisi olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi sebebi ile hasta grubumuzun NIH inme skorunun daha düşük olmasına sebep olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamıza 18-55 yaş arası hastalar alındığından dolayı özellikle genç inme hastalarında obstruktif uyku apne sendromunun, inme sonrası meydana gelen kognitif bozulmaya katkı sağladığı görüldü. Özellikle inme OUAS birlikteliğinin kognitif bozulmayı belirgin olarak arttırdığı dikkati çekmiştir bu yüzden inme tanısı ile gelen hastaların OUAS açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Genç inme ile OUAS birlikteliğinin kognisyona olan etkisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

KAYNAKLAR:

1. Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, van Bezeij T, van den Aardweg JG, Groet E, Kylstra WA, Schmand B. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke. *SLEEP* 2015; 38(9):1431–1437).
2. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review. *J. In Neuropsychological Society* 2004;10:772-85.
3. Bahrainwala ZS, Hillis AE, Dearborn J, Gottesman RF, et al. Neglect performance in acute stroke is related to severity of white matter hyperintensities. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland)*. 2014; 37: 223–230.
4. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005; 25:19-32.
5. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a metaanalysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003; 26 (3): 298 - 307.
6. Cao M, Ferrari M, Patella R, Marra C, Rasura M (2007) Neuropsychological findings in young-adult stroke patients. *Arch Clin Neuropsychol* 22:133–142.
7. Chitra Lal, Charlie Strange, and David Bachman. Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea. *CHEST* 2012;141(6):1601–10.).
8. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke* 2013; 44:138–145.
9. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78 .
10. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. *Neurological Sciences* 2003; 24(1):1–3.
11. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleepdisordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27:252–9.
12. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et. al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37: 2220–2241.
13. Haring HP. Cognitive impairment after stroke. *Curr Opin Neurol* 2002;15(1):79-84.
14. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2002; 33(12):2789–2793.
15. Javaheri S. Treatment of central sleep apnea in heart failure. *Sleep* 2000;23(Suppl 4):S224-7.
16. Johnston SC, Mendis, S. Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8:345–354
17. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26:293–7.

18. Kappelle LJ, et al. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke* 1994; 25: 1360–1365.
19. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999; 30(9):1875-80.
20. Kliper E, Ben Assayag E, Tarrasch R, et al. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions. *PLoS One* 2014; 9:e105461.
21. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA* 2015;314:41e51.
22. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752e9.
23. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2012.
24. Mandzia JL, Smith EE, Horton M, Hanly P, Barber PA, Godzwon C et al. Imaging and baseline predictors of cognitive performance in minor ischemic stroke and patients with transient ischemic attack at 90 days. *Stroke* 2016; 47:726–731.
25. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke* 2001; 32(1): 52–56.
26. Moorhouse P, Rockwood K, Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008; 7:246–255.
27. Narasimhalu K, Wiryasaputra L, Sitoh YY, Kandiah N () Poststroke subjective cognitive impairment is associated with acute lacunar infarcts in the basal ganglia. *Eur J Neurol* 2013; 20:547–551.
28. Nedeltchev K. et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:191–195.
29. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(5-6):408-16.
30. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. The prognostic value of domainspecific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 2005;64: 821e7.)
31. Park J, Lee G, Lee SU, et al. The impact of acute phase domain-specific cognitive function on post-stroke functional recovery. *Ann Rehabil Med* 2016;40:214e22.
32. Putaala J, Metso AJ, Metso TM. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40(4): 1195–1203.
33. Romola S. B, Michelle O, Peter E. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2013;18:61–70.
34. Rutten-Jacobs LC. et al. Risk factors and prognosis of young stroke. The FUTURE study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol. *BMC Neurol* 2011;11: 109–116.
35. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:2064-89.
36. Sandberg O, Franklin K, Bucht G, Gustafson Y. Sleep apnea, delirium, depressed mood, cognition, and ADL ability after stroke. *JAGS* 2001;49:391–7.
37. Sivakumar L, Riaz P, Kate M, Jeerakathil T, Beaulieu C, Buck B et al. White matter hyperintensity volume predicts persistent cognitive impairment in transient ischemic attack and minor stroke. *Int J Stroke* 2017; 12:264–272.
38. Sundar U, Adwani S (2010) Post-stroke cognitive impairment at 3 months. *Ann Indian Acad Neurol* 13:42–46.
39. Zhang Y, Wang W, Cai S. et al. Obstructive Sleep Apnea Exaggerates Cognitive Dysfunction In Stroke Patients / *Sleep Medicine* 2017; 33:183-190.
40. Zhang Y, Zhang Z, Yang B, et. al. Incidence and risk factors of cognitive impairment 3 months after first-ever stroke: a cross-sectional study of 5 geographic areas of China. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2012; 32:906–911.
41. Zhang Z, Ren W, Shao B, Xu H, Cheng J, Wang Q, et al. Leukoaraiosis is associated with worse short-term functional and cognitive recovery after minor stroke. *Neurol Med Chir* 2017; 57:136–143.

SB8

SİKLİK ALTERNAN PATERN A1 VE A3 BİLEŞENLERİNİN, YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE GÖRSEL BELLEK ÜZERİNDEKİ KARŞIT ETKİLERİ: UYKU VE BİLİŞSEL İŞLEV ÇALIŞMASININ ARA ANALİZ SONUÇLARI**^{1,2}Merve Aktan Süzğün, ¹Irina Filchenko, ¹Simone Duss, ¹Markus H. Schmidt, ¹Claudio L.A. Bassetti**¹Bern Üniversitesi Hastanesi, Inselspital, Nöroloji Departmanı, Bern, İsviçre²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Departmanı, İstanbul**AMAÇ**

Uygunun mikro-yapısının, elektroensefalografik güç spektrumu, içcik ve yavaş osilasyon morfolojisi gibi nitelikleri dikkat, yürütücü işlevler, sözel ve görsel bellekle bağıntılıdır [Djonlagic, 2021]. Ayrıca uygunun mikro-yapısındaki siklik değişimler (siklik alternan patern, CAP) global bilişsel performans, yaratıcılık ve öğrenmeyle yakından ilişkili olup, bu ilişki CAP alt-bileşenlerine göre farklılık gösterir.

Siklik alternan patern (CAP), NREM uyku evresinde ortaya çıkan ve tekrarlayıcı fazik olaylarla karakterize bir elektroensefalografik (EEG) aktivitedir [Chokroverty, 2014]. Ani frekans ya da amplitüd artışı (Faz A) ve zemin aktivitesine dönüşten (Faz B) oluşan CAP siklusları, arousal instabilitesinin dışavurumdur. EEG senkronizasyonun baskın olduğu, yüksek-amplitüd ve düşük-frekanslı CAP A1 (frontal kökenli), derin uyku evrelerinin sürdürülmesinden sorumluyken; EEG desenkronizasyonun baskın olduğu, düşük-amplitüd ve yüksek-frekanslı CAP A2 ve A3 (oksipital kökenli) ise arousal reaksiyonlarının sağlanmasıyla ilişkilidir [Terzano, 2000]. Pediatrik ve yetişkin yaş grubunda, global zekâ, işleyen bellek, motor ve prosedürel öğrenme gibi bilişsel işlevlerin CAP A1 fazıyla pozitif [Terzano, 2000], CAP A2 ve A3 fazlarıyla ise negatif [Arico, 2009] korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla CAP A1 iyi bilişsel performansı yansıtırken; CAP A2 ve A3 global bilişsel işlev zayıflığına işaret etmektedir.

Ne var ki, farklı CAP alt-bileşenlerinin yürütücü işlevler, dikkat, dil işleme, kısa- ve uzun-sürelili sözel ve görsel bellek gibi spesifik bilişsel işlevlerle ilişkisine dair literatür bilgileri kısıtlıdır. Bu çalışmanın ana hedefi, yukarıda sıralanan spesifik bilişsel performans sahaları ile CAP karakteristikleri arasındaki ilişkiselliğin sağlıklı bireylerde irdelenmesi ve normatif değerlerin ortaya konulmasıdır.

YÖNTEM

18-85 yaş aralığında, genel sağlık durumu iyi/normal olan (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG performans skoru 0-1) sağlıklı gönüllüler Uyku ve Bilişsel İşlev Çalışmasına dahil edildi. Bilinen yapısal ya da işlevsel beyin hasarı (serebrovasküler olay, travmatik beyin hasarı, nöro-enfeksiyon, nöro-dejeneratif hastalıklar) veya psikiyatrik hastalığı bulunanlar, uyku yapısını veya bilişsel işlevleri etkileyebilecek herhangi bir sürekli ilaç kullanımı olanlar ve klinik açıdan stabilliği sağlanamayanlar çalışmadan dışlandı.

İlk adımda sağlıklı gönüllülerin demografik karakteristikleri, antropometrik ölçümleri ve varsa komorbiditeleri kayıt altına alındı. Tüm katılımcıların objektif uyku değerlendirmeleri bir-gececik video-polisomnografi ya da 256 kanallı yüksek-yoğunluklu EEG ve poligrafi incelemesiyle gerçekleştirildi. Standart uyku parametrelerinin yanında; tüm uyku süresi ve ayrı ayrı NREM uyku evreleri için (total CAP ve her bir CAP alt-bileşenine göre) CAP indeks ve oranları objektif uyku kayıtlarının manuel olarak skorlanmasıyla elde edildi. Böylece her NREM uyku evresi için total CAP, CAP A1, CAP A2, CAP A3 ve CAP B indeks ve oranları belirlendi. Ardından katılımcılara beş farklı bilişsel sahayı değerlendiren nöro-bilişsel batarya uygulandı.

- Yürütücü işlevleri değerlendirmek için: Yap-yapma testi, Victoria stroop testi ve İz Sürme testi
- Kısa ve uzun süreli verbal bellek işlevlerini değerlendirmek için: Hopkins Verbal Öğrenme testi ve Sayı Menzili testi
- Kısa ve uzun süreli görsel bellek işlevlerini değerlendirmek için: Kısa Görsel-Uzamsal Bellek testi, Corsi Blok Dokunma testi
- Dikkat işlevlerini değerlendirmek için: Psikomotor Vijilans testi, Çan testi
- Kelime tanıma işlevlerini değerlendirmek için: Bern Kelime Bulma testi

Uyku evrelerine ve farklı CAP alt-bileşenlerine ait CAP karakteristikleri ile bilişsel işlevlere yönelik test sonuçları arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ve yaş-çin-düzeltilmiş çoklu regresyon analiziyle belirlendi. Tüm CAP parametreleri ile nöropsikometrik test verilerinin analizinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan sonuçlar, " ρ " ve " p "

değerleri üzerinden ifade edilen Spearman korelasyon testi; ve “ β ” ve “ p ” değerleri üzerinden ifade edilen yaş-ile-düzeltilmiş çoklu lineer regresyon analizleriyle gösterildi.

BULGULAR

26 katılımcıdan oluşan (%57.7’si erkek) çalışma grubunun yaş ortalaması 50.96 [31.9,63.6] bulundu ve yaş ile total CAP, CAP A2, CAP A3 ve CAP B arasında pozitif korelasyon görüldü. Ortalama total polisomnografi kayıt süresi 450.75 [402.0,504.1] dakika; ortalama uyku etkinliği %77.9 [69.2,84.2]; ortalama arousal indeksi 25.7[19.0,36.1]/saat idi. Tüm katılımcıların apne-hipopne indeksi ortalaması ise 3.2[1.0,13.8]/saat olarak saptandı. 26 katılımcının 5’inde hafif-orta, 4’ünde ise orta-ağır düzeyde yeni tanı obstrüktif uyku apnesi mevcuttu. Çalışma popülasyonunda eşlikçi uyku hastalıkları ile CAP parametreleri arasındaki ilişkisellik incelendiğinde; insomni şiddetinin, uykuya-ilişkili solunum bozukluğu varlığının, apne-hipopne indeksi ve oksijen desaturasyon indeksi değerlerinin total CAP indeksi ve oranıyla pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konuldu.

CAP parametreleri ile nöro-bilişsel batarya test sonuçları arasındaki ilişkinin analizinde ise, öncelikle korelasyon testlerinde anlamlı ilişkisellik saptanan eşleşmeler saptandı (**Resim 1**). Ardından bu eşleşmelerin yaş-ile-düzeltilmiş lineer regresyon modelleri oluşturuldu ve istatistiksel anlamlılığını koruyan ilişkisellikler şu şekilde sıralandı:

Yürütücü işlevler:

- Yap-yapma testindeki ortalama reaksiyon süresi ile NREM3’teki A1 indeksi arasında negatif korelasyon (korelasyon: $\rho=-0.46$, $p=0.020$; regresyon: $\beta=-1.22$, $p=0.021$)
- İz Sürme testi B-A puanı ile NREM1’deki A3 indeksi arasında negatif korelasyon (korelasyon: $\rho=-0.49$, $p=0.019$; regresyon: $\beta=-1.85$, $p=0.004$)

Görsel bellek işlevleri:

- Corsi Blok Dokunma Testi açıklık değeri ile NREM1’deki A3 indeksi arasında negatif korelasyon (korelasyon: $\rho=-0.54$, $p=0.004$; regresyon: $\beta=-0.01$, $p=0.005$)
- Kısa Görsel-Uzamsal Bellek testi total geri çağırma skoru ile tüm uyku süresindeki A3 indeksi arasında negatif korelasyon (korelasyon: $\rho=-0.69$, $p=0.046$; regresyon: $\beta=-0.07$, $p=0.034$)

Diğer bilişsel işlevler ve ayrıca yukarıda sunulan testlerin diğer parametreleri ile CAP karakteristikleri arasında ise korelasyon ve regresyon analizleri kombine edildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

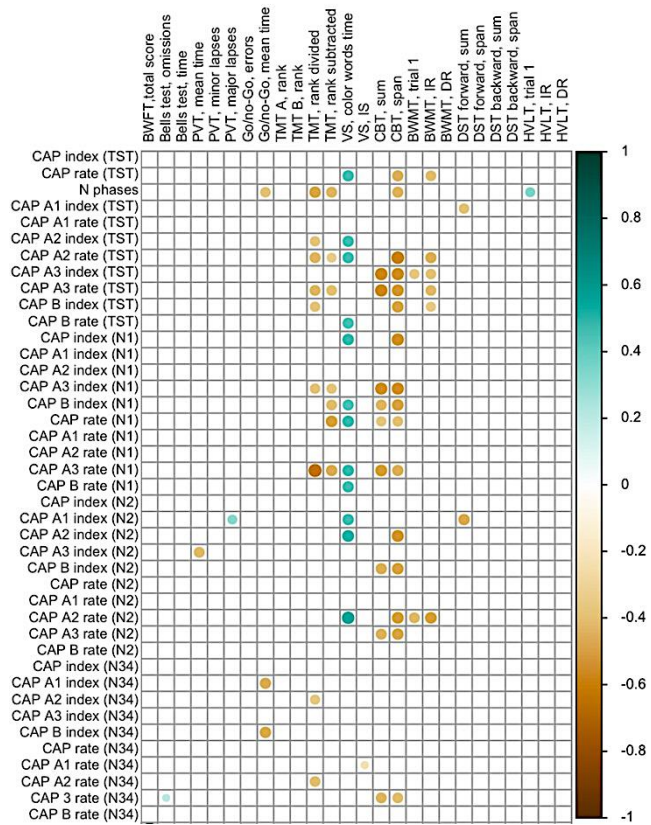
SONUÇ

Bu çalışmanın öne çıkan bulguları, CAP A1'in yürütücü işlevlerle pozitif korelasyon göstermesi, CAP A3'ün ise yürütücü işlevler ve görsel bellek zayıflıklarıyla ilişkili olmasıdır. Bu bulgular frontal (CAP A1) ve oksipital (CAP A2-A3) kökenli CAP alt-bileşenlerinin, bilişsel işlevler üzerinde farklı roller oynadıklarına dair geçmiş literatürlerden gelen kanıtları destekler niteliktedir.

Zira yetişkin yaş grubunda ve sağlıklı popülasyonda CAP ile bilişsel işlevlerin ilişkisine dair mevcut literatür verileri (**Resim 2**) uzaysal dikkat testlerindeki performansın A1 indeksi ile doğru, A3 indeksi ile test orantılı olduğunu [Ferri, 2008; Ferri 2010]; verbal akıcılığın, işleyen belleğin ve gecikmiş geri çağırma işlevlerinin A1 indeksiyle pozitif, A2 indeksiyle ise negatif korelasyon, ve yürütücü işlevlerin A3 indeksiyle negatif korelasyon gösterdiğini [Aricò, 2009]; yaratıcılık skorlarındaki artışın A1 indeksindeki artışla eş-yönlülük arz ettiğini [Drago, 2010] ortaya koymuştur. Bu bulguların farklı uyku bozuklukları ve nörolojik hastalıklardaki yansımaları, uykunun mikro-yapısının ve stabilitesinin kompensatuar olarak değişmesi ya da kompensasyon mekanizmalarının aşılmasıyla birlikte olumsuz yönde etkilenmesi şeklinde görülebilmektedir (bkz. **Resim 2**) [Li, 2019; Karimzadeh 2017; Göder 2006; Maestri 2015). Sağlıklı bireylerdeki mevcut literatürle uyumlu şekilde, sunulan bu çalışmadan elde edilen veriler, düşük-frekanslı CAP A1'in sağlıklı uyku devamlılığını, yüksek-frekanslı CAP A3'ün ise uyku fragmentasyonu ya da bozukluğunu yansıttığına ve bu durumun sağlıklı bireylerde dahi çeşitli bilişsel yansımaları olduğuna işaret etmektedir. Çalışma popülasyonunun genişletilmesiyle diğer bilişsel işlevler ve eşlikçi uyku hastalıklarına dair daha detaylı yorumlara ulaşılması ve detaylı bir "CAP ve Bilişsel İşlev Fenotiplendirmesi" mümkün olacaktır.

RESİMLER

Resim 1: CAP karakteristikleri ile nöro-bilişsel test parametreleri arasındaki korelasyon matrisi (Yalnızca istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir, artan yoğunlukta sarı tonları: artan düzeyde negatif korelasyona, artan yoğunlukta yeşil tonları: artan düzeyde pozitif korelasyona işaret eder)



Resim 2: CAP karakteristikleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran mevcut literatürlerin çalışma popülasyonuna, yöntemine, kapsamına ve bulgularına dair bir özet

Study population	N	Cognitive domain	Cognitive test	Sleep assessment	Findings	References
Young healthy adults	10 HC	Motor learning	Rotation test	The first hour of sleep EEG	Rotation test ↑AI index	Ferri et al 2008
Young healthy adults	15 HC	Global cognitive performance	Spatial attention, mental rotation test, Stroop test	1+2 interrupted PSG recordings	Reaction times ↓AI index, ↑A3 index; Sleep fragmentation → ↑Mental rot.	Ferri et al 2010
Young healthy adults	8 HC	Global cognitive performance	HVLT, TMT, CBT, RFFT, Stroop test, COWAT, DS	2 overnight PSG recordings	Verbal fluency, WM, delayed recall and recognition ↑AI index, ↓A2 index; TMT ↓A3 index	Aricò et al 2009
Young healthy adults	8 HC	Creativity	Abbreviated torrance test for adults (ATTA)	3 overnight PSG recordings	Originality score ↑CAP rate, AI index; Elaboration score ↓A2 index	Drago et al 2010
Young adults with SDB	134 SDB	Global cognitive performance	MoCA test	1 night PSG recording	MOCA and ESS scores ↑A3 index (compensation!)	Li et al 2019
Young adults with OSAS	10 OSAS 4 HC	Global cognitive performance	Addenbrooke's Cognitive Examination	1 night PSG recording	Verbal fluency, memory and visuo-spatial skills ↑AI index → F-P areas	Karimzadeh et al 2017
Young adults with schizophrenia	16 SCH 17 HC	Attention, working memory, procedural learning	TMT, Rey-Osterrieth complex figure test, mirror-tracing skill	2 overnight PSG recordings	All domains ↑SWS AI index (Hc); Attention/cognitive flexibility ↑SWS AI index (Sch)	Göder et al 2006
Elderly adults with MCI	11 MCI 11 AD 11 HC	Global cognitive performance	RAVLT, DS, TMT, attentive matrices	Home-based ambulatory PSG recording	MCI/AD ↓CAP rate, SWS AI index; Cognitive performance ↑AI index	Maestri et al 2015

KAYNAKLAR

1. Aricò D, Drago V, Foster PS, Heilman KM, Williamson J, Ferri R. Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Med.* 2009 Sep;11(8):791-8. doi: 10.1016/j.sleep.2010.02.009
2. Chokroverty S, Thomas R. Atlas of Sleep Medicine. Elsevier Saunders. Second edition. 2014:14
3. Djonlagic I, Mariani S, Fitzpatrick AL, Van Der Klei VMGTH, Johnson DA, Wood AC, Seeman T, Nguyen HT, Prerau MJ, Luchsinger JA, Dzierzewski JM, Rapp SR, Tranah GJ, Yaffe K, Burdick KE, Stone KL, Redline S, Purcell SM. Macro and micro sleep architecture and cognitive performance in older adults. *Nat Hum Behav.* 2021 Jan;5(1):123-145. doi: 10.1038/s41562-020-00964-y
4. Drago V, Foster PS, Heilman KM, Aricò D, Williamson J, Montagna P, Ferri R. Cyclic alternating pattern in sleep and its relationship to creativity. *Sleep Med.* 2011 Apr;12(4):361-6. doi: 10.1016/j.sleep.2010.11.009
5. Ferri R, Drago V, Aricò D, Bruni O, Remington RW, Stamatakis K, Punjabi NM. The effects of experimental sleep fragmentation on cognitive processing. *Sleep Med.* 2010 Apr;11(4):378-85. doi: 10.1016/j.sleep.2010.01.006
6. Ferri R, Huber R, Aricò D, Drago V, Rundo F, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. The slow-wave components of the cyclic alternating pattern (CAP) have a role in sleep-related learning processes. *Neurosci Lett.* 2008 Feb 27;432(3):228-31. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.025
7. Göder R, Aldenhoff JB, Boigs M, Braun S, Koch J, Fritzer G. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Fall;18(4):529-35. doi: 10.1176/jnp.2006.18.4.529
8. Karimzadeh F, Nami M, Boostani R. Sleep microstructure dynamics and neurocognitive performance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Integr Neurosci.* 2017;16(2):127-142. doi: 10.3233/JIN-170004
9. Li N, Wang J, Wang D, Wang Q, Han F, Jyothi K, Chen R. Correlation of sleep microstructure with daytime sleepiness and cognitive function in young and middle-aged adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Dec;276(12):3525-3532. doi: 10.1007/s00405-019-05529-y
10. Maestri M, Carnicelli L, Tognoni G, Di Coscio E, Giorgi FS, Volpi L, Economou NT, Ktonas P, Ferri R, Bonuccelli U, Bonanni E. Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: a pilot study. *Sleep Med.* 2015 Sep;16(9):1139-45. doi: 10.1016/j.sleep.2015.04.027
11. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). REVIEW ARTICLE. *Sleep Med Rev.* 2000 Feb;4(1):101-123. doi: 10.1053/smr.v.1999.0083

SB9

NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUM BOZUKLUKLARINDA HİPERSOMNİ VARLIĞI

¹Hasan Can Güdek, ¹Özdem Ertürk Çetin, ¹İpek Güngör Doğan, ¹Damla Çetinkaya Tezer, ¹Serkan Demir

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

NMOSD (Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları) başlıca optik sinirler ve medulla spinalisi tutan inflamatuvar lezyonlar ile karakterize santral sinir sisteminin immün aracılı inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. (Ungurean vd., 2018:174)

NMOSD'nin astrositleri hedefleyen antikor aracılı hümmoral immün sistemin bir bozukluğu olduğu kabul edilmektedir. Kanda AQP4-Ig-G varlığı NMOSD'nin ana patojenik faktördür (Wu vd., 2019:12). Hedef olan AQP4, optik sinir, medulla spinalis, hipotalamusun supraoptik çekirdeği, area postrema ve lamina terminalisin vasküler organı gibi periventriküler yapılarda bulunur (Lana-Peixoto vd., 2019:12).

Sekonder narkolepsi altta yatan bir nörolojik hastalığın seyri sırasında görülen narkolepsiye verilen isimdir ve en çok ensefalit, tümör, hipotalamus lezyonları gibi inflamatuvar hastalıkların seyrinde görülür (Baba vd., 2009:256, 287–288). Hipersomni, NMOSD'da nadiren ilk başlangıç bulgusu olabilmekte, bu nedenle klinik değerlendirmede önem taşımaktadır. AQP4, hipokretinin yoğun olduğu hipotalamusun periventriküler bölgesinde yoğun olarak yer almaktadır. Dolayısıyla, NMOSD'da söz konusu olan anti AQP4 antikorları bu bölgede hasara yol açarak, hipokretinde azalma ve hipersomni veya narkolepsiye neden olabilmektedir. Ayrıca NMO'daki diensefalik tutulumda, lateral hipotalamustaki hem hipokretin, hem de histamin içeren nöronların hasarı sonucu narkolepsi veya hipersomniye neden olabileceği tartışılmıştır (Deguchi vd., 2012:18–20).

Multipl Skleroz(MS) ve özellikle NMO'da normal popülasyona göre hipersomnolansa eğilimin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Narkolepsiyle prezente olan MS hastalarında genelde bilateral hipotalamik lezyonlar görülmüştür. Hipotalamik lezyonları olmayanların ise narkolepsinin aksine insomnia ve parasomnia gibi uyku problemleri daha sıktır. Bu sebeple narkolepsiyle prezente olan MS hastalarında hipotalamusta lokalize hipokretin nöronlarının kaybı olduğu düşünülmüştür (Dian He vd., 2017: 41-46).

NMO ise zaten sinir sistemi boyunca periakuaduktal ve periventriküler bölgede su moleküllerinin geçişini sağlayan Aquaporin 4'e karşı gelişen antikor sebebiyle meydana gelen bir hastalık spektrumudur. Lokalizasyon itibariyle hipotalamus çevresi ve periventriküler bölgeyi tutma eğilimindedir. Bundan başka AQP4'ün, kendisi gibi astrositte eksprese edilen Eksitör Aminoasit Transporter ile fiziksel bağlantısı; atak sırasında bu taşıyıcının da hasar görmesine ve glutamatın hücre dışında serebrospinal sıvıda kalmasına neden olur. Bu olası bir inhibisyon yaratmasının yanısıra eksitotoksite ile ikincil demiyelinizasyona neden olması muhtemeldir. Bu haliyle demiyelinizan hastalık grubunda NMO'da hipersomni daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Yan Wu vd., 2019 Jan;27:412-418).

Bu çalışmada; NMOSD'da hipersomni varlığı araştırılarak, nadir görülen bu hastalık grubunda hipersomni varlığını sorgulamanın önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

Yöntem

Çalışmamızda Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Demiyelinizan Hastalıklar polikliniğinde takipli; klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile tanı konmuş 10 NMOSD bozukluğu

hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 MS hastası ve 20 sağlıklı kişi alınmıştır. Hipersomni varlığını taramak için Eppworth Uykululuk Ölçeği ve Stanford Uykululuk Ölçeği uygulanmıştır. Hipersomni yapabilecek diğer hastalıklardan uyku apne sendromu varlığını taramak için Berlin Uyku anketi, depresyon varlığını araştırmak için Beck depresyon ölçeği uygulanmıştır. Hastalar ayrıca, uyku bozukluğuna olası etkilerinden dolayı; hipotirodi ve demir eksikliği anemisi açısından sorgulanmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grubun karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi; iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Nicel veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	NMOSD (n:10)	MS (n:22)	Sağlıklı (n:22)
Yaş	39,9±13,4	35,73±7,65	35,64±9,56
Cinsiyet (K/E)	9/1	13/9	13/9
Hipotirodi	1/10	1/22	2/22
Demir eksikliği anemisi	2/9	3/22	3/22
Beck Depresyon Ölçeği	17,6±10,41	11,14±8,13	7,45±5,1
Berlin Uyku Anketi			
Düşük Risk	9 (%90)	21 (%95,5)	18 (%81,8)
Yüksek Risk	1 (%10)	1 (%4,5)	4 (%18,2)

Tablo 2: Gruplara göre Beck depresyon, Epworth ve Stanford uykululuk ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Grup	n	Ort±Ss	Min-Max	p
Beck Depresyon	NMO	10	17,6±10,41	2-34	0,019*
	MS	22	11,14±8,13	1-28	
	Sağlıklı	22	7,45±5,1	0-18	
Epworth	NMO	10	10,5±5,62	2-20	0,049*
	MS	22	5,91±4,3	0-19	
	Sağlıklı	22	6,09±3,24	1-11	
Stanford	NMO	10	4±1,63	1-6	0,009**
	MS	22	2,27±1,55	1-6	
	Sağlıklı	22	2,05±1,17	1-6	

Kruskal Wallis Testi * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

NMO grubunda Beck depresyon ölçeği skorları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,019$; $p < 0,05$). (Tablo 2)

Gruplara göre Epworth uykululuk ölçeği değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0,049$; $p < 0,05$). NMO grubunun Epworth skorları MS ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksektir ($p = 0,001$; $p < 0,05$). (Tablo 2)

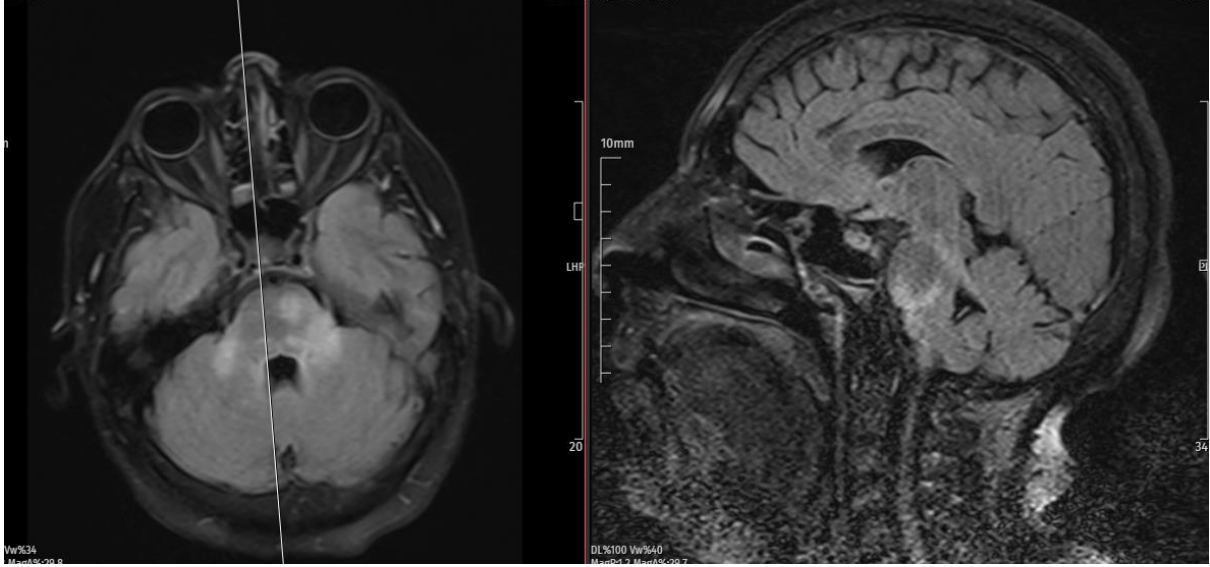
Gruplara göre Stanford Uykululuk ölçeği skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0,009$; $p < 0,05$). NMO grubunun Stanford skorları MS ve Sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p = 0,001$; $p < 0,05$). (Tablo 2)

Yaş ile Beck depresyon, Epworth ve Stanford skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

NMOSD grubunda altı hastanın Eppworth uykululuk Ölçeği 10'un üzerinde saptanmıştır. Bu hastaların dört tanesinde kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına bakıldığında periventriküler ve periaquaduktal tutulumlarının daha yaygın olduğu görülmüştür (Resim 1). Serebellar su kanalları çevresinde yaygın tutulumu olan bir hastamızın ise Eppworth skoru 20 Stanford skoru 4 olarak hesaplanmıştır.

Eppworth uykululuk ölçeği 10'un altında olanlar daha ziyade optik nörit atakları veya uzun segment miyelit atakları ile seyrederken 10'un üzerinde olanlarda periaquaduktal ve periventriküler tutulum daha yaygın olarak izlenmiştir.

MS hasta grubunda ise iki hastanın Eppworth uykululuk ölçeği 10'un üzerindedir. Bu hastaların birinde MRG'de hipotalamik tutulum izlenmiştir.



Resim 1: NMO tanılı hastada MRG flair kesitlerde periaquaduktal bölgede hiperintensite

Tartışma

Çalışmamızda NMOSD grubunda hipersomniyi, sağlıklı kontrollere ve MS hasta grubuna göre daha yüksek oranda bulduk.

Literatürde de hipersomni ve NMOSD bozukluklarında arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur, ancak vaka sayıları sınırlıdır. Narkolepsi, NMOSD da prezentasyon bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Nishino ve ark.'ın 116 sekonder narkolepsiyi içeren çalışmalarında hastaların %9'unda etiyolojide demyelinizan hastalık saptanmıştır.

Hipersomniyle iki ana nörotransmitter arasındaki ilişki net olarak anlaşılmıştır. Bunlar hipokretinler ve prostaglandin D2'dir. Bunun yanı sıra Narkolepsi HLA DR2 DR B1 *1501 ve HLA DQB1*0602 genleri ile de yakın ilişkide bulunmuştur. Bu güçlü ilişki, otoimmüitenin olası bir etiyolojik mekanizma olduğu ve hipotalamustaki seçici nöral yıkımı potansiyel olarak açıkladığı hipotezine yol açmıştır. Aquaporin 4 en fazla periaquaduktal ve periventriküler bölgede bulunan astrositlerde su moleküllerinin taşınması işlevini gerçekleştirmek üzere bulunur. Olası genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi ile bu su kanallarına karşı gelişen antikorlar; su kanallarının bulunduğu lokalizasyon itibari ile lezyonlarında hipersomniye eğilim yaratmaktadır. Eksitator Aminoasit Transporter 2 (EAT2); AQP4 ile fiziksel bağlantı içerisinde olduğu için su kanallarına karşı gelişen antikorlar bu transporterların da hasarlanmasına sebep olmaktadır. Bunun sonucu olarak hücre içine taşınamayan glutamat BOS' da kalarak olası inhibisyona ek olarak eksitotoksite ile ikincil demiyelinizasyona neden olabilmektedir.

Hipersomni saptanan hastalarımızda MR bulguları periaquaduktal tutulum daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu durum literatür verileriyle de uyumludur.

NMO grubunda Beck depresyon ölçeği skorları MS ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum, NMO'da hipersomniye sebep olabilecek ayrı bir faktör olarak göz ardı edilmemelidir.

Demyelinizan hastalık grubu, kronik karakteri gereği ve engellilik yaratma potansiyeli nedeniyle, tanı sonrasında hastalarda reaktif depresyon gelişmesine de sıklıkla yol açabilen bir hastalık grubudur. Aynı zamanda bu hastalarda, kronik ağrı da uyku kalitesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, NMO ve MS hastalarında çeşitli uyku bozuklukları sık görülebilmektedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde bu durumun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir; hipersomni varlığında NMOSD açısından klinik değerlendirme önem taşımaktadır.

NMOSD ilişkili hipersomni semptomlarında, tedavi sonrasında düzelme görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların hepsinin değerlendirilmesi tedavi altında yapılmıştır. Ancak buna rağmen hipersomni skorları yüksek saptanmıştır. Bu durum, tedavi altında olsa bile NMOSD hipersomninin daha yüksek oranda izlenebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda demiyelinizan hastalık grubu içerisinde daha nadir olarak görülen NMOSD'nin diğer uykuya eğilim oluşturan durumlardan bağımsız olarak hipersomniye eğilim oluşturabileceğini; bu nedenle demiyelinizan hastalık grubunda hipersomni sorgulamanın klinik önemine dikkat çekmek istedik.

Kaynaklar

1. A Ungureanu , J de Seze , G Ahle , F Sellal et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Dec;174(10):675-679. doi: 10.1016/j.neurol.2018.01.378. Epub 2018 Oct 4.
2. Baba, T. *et al*. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J. Neurol.* 256, 287–288 (2009).
3. Deguchi, K. *et al*. A patient with anti-aquaporin 4 antibody presenting hypersomnolence as the initial symptom and symmetrical hypothalamic lesions. *J. Neurol. Sci.* 312, 18–20 (2012).
4. Dian He, Anni Zhang Ya, Li Gang Cai, Yuan Li Shipeng Guo. Autoimmune aquaporin-4 induced damage beyond the central nervous system. doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.013. *Multiple Sclerosis and Related Disorders Volume 18*, November 2017, Pages 41-46.
5. Lana-Pixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-Mog Syndromes. *Biomedicines*. 2019;12;7 (2). Pii E42. Doi:10.3390/biomedicines 7020042.
6. Yan Wu¹, Lianmei Zhong², Jia Geng² Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:412-418. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.002. Epub 2018 Dec 3.

SB11

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI (PRİMER HORLAMA-AĞIR OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU) İLE EPİLEPSİ KLİNİĞİNİN VE TEDAVİLERİNİN BİRBİRLERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Üzeyir Öztürk, Ayşegül Şeyma Sarıtaş, Aysin Kısabay Ak, Melike Batum, Hikmet Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/Uyku Laboratuvarı-
Epilepsi ve Uyku Polikliniği-Manisa

GİRİŞ:

Nörolojide en çok karşımıza çıkan klinikler arasında epilepsi ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları yer almaktadır. Bu hastalıklar izole olabileceği gibi birliktelikleri de söz konusudur.

Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve kronik uyku yoksunluğu gibi mekanizmalar yoluyla nöbet eşliğini düşürebilen primer bir uyku bozukluğudur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, epilepsi hastaları daha yüksek OUAS prevalansına sahiptir (1). Ayrıca, OUAS dirençli epilepsi hastalarında solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı olumsuz etki ve kötü nöbet kontrolü nedeni ile SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy= Epilepside ani beklenmeyen ölüm) riskini artırabilir.

Refrakter nöbetler, politerapi gibi bazı özel durumların; bu hastaları OUAS' a daha yatkın hale getirdiği bilinmektedir. Nöbet kontrolü için sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin etkinliğine ilişkin veriler az olmasına rağmen, şiddetli OUAS'ın nöbet yükünü şiddetlendirebileceğine ve bunun yanısıra CPAP'ın nöbet sıklığında, aşırı gündüz uyuklamasında ve potansiyel olarak bilişsel şikayetlerde belirgin bir azalmaya yol açabileceğine dair güçlü retrospektif kanıtlar bulunmaktadır (8).

Literatürde, çocuklarda primer horlama epilepsi ilişkisini değerlendiren çalışma mevcut iken (4,13); yetişkinlerde primer horlamanın epilepsi tedavisine, EEG bulgularına ve hastalığın seyrine etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Aynı zamanda primer horlamanın ve ağır OUAS'ın epilepsi hastalığına olan etkisini, epilepsinin de uyku ile ilişkili hastalıklarına olan etkisinin ve tedavisiyle ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bu nedenlerden dolayı, özellikle tedaviye dirençli epilepsi hastalarında, etiolojide OUAS ve primer horlama mutlaka araştırılmalı ve buna yönelik etkili tedavi uygulanmalıdır. Epilepsi hastalarında da benzer şekilde mutlaka uyku düzeni ve uykudaki solunum bozukluklarına ait yakınmalar sorgulanmalıdır. Epilepsi ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin kavranması, eşlik eden uyku ile ilgili sorunların ortaya konularak tedavi edilmesi; gündüz uyku halinde azalma, yaşam kalitesinde artışa ve epileptik nöbetlerin kontrolüne katkı sağlayacaktır.

Biz de çalışmamızda, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ile (primer horlama-ağır obstruktif uyku apne sendromu (OUAS)) epilepsi birlikteliğinde gruplar arası genel parametrelerin karşılaştırmaların yanısıra, uygulanan tedavilerin ve her iki kliniğin birbirlerine olan etkisinin değerlendirilmesi planladık.

MATERYAL- METOD:

Çalışmamız etik kurul onayı sonrası retrospektif olarak yapılmıştır. Grup içi (primer horlama-epilepsi birlikteliği ve ağır OUAS- epilepsi birlikteliği / tedavi öncesi ve sonrası) ve gruplar arası karşılaştırma yapılan parametreler arasında; demografik veriler (başvuru yaşı, epilepsi hastalığının başlangıç yaşı, epilepsi hastalığının süresi, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI)), özgeçmiş (epilepsi hastalığının süresi, horlamanın süresi, eşlik eden ve aterosklerotik risk taşıyan hastalıklar), epilepsiye ait özellikler (nöbet tipi, nöbet sıklığı, elektroensefalografi (EEG) özellikleri, kullanılan ilaçlar) yer almaktadır. Her iki hastalığın tedavilerinin yapılması ile kliniklerdeki değişiklikler ve birbirlerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 25 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum

değerleri sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov, Shapiro-Wilk Testleri Skewness-Kurtosis testleri eşliğinde araştırıldığında genel olarak verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü.

Bağımsız grupların karşılaştırmalarının non-parametrik korelasyon yöntemi ile incelenmesine ve/veya uygun olan testler ki-kare test yöntemleri ile bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mean Whitney U testi (ikili gruplar) ve Mc Nemar testleri (ikiden fazla olan gruplarda) uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapıldı. Prediktif faktörlerin bakılması sırasında regresyon analizi kullanıldı. Olasılık hesapları Odds Ratio (OR) ile değerlendirildi.

Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde "p" değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

BULGULAR:

Hem primer horlama-epilepsi birlikteliği olan hem de ağır OUAS- epilepsi birlikteliği olan gruba 28'şer hasta alınmıştır. Yaş, VKI, epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi süresi ve aterosklerotik risk faktörlerine yönelik hastalıklar ağır OUAS grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	PRİMER HORLAMA	AĞIR OUAS	P değeri
	Ortalama ±SS (min-maks)	Ortalama ±SS (min-maks)	
Yaş (2022)	37.68 ± 12.66 (19.00-66.00)	55.39 ± 13.32 (22.00-82.00)	<0.001
Başvuru Yaşı	27.75 ± 10.17 (18.00-56.00)	49.14 ± 11.89 (18.00-72.00)	<0.001
Epilepsi başlangıç yaşı ortalaması	25.25 ± 10.02 (8.00-46.00)	36.21 ± 15.21 (3.00-65.00)	0.004
Cinsiyet	Kadın/Erkek: 7/21	Kadın/Erkek: 10/18	0.551
Vücut İndeksi	Kitle 24.03 ± 4.19 (17.30-33.60)	33.70 ± 6.47 (23.10-46.10)	<0.001
Epilepsi Hastahğı Süresi (yıl)	12.53 ± 5.16 (2.00-22.00)	19.18 ± 9.01 (8.00-40.00)	0.005
Horlama Süresi (yıl)	17.2 ± 7.7 (1.00-46.00)	31.46 ± 13.26 (5.00-62.00)	<0.001

Not: Horlama sürelerine çocukluk çağında horlamaları olanların horlama süreleri de eklenmiştir

Tablo 1: Demografik, özgeçmiş özellikleri

Epworth Uykululuk Skalası skorları ağır OUAS grubunda belirgin yüksek olup, solunum bozuklukları tedavisi sonrası her iki grupta da belirgin düzelme olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Polisomnografi Parametreleri			Mean	Standard Sapma	Median	Min	Maks	p
Apne Hipopne İndeksi (AHI)	Ağır OUAS		45.89	15.57	39.60	30.10	89.00	<0.001
	Primer Horlama		1.44	1.48	0.95	0.10	4.90	
N1 Latansı	Ağır OUAS		19.57	10.31	15.40	10.10	47.30	0.003
	Primer Horlama		13.56	13.05	9.65	0.30	49.50	
N2 Latansı	Ağır OUAS		30.13	17.39	24.55	13.40	96.50	0.002
	Primer Horlama		25.81	36.68	14.65	2.80	180.30	
N3 Latansı	Ağır OUAS		45.71	21.68	38.80	17.30	107.50	0.476
	Primer Horlama		59.86	66.27	34.40	9.30	281.30	
REM Latansı	Ağır OUAS		173.75	106.99	152.25	46.30	473.00	0.210
	Primer Horlama		140.15	75.69	124.75	41.50	379.00	
N1 Süresi %	Ağır OUAS		8.98	6.55	7.80	0.50	23.00	0.053
	Primer Horlama		5.78	4.81	4.35	0.30	19.10	
N2 Süresi %	Ağır OUAS		49.29	12.17	46.00	25.80	71.20	0.096
	Primer Horlama		44.19	9.75	47.75	22.00	61.30	
N3 Süresi %	Ağır OUAS		26.57	15.17	23.55	0.80	60.90	0.125
	Primer Horlama		30.72	9.37	30.25	10.30	54.30	
REM Süresi %	Ağır OUAS		13.94	4.85	14.25	4.80	26.80	0.022
	Primer Horlama		18.10	8.23	17.90	0.60	40.00	
Uyku verimliliği	Ağır OUAS		77.63	4.19	77.35	70.00	84.60	<0.001
	Primer Horlama		89.63	7.64	90.75	75.30	99.40	
Min. SatO ₂	Ağır OUAS		77.11	8.54	78.50	54.00	87.00	<0.001
	Primer Horlama		91.35	5.61	92.00	73.00	97.70	
EUS tedavi öncesi	Ağır OUAS		15.71	3.76	15.00	10.00	24.00	<0.001
	Primer Horlama		3.75	2.25	3.00	1.00	10.00	
EUS tedavi sonrası	Ağır OUAS		6.82	2.39	6.00	3.00	12.00	<0.001
	Primer Horlama		2.50	1.26	2.00	1.00	6.00	

Tablo 2: Polisomnografi verileri ve Epworth Uykululuk Skalası skorlarının değerlendirilmesi

Ağır OUAS grubunda jeneralize tonik klonik nöbetlerin, primer horlama grubunda ise daha az görülmekle birlikte jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerin daha sık olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Nöbet Kliniğinin Tipleri	Primer Horlama ve Epilepsi Birlikteliği	Ağır OUAS ve Epilepsi Birlikteliği
Jeneralize Tonik Klonik Nöbet	18	26
Myoklonik Nöbet	2	0
Absans Nöbet	3	1
Kompleks Parsiyel Nöbet	5	1

Tablo 3: Gruplara göre nöbet kliniğinin tipleri

Nöbet sıklığına bakıldığında; ağır OUAS grubunda solunum bozuklukları tedavisi öncesi 6.79 ± 4.73 (1.00-12.00) tedavisi sonrası 4.32 ± 3.21 (1.00-12.00) ($p < 0.001$) iken, primer horlama grubunda tedavi öncesi 3.25 ± 3.84 (1.00-12.00), tedavi sonrası 2.11 ± 2.13 (1.00-8.00) saptanmıştır ($p = 0.004$). Gruplar arası karşılaştırmada ise hem tedavi öncesi hem de sonrası anlamlı bulunmuştur ($p = 0.002$, $p = 0.002$) (Tablo 4, 5)

Primer Horlama Nöbet Sıklığı (Yıl)	Tedavi Öncesi (N:28)	Tedavi Sonrası (N:28)
Ayda Bir	4	0
Üç Ayda Bir	6	4
Yılda Bir	8	11
Yılda Birden Daha Nadir	10	13

Tablo 4: Primer Horlama hastalarında tedavi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı

Ağır OUAS Nöbet Sıklığı (Yıl)	Tedavi Öncesi (N:28)	Tedavi Sonrası (N:28)
Ayda Bir	12	6
Üç Ayda Bir	10	13
Yılda Bir	5	6
Yılda Birden Daha Nadir	1	3

Tablo 5: Ağır OUAS hastalarında tedavi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı

Primer horlama grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası EEG karşılaştırması (normal veya patolojik olmasına göre) anlamlı değilken ($p = 0.344$), ağır horlama grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesi farklılık saptanırken ($p = 0.012$), tedavi sonrası farklılık saptanmamıştır ($p = 0.783$) (Tablo 6, 7, 8)

TEDAVİ ÖNCESİ EEG BULGULARI	EEG Sonuçları	Ağır OSAS	Primer Horlama
	Normal	3	14
	Paroksizmal aktivite bozukluğu	11	9
	Epileptiform potansiyelite taşıyan paroksizmal aktivite	8	2
	Jeneralize epileptiform deşarjlar	4	1
	Lokalize epileptik aktivite	2	2

Tablo 6: Gruplara göre EEG bulguları

Primer Horlama EEG Bulguları	Tedavi Öncesi (N:28)	Tedavi Sonrası (N:28)
Normal	14	19
Paroksizmal Aktivite Bozukluğu	9	8
Epileptiform Potansiyelite Taşıyan Aktivite Bozukluğu	2	1
Jeneralize Epileptiform Aktivite	1	-
Lokalize Epileptik Aktivite	2	-

Tablo 7: Primer Horlama grubunda horlama tedavisi öncesi ve sonrası EEG bulguları

AĞIR OUAS EEG Bulguları	Tedavi Öncesi (N:28)	Tedavi Sonrası (N:28)
Normal	3	10
Paroksizmal Aktivite Bozukluğu	11	13
Epileptiform Potansiyelite Taşıyan Aktivite Bozukluğu	8	2
Jeneralize Epileptiform Aktivite	4	1
Lokalize Epileptik Aktivite	2	2

Tablo 8: Ağır OUAS grubunda horlama tedavisi öncesi ve sonrası EEG bulguları

Primer horlama grubundaki hastalara monoterapi/politerapi açısından bakıldığında primer horlama tedavisi öncesi 16/12, tedavi sonrası 23/3 bulunurken ($p=0.002$), ağır OUAS tedavisi grubundaki hastalarda ise, horlama tedavisi öncesi 12/16, tedavi sonrası 14/14 bulunmuştur ($p=0.895$). Gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesi monoterapi/politerapi değerlendirmesinde farklılık yok iken ($p=0.789$), tedavi sonrası monoterapi/politerapi değerlendirmesinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$) (Tablo 9, 10)

Hasta No	Primer Horlama Tedavi Öncesi İlaç	Primer Horlama Tedavi Sonrası İlaç
1	VPA 2x1000 mg, TPM 2x100 mg	TPM 2x100 mg
2	KBZ 2x400 mg	KBZ 2x200 mg
3	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
4	VPA 2x1000 mg	VPA 2x1000 mg
5	KBZ 2x400 mg LEV 2x1000 mg	LEV 2x500 mg
6	KBZ 2X400 mg	KBZ 2X200 mg
7	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
8	VPA 2x1000 mg LTG 2X100 mg	VPA 2x500 mg LTG 2X100 mg
9	LEV 2X1000 mg	LEV 2X1000 mg
10	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
11	LEV 2X1000 mg OKZ 2X600 mg PHN 3X100 mg KBZ 2X400 mg	LEV 2X1000 mg OKZ 2X600 mg
12	KBZ 2X400 mg VPA 2X1000 mg	KBZ 2X400 mg
13	KBZ 2X400 mg	KBZ 2X200 mg
14	KBZ 2X400 mg LEV 2X1000 mg PRG 2X300 mg	LEV 2X500 mg
15	LTG 2X100 mg	LTG 2X100 mg
16	PHN 3X100 mg OKZ 2X600 mg	PHN 3X100 mg OKZ 2X600 mg
17	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
18	LEV 2X1000 mg KBZ 2X400 mg	LEV 2X500 mg
19	LTG 2X100 mg KBZ 2X400 mg	LTG 2X100 mg
20	KBZ 2X400 mg	KBZ 2X400 mg
21	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
22	LEV 2X1000 mg	LEV 2X1000 mg
23	LEV 2X1000 mg PHN 3X100 mg VPA 2X500 mg	LEV 2X1000
24	VPA 2X1000 mg	VPA 2X1000 mg
25	LTG 2X100 mg	LTG 2X100 mg
26	CBZ 2X400 mg LEV 2X1000 mg	LEV 2X500 mg
27	VPA 2X1000 mg LEV2X1000 mg	LEV2X500 mg
28	LEV 2X1000 mg	LEV 2X1000 mg

Tablo 9: Primer Horlama tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve dozları
 CBZ:Karbamazepin VPA:Valproat LEV:Levitasetam PHN:Fenitoin OKZ:Okskarbazepin LTG:Lamotrigine
 TPM:Topiramate PRG:Pregabalin LCZ:Lakozamid

Hasta No	Ağır OUAS Tedavisi Öncesi İlaç	Ağır OUAS Tedavisi Sonrası İlaç
1	VPA 2x1000 mg	VPA 2x500 mg
2	LEV 2x1000, VPA 2x500 mg, LCZ 2x100 mg, PHN 3x100 mg	LEV 2x500 mg, VPA 2x500 mg, LCZ 2x100 mg
3	LEV 2x1000 mg, VPA 2x500 mg, PHN 3x100 mg	LEV 2x1000 mg, VPA 2x500 mg
4	LEV 2x1000 mg, CBZ 2x400 mg	LEV 2x1000 mg, CBZ 2x400 mg
5	TPM 2x100 mg	TPM 2x100 mg
6	VPA 2x1000 mg	VPA 2x1000 mg
7	LEV 2x1000 mg	LEV 2x1000 mg
8	LEV 2x1500 mg, LTG 2x100 mg, KBZ 2x400 mg, VPA 2x500 mg	LEV 2x1000 mg, LTG 2x100 mg
9	LEV 2x1000 mg, KBZ 2x400 mg	LEV 2x1000 mg
10	KBZ 2x400 mg, LEV 2x1000 mg, PHN 3x100 mg	KBZ 2x400 mg, LEV 2x1000 mg, PHN 3x100 mg
11	TPM 2x100 mg, LEV 2x1000 mg, VPA 2x1000 mg	TPM 2x100 mg, LEV 2x1000 mg
12	LEV 2x1500 mg, VPA 2x1000 mg	LEV 2x1500 mg, VPA 2x1000 mg
13	VPA 2x1000 mg, LEV 2x1500 mg	VPA 2x1000 mg, LEV 2x1500 mg
14	LEV 2x1500 mg, KBZ 2x400 mg, VPA 2x500 mg	LEV 2x1500 mg, KBZ 2x400 mg
15	VPA 2x1000 mg	VPA 2x1000 mg
16	TPM 2x100 mg, VPA 2x1000 mg, LEV 2x1000 mg	TPM 2x100 mg, VPA 2x500 mg, LEV 2x1000 mg
17	PHN 3x100 mg, KBZ 2x400 mg	PHN 3x100 mg, KBZ 2x400 mg
18	VPA 2x1000 mg	VPA 2x1000 mg
19	PHN 3x100 mg	PHN 3x100 mg
20	TPM 2x100 mg	TPM 2x100 mg
21	PHN 3x100 mg, LEV 2x1000 mg	FEN 3x100 mg, LEV 2x1000 mg
22	LEV 2x1000 mg, KBZ 2x400 mg	LEV 2x1000 mg, KBZ 2x400 mg
23	LEV 2x1000 mg	LEV 2x1000 mg
24	KBZ 2x400 mg	KBZ 2x400 mg
25	LEV 2x1000 mg, LTG 2x100 mg	LEV 2x1000 mg, LTG 2x100 mg
26	LEV 2x1000 mg, LTG 2x100 mg, VPA 2x500 mg	LEV 2x500 mg
27	VPA 2x1000 mg	VPA 2x500 mg
28	VPA 2x1000 mg	VPA 2x500 mg

CBZ:Karbamazepin VPA:Valproat LEV:Levatirasetam PHN:Fenitoin OKZ:Okskarbazepin
 LTG:Lamotrigine TPM:Topiramate PRG:Pregabalin LCZ:Lakozamid

Tablo 10: Ağır OUAS tedavisi öncesi ve tedavi sonrası hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve dozları

Antiepileptik ilaç dozlarının ve sayısının azalması horlama yakınmasında azalmaya (Tablo 11) ve uyku yapısının düzelmesine (Tablo 12) neden olmuştur.

Horlamanın Şiddeti	Primer Horlama	Ağır OUAS
Horlamada Azalma	4 hasta	8 hasta
Horlamada Artma	4 hasta	4 hasta
Değişiklik Yok	20 hasta	16 hasta

Tablo 11: Horlama ve solunum tedavisi sonrası antiepileptik ilaçlar azalma sonrası horlamanın değerlendirilmesi

Uyku Kalitesine Etkisi	Primer Horlama	Ağır OUAS
Olumlu etkili (uykuya daha kısa sürede dalma, uyku devamlılığını sağlama)	15 hasta	17 hasta
Olumsuz etkili (uykuya dalmada ve devam etmekte zorluk)	3 hasta	4 hasta
Etkisi yok	10 hasta	7 hasta

Tablo 12: Horlama ve solunum tedavisi sonrası antiepileptik ilaçlardaki azalma sonrası uyku kalitesinin değerlendirilmesi

TARTIŞMA:

Nörolojik olarak en çok karşımıza çıkan klinikler arasında epilepsi ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları yer almaktadır. Hem uyku ve hem de epilepsi santral sinir sisteminin birbirlerini karşılıklı olarak etkileyen aktif süreçleridir. Bu çalışmaya primer horlama ile epilepsi birlikteliği olan hastalarla ağır OUAS epilepsi birlikteliği olan hastalar alınmıştır. Çalışmamızda hem primer horlama-epilepsi hem de ağır OUAS-epilepsi grubunun polisomnografi incelemeleri değerlendirilmiş bunun yanısıra literatürde ilk kez karşılaştırılması yapılmıştır.

Her iki grubun polisomnografi verileri karşılaştırıldığında; apne hipopne indeksi, N1 ve N2 latans süreleri, REM latans süresi, arousal nedenleri (solunumsal, bacak hareketleri) uyku verimliliği, minimum oksijen satürasyonu, EUS skorları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu karşılaştırmalarda ağır OUAS grubunda uyku verimliliğinin ve minimum oksijen satürasyonunun düşük olduğu, arosalların fazla olduğu ve buna bağlı olarak EUS değerlerinde belirgin yükseklik olduğu dikkati çekmektedir. Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kısacası ağır OUAS grubunda primer horlama grubuna oranla N1 ve N2 latans sürelerinin uzadığı, bacak hareketlerinde artış olduğu, arosalların arttığı, bunun yanı sıra N1 ve N2 süresinin uzadığı, N3 ve REM süresinin kısaldığı dikkati çekmektedir.

Çalışmamıza toplam 56 hasta alınmıştır. Polisomnografi incelemeleri sonrası 28 hastada primer horlama-epilepsi birlikteliği, 28 hastada ağır OUAS- epilepsi birlikteliği saptanmıştır.

Epilepsi OUAS birlikteliğinin yanısıra başka uyku ile ilişkili hastalıklarında (narkolepsi, periyodik bacak hareketleri, hipersomni gibi) olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (10,12,15). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ağır OUAS grubunda yedi, primer horlama grubunda iki hastada hipersomni, bir hastada narkolepsi olduğu görülmüştür. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p = 0.295$).

Çalışmaya alınan hastaların 17'si kadın, 39'u erkekti. Epilepsi ve OUAS ile ilgili yapılan bir metaanalizde cinsiyet açısından değerlendirme yapıldığında erkeklerin OUAS'a kadınlardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (7). Primer horlama grubunda yedi kadın, 21 erkek bulunurken ağır OUAS grubunda ise 10 kadın, 18 erkek yer almaktaydı. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p = 0.551$). Çalışmamız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da erkek hakimiyeti belirgindi.

Her iki grubun demografik verileri (şu andaki yaşı, başvuru yaşı), hastalık süreleri (epilepsi süresi, horlama süresi), nöbet sıklıkları (tedavi öncesi ve tedavi sonrası) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.005$).

Özgeçmişlerine yönelik olarak çocukluk çağı epilepsi öyküleri (febril,afebril nöbetler hem de çocukluk çağı epileptik sendromlar açısından), çocukluk çağı horlama öykülerinin yanısıra doğum şekilleri (normal spontan vajinal doğum-seksio) de sorgulanmıştır.

Çocukluk çağı epilepsi öyküsüne bakıldığında; ağır OUAS grubunda üç (%11), primer horlama grubunda ise beş (%18) hastanın çocukluk çağı epilepsisi olduğu öğrenildi. Gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.705$). Kısacası her ne kadar erişkin dönemde epilepsi başlangıç yaşı epilepsi hastalık süresi açısından farklılık olsa da çocukluk çağı açısından farklılık bulunmamıştır.

Çocukluk dönemi horlama öyküsünde; primer horlama grubunda 22 (%79), ağır OUAS grubunda 15 (%54) hastada horlama olduğu öğrenilmiştir. Primer horlama lehine istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık mevcuttur ($p=0.040$) Çocukluk çağı horlamasının olması primer horlama gelişme riskini artırmaktadır [Odds ratio: Confidence Interval] (OR: 1.853 (1.003-3.843).

Doğum şekli sorgulandığında; ağır OUAS grubunda 27 (%96), primer horlama grubunda 23 (%82) hasta normal spontan vaginal doğumla dünyaya gelmiştir. Gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.193$).

Özgeçmiş özelliklerinin yanısıra eş zamanlı olarak ek hastalıklar da gözden geçirilmiştir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve iskemik inme) ağır OUAS gelişme riskini belirgin şekilde artırmaktadır [OR: 20.833 (%4.880-88.934)].

Ağır OUAS grubunda daha belirgin olmak üzere uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında dikkat edilmesi gereken fizik muayene bulguları; mallampati skoru (sınıf 1,2,3), çene (mandibular prognatizm, mikrognati, normal yapı), boyun yapısının (kısa boyun, normal boyun) değerlendirilmesi ve vücut kitle indeksinin hesaplanmasıdır. Çalışmalarda fizik muayene bulgularının sıkça karşılaşıldığı ve vücut kitle indekslerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (7,15).

Primer horlaması olan hastalardan 17 hasta mallampati sınıf 1, 9 hasta mallampati 2, sınıflandırılmıştır. Ağır OUAS grubu hastalardan 13 hasta mallampati sınıf 1, 3 hasta mallampati 2, olarak sınıflandırılmıştır. Mallapati derecelendirmesi yapıldığından daha ağır düzeyde derecesi olan hastaların ağır OUAS grubunda daha fazla olması dikkati çekmiştir Çene yapısına göre değerlendirme yapıldığında ise primer horlama grubunda 19 hasta normal, sekiz hasta mandibular prognatizm, bir hasta mikrognati bulunurken, ağır OUAS grubunda 23 hasta normal, dört hasta mandibular prognatizm, bir hasta mikrognati saptanmıştır. Çalışmamızda çene anormallikleri primer horlama grubunda daha fazla bulunmuştur. Boyun yapısına göre değerlendirme yapıldığında ise primer horlama grubunda üç hasta kısa boyunlu iken ağır OUAS grubunda 10 hasta kısa boyunludur. Kısa boyunluluk açısından değerlendirme yapıldığında ise ağır OUAS grubunda çok daha sık olduğu da dikkatimizi çekmiştir.

En önemli parametrelerden birisi de vücut kitle indeksidir. Patolojik düzeyde kilosu olan hastalar değerlendirildiğinde ağır OUAS grubunda 15 (%54) hasta normal üstü, 12 (%43) hasta morbid obez saptanırken, primer horlama grubunda 10 (%36) hasta normal üstü üç (%11) hasta ise morbid obez bulunmuştur. Ağır OUAS lehine istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık mevcuttur ($p<0.001$). VKI' nin yüksek olması hem ağır OUAS gelişme riskini hem de aterosklerotik hastalıklar gelişme riskini artırmaktadır [OR: 48.000 (5.716-413.306)].

Epilepsi tanısı ile izlenen tüm hastaların rutin biyokimya (açlık kan glukozu, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, ferritin, tiroid fonksiyon testleri) ve hemogram incelemesi yapıldı. Anlamlı patolojik bulgu saptanmadı. Hastalarımızda semptomatik nöbet oluşturacak rutin biyokimya ve hemogram incelemelerinde patoloji saptanmadı. Antiepileptik ilaç kullanımı sırasında toksik hepatit veya böbrek yetmezliği ile uyumlu klinik saptanmadı, antiepileptik ilaçların kan düzeylerinin normal olduğu görüldü. Toksik dozla ilişkili olarak yakınmaları olmadığı görüldü.

Hastaların nöbet tipleri değerlendirildiğinde; ağır OUAS grubunda 26 (%96) hastada jeneralize tonik klonik nöbet, bir (%4) hastada absans ve bir (%4) hastada kompleks parsiyel nöbet varken, primer horlama grubunda 18 (%64) hastada jeneralize tonik klonik nöbet, üç (%11) hastada absans, iki (%7) hastada myoklonus ve beş (%18) hastada kompleks parsiyel nöbet görülmektedir. Bu karşılaştırmalar eşliğinde değerlendirme yapıldığında jeneralize tonik klonik nöbet ağır OUAS grubunda hakim iken, primer horlamada jeneralize tonik klonik nöbetin yanısıra kompleks parsiyel nöbet de sık görülmüştür. Lob tutulumlarına göre değerlendirildiğinde primer horlama grubunda temporal lob tutulumu 10 (%36) (KPN, KPN+ Sekonder JTK+kümeler tarzda olan nöbetler), frontal lob tutulumu 14 (%50) hastada (KPN+ sekonder JTK , primer JTK + sekonder-JTK) mevcut iken; ağır OUAS grubunda temporal lob tutulumu 16 (%57) (KPN, KPN+ Sekonder JTK+kümeler tarzda olan nöbetler), frontal lob tutulumu 10 (%36) hastada (KPN+ sekonder JTK, primer JTK + sekonder-JTK) mevcuttu. Her iki hasta grubu için yapılan

değerlendirmede absans ve myoklonusu olanların lokalizasyonunu talomokortikal ve retiküler sistem kaynaklı olarak yorumlandı.

Epileptik nöbetler uyanıklıkta olabileceği gibi, uyku ile ilişkisi daha belirgin bir şekilde de gerçekleşebilmektedir. Ağır OUAS grubunda yedi (%25) hastanın, primer horlama grubunda dokuz (%32) hastasının nöbetleri uyku ile ilişkili bulunmuştur. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0.757$).

Çalışmamızda yer alan hastalarda hem uyku ile ilişkili solunum bozuklukları hem de epilepsi birlikteliği sözkonusudur. Bu hastaların epileptik nöbetlerin dirençli olmasının bir sebebi de uykuda solunum bozukluklarının varlığıdır. Epilepsi tedavisinin yanısıra öncelik vermemiz esas konu uykuda solunum bozukluklarının sorgulanması ve hızlıca tedavi edilmesidir. Primer horlaması olanlar için özellikle horlamaya yönelik (uyku hijjeni, pozisyon tedavisi, kilo verme tedavisi, ağız içi araç tedavisi) olarak, ağır OUAS tanısı alanlar ise hem horlamaya hem de apneye yönelik olarak tedavi (CPAP tedavisi, aterosklerotik risk faktörlerine yönelik tedavi, kilo verme tedavisi, hipersomniye yönelik medikal tedavi) edilmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların literatürle uyumlu olarak hasta bazında değerlendirerek tedavisi düzenlenmiştir.

Literatüre baktığımızda uygulanan bu tedaviler sonrasında nöbet sıklığının azaldığı, nöbetlerin daha iyi kontrol altına alınabildiği, antiepileptik dozlarında azalmanın sağlanabildiği gösterilmiştir (2,7,11)

Primer horlama epilepsi birlikteliğinin olduğu yetişkinlerde çalışma olmadığından literatürde bu konu ile ilgili yorum sözkonusu değildir. Ancak primer horlama epilepsi birlikteliği olan çocuklarda primer horlama nedeni olan adenoid hipertrofi operasyonu sonrası epileptik nöbetlerin sıklığında ve şiddetinde azalma olduğu vurgulanmıştır (4,13).

Epilepsi ve OUAS komorbiditesi tedaviye dirençli epilepsisi olan ve sık nöbet geçiren hastalarda daha sıktır (14). Epilepsili hastalarda, şiddetli refrakter epilepsi grubunda (>1 nöbet/ay) daha yüksek bir OUAS prevalansı (%43.8) rapor edilirken, hafif grupta (0-1 nöbet/ay) %30.7 hastada bildirilmiştir (5). Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde nöbet tiplerinin yanısıra nöbet sıklığına da bakılmıştır.

Primer horlama grubunda horlama tedavisi yapılmadan önce nöbet sıklığı açısından değerlendirildiğinde ortalama nöbet sıklığı 3.25 ± 3.84 (1.00-12.00) iken, ağır OUAS grubunda solunumsal tedavisi yapılmadan önce ortalama nöbet sıklığı 6.79 ± 4.73 (1.00-12.00) bulunmuştur ($p<0.001$). Ağır OUAS grubunda nöbet sıklığının daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası hasta gruplarının nöbet sıklığı değerlendirildiğinde; primer horlama tedavisi sonrası ortalama nöbet sıklığı (yıl): $2.11+2.13(1-8)$ olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Bununla birlikte ağır OUAS tedavisi sonrası ortalama nöbet sıklığı (yıl): $4.32+3.21(1-8)$ olup istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ($p<0.001$). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında (tedavi öncesi-sonrası karşılaştırılarak) primer horlama-ağır OUAS değerleri arasında istatistiksel açıdan benzer farklılık bulunmuştur (p tedavi öncesi =0.002/ p tedavi sonrası=0.002-Mc Nemar testi).

Görüldüğü üzere çalışmamızda literatürde ilk kez vurguladığımız primer horlama-epilepsi grubunda ve bunun yanısıra daha önceden çalışmaların yapıldığı ağır OUAS-epilepsi grubunda OUAS ve horlama tedavisi sonrası nöbet sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu görülmüştür. Jeneralize tonik klonik nöbetlerin ve diğer nöbetlerin uykuda görülme olasılığının azaldığı ve nöbet süresinin kısaldığı da dikkati çekmiştir.

Epilepsi nedeniyle izlenen hastalarda klinik izlem sırasında kullanılan incelemeler EEG ve görüntüleme (Kranial MRG-Kranial BT) yöntemleridir. Görüntüleme sonuçları; ağır OUAS grubunda 21(%75) hastada normal, yedi (%25) hastada patolojik iken; primer horlamada 25(%89) hastada, normal üç (%11) hastada patolojik bulunmuş olup gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0.295$). Bulunan patolojiler arasında iskemik olaylar ve kortikal displazi ön plandadır. Progresyon gösterebilen bir patolojiye rastlanmamıştır.

Horlama ve OUAS sonrası kliniğin yanısıra düzelen diğer parametre EEG incelemesi bulgularıdır (9,11,15). Çalışmamızda EEG incelemelerini değerlendirmede patolojik veriler paroksizmal aktivite bozukluğu, epileptiform potansiyelite taşıyan paroksizmal aktivite bozukluğu, jeneralize epileptiform deşarjlar, lokalize epileptik aktivite olarak dört grupta değerlendirilmiştir. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tedavisi öncesi gruplar arası EEG bulguları karşılaştırıldığında; ağır OUAS grubunda 25 (%89) hastada patolojik, üç (%11) hastada normal olup; primer horlamada 14 (%50) hastada patolojik, 14(%50) hastada normal sınırlarda bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmıştır ($p=0.012$) EEG'nin patolojik olması ağır OUAS görülme birlikteliğini artırmaktadır (primer horlamaya kıyaslandığında) [OR: 4.600 (1.360-15.554)] Tüm bu değerlendirmeler eşliğinde; ağır OUAS epilepsi birlikteliği olanlarda primer horlama epilepsi birlikteliğine göre; daha çok jeneralize tonik klonik nöbetler görülmekte, nöbet sıklığı daha fazla olmakta ve EEG patolojilerine daha sık rastlanmaktadır.

Primer horlama tedavisi alan hastaların EEG bulgularına bakıldığında dokuz hastanın EEG'sinde düzelme varken, 19 hastanın EEG bulgularında değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası EEG karşılaştırması yapıldığında (normal veya patolojik olmasına göre) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.344$). Bu durum primer horlama grubundaki hastaların tedavi öncesi EEG bulguların normal veya normale yakın bulunmasından kaynaklanmıştır. Ağır OUAS tedavisi alan hastaların EEG bulgularına bakıldığında; 16 hastanın EEG'sinde düzelme varken, 12 hastanın EEG bulgularında değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası EEG karşılaştırması yapıldığında (normal veya patolojik olmasına göre) istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. ($p<0.001$).Gruplar arası karşılaştırmada ise; Gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmamıştır ($p=0.783$)

Primer horlama epilepsi grubunda bu özelliklerin bildirildiği ilk çalışma olmakla birlikte OUAS ve horlama tedavi öncesi ve sonrası polisomnografi incelemesi yapılamadığından polisomnografi verilerinin karşılaştırılmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda nöbet sıklığının ve şiddetinin azalması yanı sıra EEG incelemesindeki düzelmelerin antiepileptik ilaçların sayısında ve dozunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (9,11). Çalışmamızda hastaların klinikleri eşliğinde antiepileptik ilaçları düzenlenmiştir. Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçların sayısına göre değerlendirme monoterapi-politerapi şeklinde yapılmıştır. Primer horlama ve OUAS'a yönelik tedavi öncesi; ağır OUAS grubunda 14 (%50) monoterapi-14 (%50) politerapi kullanan hasta varken primer horlama grubunda 16 (%57) monoterapi-12 (%43) politerapi kullanımı olan hasta mevcuttu. Monoterapi-politerapi açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0.789$). Tedavi sonrasında ağır OUAS grubunda 14 (%50) hastada monoterapi-14 (%50) hastada politerapi kullanımı varken, primer horlama grubunda 26 (%93) hastanın monoterapi-iki (%7) hastanın politerapi kullanımı mevcuttur. Ağır OUAS grubunda anlamlılık söz konusu değilken ($p=0.897$) primer horlama grubunda istatistiksel anlamlılık söz konusudur ($p=0.002$). Gruplar arası değerlendirme de belirgin farklılık saptanmıştır ($p=0.001$) Bu farklılık primer horlama grubundaki ilaç sayısının belirgin azalmasına bağlıdır. Her ne kadar ağır OUAS grubunda horlama tedavisi sonrası antiepileptik ilaçların sayısı ve dozu azalsa da, tedavi öncesine göre farklılık göstermemiştir. Epileptik nöbetlerin daha sık daha şiddetli olması ilaç sayısının daha az azaltılmasına neden olmuştur. Bu durum sekiz (%29) hastanın ikili ilaç kullanmasının yanı sıra, iki (%7) hastanın dörtlü ilaç kullanmasına, altı (%21) hastanın üçlü ilaç kullanmasına bağlanmıştır. İlaç sayısında azalma olsa da politerapi grubunda kalınmaya devam edilmiştir.

Tedavide değerlendirilen diğer bir durum ise kullanılan antiepileptik ilaçların nöbet sıklığına olan etkisinin değerlendirilmesidir. Etkinlik durumu politerapi tedavisi altında iken nöbet sıklığının aynen veya daha fazla olmasına göre karar verilmiştir. Tedavi öncesi nöbet etkinliği değerlendirmesine bakıldığında; ağır OUAS grubunda 14 (%50) hastada tedavide etkinlik varken, 14 (%50) hastada etkisizlik mevcuttur. Primer horlama grubunda ise 18 (%64) hastada tedavide etkinlik varken 10 (%36) hastada etkisizlik mevcuttur. Gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0.418$). Tedavi sonrasında ise; ağır OUAS grubunda 14 (%50) hastada tam etkinlik görülmezken, primer horlama grubunda iki (%7) hastada tam etkinlik mevcut değildi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan belirgin anlamlılık saptanmıştır ($p<0.001$)

Tüm OUAS ve horlama tedavisinin yanı sıra eş zamanlı olarak ve çalışmamızda sık görülen hipersomni yakınması da tedavi olmuştur. Klinik bulguların yanı sıra Epworth Uykululuk skalasının skorlamasına da bakılmıştır. Ağır OUAS grubunda tedavi öncesi skor $15.71\pm 3.76(10.00-24.00)$ iken, tedavi sonrası skor $6.82\pm 2.39(3.00-12.00)$ bulunmuştur. İstatistiksel açıdan belirgin düzeyde düzelme mevcuttur ($p<0.001$). Primer horlama grubunda tedavi öncesi skor $3.75\pm 2.25(1.00-10.00)$ iken, tedavi sonrası skor $2.50\pm 1.26(1.00-6.00)$ bulunmuştur. Bu grupta da benzer şekilde istatistiksel açıdan belirgin düzeyde düzelme görülmüştür ($p<0.001$). Ağır OUAS ve primer horlama grupları arasında da hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası belirgin farklılık görülmüştür (tedavi öncesi $p<0.001$ ve tedavi sonrası $p<0.001$). Sonuç olarak ağır OUAS grubunda belirgin olmak üzere her iki grupta da skorlarında tedavi sonrası belirgin düzelme olmuştur.

Antiepileptik ilaçların uyku üzerine de etkileri bulunmaktadır. Epilepsi tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, sedasyona ya da uyanıklığa yol açarak uykunun yapısını olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra antiepileptik ilaçların yan etkilerine de dikkat edilmelidir (3). Çalışmaya aldığımız hastalarda yan etki nedeni ile ilacı kesilenler mevcut değildi. Primer horlama grubunda horlama tedavisi uygulandıktan sonra (sayı ve dozlarının azaltılmasından sonra) aldıkları antiepileptik tedavilerin horlamalarına etkileri bakıldığında; dört hastanın kilo kaybı ile horlamasının azaldığı, dört hastanın ise kilo artışı ile horlamasının arttığı, (Valproat tedavisi alan bu

hastaların o kullandığı ilaca ek olarak o dönemde başka nedenlerden dolayı kilo almasından dolayı) ve 20 hastanın horlamasında değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir. Ağır OUAS grubunda ise solunum bozukluğu- horlama tedavisi uygulandıktan sonra (sayı ve dozlarının azaltılmasından sonra) aldıkları antiepileptik tedavilerin horlamalarına etkileri bakıldığında; sekiz hastanın kilo kaybı ile horlamasının azaldığı, dört hastanın ise kilo artışı ile horlamasının arttığı ve 16 hastanın horlamasında değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalı olumlu ve/veya olumsuz etkisi değerlendirildiğinde ağır OUAS grubunda 12 hastada etkili- 16 hastada etkisiz olduğu, primer horlamada ise sekiz hastada etkili, 20 hastada etkisiz olduğu görülmüştür. Olumsuz etkiler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık yoktur. Olumlu etkiler açısından değerlendirildiğinde ise her ne kadar ağır OUAS grubunda etkili görünse de istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0.403$).

Antiepileptiklerin sayı ve dozundaki değişimlerin uyku yapısına olan etkisine bakıldığında ise; primer horlama grubunda 15 hastada (%54) uyku üzerine olumlu etkisinin (uykuya daha kısa sürede dalma, uyku devamlılığını sağlama), üç hastada (%11) olumsuz etkisi olduğu (uykuya dalmada ve devam etmekte zorluk), 10 hastada (%36) ise uykuya etkisi olmadığı; ağır OUAS grubunda antiepileptik ilaçlardaki değişimlerin 17 hastada (%61) uyku üzerine olumlu etkisinin (uykuya daha kısa sürede dalma, uyku devamlılığını sağlama), dört hastada (%14) olumsuz etkisinin olduğu (uykuya dalmada ve devam etmekte zorluk), yedi hastada (%25) ise uykuya etkisi olmadığı bulunmuştur. Her ne kadar ağır OUAS grubunda uyku üzerine olumlu etkisi daha fazla olsa da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.745$).

Yapılan antiepileptik ilaçlardaki değişikliklerin uyku ve horlama üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi için daha uzun süre takip edilmesinin uygun olacağı da düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; örneklem grubumuzun sayısının az olması, retrospektif ve longumetrik olmaması yer almaktadır.

Tüm bu sonuçlar eşliğinde uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavi edilmesi ile birlikte hem epileptik nöbetlerin şiddetinin ve sıklığının azalmasına, EEG bulgularının düzelmesine hem de ilaçların sayısının ve dozunun azaltılmasına yol açtığı ve azaltılan ilaçların, uyku yapısının düzelmesine ve horlamanın azalmasına neden olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak epilepsi ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin kavranması, eşlik eden uyku ile ilgili sorunların ortaya konularak tedavi edilmesi; gündüzleri olan aşırı uyku halinde azalmasına ve epileptik nöbetlerin kontrolüne katkı sağlayacaktır. Epileptik nöbetlerin kontrolü ve ilaçların düzenlenmesi de; uyku kalitesinin artmasına, apne ve horlama yakınmalarında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Çalışmamız; literatürde yetişkinlerde primer horlama epilepsi birlikteliğinin değerlendirildiği ve ayrıca primer horlama-epilepsi ve ağır OUAS-epilepsi birlikteliğinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Daha önce yapılan çalışmalarda direkt olarak antiepileptik ilaçların uyku yapısına olan etkisi değerlendirilirken, bu çalışmada ise uyku ile ilişkili solunum fonksiyon bozukluğu düzeltilmesi sonrasında değişen antiepileptik ilaçların uyku ve horlamaya olan etkisine bakılmıştır. Böyle bir değerlendirme literatürde ilk kez yapılmıştır. Çalışmamızda, her iki grupta karşılaştırmalar sonrasında prediktif faktörler belirlenmiştir. Hangi durumda (özgeçmiş özellikleri, eşlik eden hastalıklar, nöbet tipleri, nöbet sıklığı ve EEG özellikleri açısından) hangi tip horlamanın aklımıza gelmesi vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Anni, R., Terzaghi, M., Arbasino, C., Sartori, I., Galimberti, C.A., Tartara, A. (2003) obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia*, 44 (6), 836-840.
2. Devinsky O, et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology*. 1994; 44(11): 2060–2064.
3. Emre, M. (Ed.). (). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevi. Epileptik Sendrom ve Hastalıklar Dr. Betül Baykan, Dr. Ayfen Z. Gökyiğit 2013; Sf: 1035-1110.
4. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Glauser TA. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 2013 Jan;28(1):77-82. doi: 10.1177/0883073812440326. Epub 2012 May 10. PMID: 22580903.
5. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(1):e3-e6. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01506.x.
6. Leba LK, Demir AB., Bora İ. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Epilepsy Patients with Polysomnographic Data. *Epilepsi*, 2020; 26(3), 193.

7. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2017; 21, 263–270. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1391-3>
8. Malow, B.A., Foldvary-Schaefer, N., Vaughn, B.V., Selwa, L.M., Chervin, R.D., Weatherwax, K.J. Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy: a randomized pilot trial. *Neurology*, 2008, 71(8):572-577.
9. Oliveira AJ, et al. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111 (Suppl 2): S141–S145.
10. Ozturk I, Aslan K, Bozdemir H, Foldvary-Schaefer N. Frequency of Restless Legs Syndrome in adults with epilepsy in Turkey. *Epilepsy Behav.* 2016;57(Pt A):192-5.
11. Pornsriniyom D, Kim H, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav.* 2014;37:270-5.
12. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology.* 2003;61(11):1562-9.
13. Silvia Miano, Carmen Bachiller, Manuel Gutiérrez, Antonio Salcedo, Maria Pia Villa, Rosa Peraita-Adrados, Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder in children: A possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms, *Seizure*, Volume 19, Issue 9, 2010, Pages 547-552, ISSN 1059-1311.
14. Staniszevska A, Mała A, Religioni U, Olejniczak D. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1797-803.
15. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 Apr;328(17):1230-1235

SB13

AĞIRLIKLI BATTANIYE KULLANIMININ ERKEN DÖNEMDE UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**Hikmet Abbaszade, Gülçin Benbir Şenel, Derya Karadeniz**

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

Giriş

Uyku kalitesinin insan sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri günümüzde çok daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Uyku ile ilişkili bozuklukların tanınması ve tedavisinin yanı sıra, uyku hijyeni ve çevresel koşulların düzenlenmesi ile ilgili çok sayıda yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. İnsomni alt tiplerinden psikofizyolojik insomnide daha belirgin olmak üzere, insomniye koşullanma, fatig, anksiyete ve depresyonun sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir. İnsomni tedavisinde bilişsel davranışçı terapi ve farmakolojik tedavilerin yanı sıra, farmakolojik olmayan yöntemler, günümüzde giderek daha fazla tercih edilir hale gelmiştir. Ağırlıklı battaniyelerin, derin bası uyarımı ile anksiyete hissini azalttığı ve böylelikle uyku kalitesini arttırdığına yönelik yeni bilgiler mevcuttur (1). Vücudun çok farklı bölgelerinde aynı anda tendon, kas ve eklemleri uyararak, akupunktur ve masaja benzer bir etki gösterdiği öne sürülmektedir.

Amaç

Çalışmamızda, ağırlıklı battaniye kullanımının psikofizyolojik insomni tanısı alan hastalarda kısa süreli kullanımı sonrasında, sübjektif ve objektif etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem

Çalışmamızda uyku laboratuvarına Ekim 2021 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasına (2) göre insomni tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir. İlk gece polisomnografi (PSG) tetkikinde altta yatabilecek uyku apnesi gibi ikincil nedenleri dışlanan ve primer psikofizyolojik insomni tanısı konulan hastalar ardışık ve prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, özel bir ağırlıklı battaniye üreticisi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (CTF Etik kurul onayı alınmış ve tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır). Tüm hastalara, hastaların kilosunun %10'una denk gelecek şekilde 6kg veya 8kg olan battaniyeler verilmiş ve evlerinde en az üç gün süre ile kullanmaları istenmiştir. Hastalar yaklaşık bir haftanın sonunda uyku laboratuvarında tekrar tüm gece PSG tetkiki ile incelenmiş ve ağırlıklı battaniye kullanımının sübjektif etkileri İnsomni Şiddet Skalası (3) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda toplam 19 hasta değerlendirildi; ancak burada 10 hastanın değerlendirme sonuçları verilmiştir. On hastanın yedisi kadın (%70) ve üçü erkekti (%30). Hastaların yaş ortalaması 50,3±6,8 yıl olarak hesaplandı. Sübjektif olarak değerlendirildiğinde beş hastada (%50) belirgin fayda olduğu izlendi. İnsomni şiddet skalasındaki farklılık ise, fayda gördüğünü ve görmediğini ifade eden iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.256). Sübjektif olarak uyku kalitesinde fayda görmediğini belirten hastalar sorgulandığında, ağırlıklı battaniyenin önemli dezavantajlarından bir olan vücut sıcaklığındaki artış ve buna bağlı terleme gibi istenmeyen etkilerinin olduğu bilgisi alındı.

İlk ve ikinci gece PSG parametreleri değerlendirildiğinde, uyku etkinliğinin (UE) %50 hastada arttığı izlendi; ortalama UE değerindeki değişim ise anlamlı değildi (p=0.714). Buna karşın, derin NREM (N3) uyku evre süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış (%7,1±6,0 karşın %9,1±7,4; p=0.040) izlendi. Ek olarak, periyodik ekstremite hareketleri indeksinin de ikinci gece PSG tetkikinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azaldığı görüldü (12,8±20,8/saat karşın 9,0±16,7/saat; p=0.001) görüldü.

Sonuç

Çalışmamızda, ağırlıklı battaniye kullanımının primer psikofizyolojik insomni tanısı alan hastalardaki kısa dönem etkileri araştırılmıştır. Her ne kadar sübjektif veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilemese de, PSG verilerinde derin NREM (N3) uyku evre süresinde anlamlı düzeyde artış izlenmiştir. Daha önce 120 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (1), dört hafta boyunca ağırlıklı battaniye kullananlarda insomni şiddetinin önemli ölçüde azaldığı, uykuyu daha iyi sürdürebildikleri, depresyon ve anksiyete şikayetlerinin de azaldığı bildirilmiştir. Çok yeni tarihli bir diğer çalışmada da (4) 26 genç ve sağlıklı yetişkinde ağırlıklı ve hafif battaniye kullanılarak uyku öncesi tükürük melatonin ve oksitosin hormon düzeyleri karşılaştırılmış, ağırlıklı battaniye kullanan bireylerde uyku öncesi tükürük melatonin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında, ağırlıklı battaniye kullanımının muhtemelen derin bası uyarımı ve melatonin arttırıcı etkileri ile anksiyeteyi azalttıkları ve derin uykuyu arttırdıkları söylenebilir. Özellikle farmakolojik tedaviyi istemeyen hastalar için ağırlıklı battaniyeler, önemli bir tedavi imkanı sunmaktadır.

Çalışmamızda, ek olarak, PSG kayıtlarında periyodik ekstremite hareketleri indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı oldukça belirgin bir azalma saptanmıştır. Periyodik ekstremite hareketlerinin de uykuyu sürdürme güçlüğüne neden oldukları göz önüne alındığında, bu mekanizma üzerinden de ağırlıklı battaniyelerin uyku üzerinde olumlu etkileri olduğu söylenebilir. Literatürde, ağırlık battaniye kullanımı ile periyodik ekstremite hareketleri arasındaki ilişkinin bildirildiği bir çalışma izlenmemiştir. Ancak bu önemli veri, ağırlıklı battaniyenin insomninin yanı sıra periyodik ekstremite hareket bozukluğu veya huzursuz bacaklar sendromunda da olası etkilerini göz önüne koymakta olup, bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ağırlıklı battaniyenin uyku bozuklukları alanında kullanım alanına sahip olacağı görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen verilerimizin daha yüksek hasta sayıları ile ve kontrol grubu karşılaştırmalı çalışmalar ile tekrarlanması, özellikle ağırlıklı battaniyeden fayda görecektir alt grupların belirlenmesi açısından faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Ekholm B, Spulber S, Adler M. A randomized controlled study of weighted chain blankets for insomnia in psychiatric disorders. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(9):1567-1577.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine.* 2001;2:297-307.
4. Meth EMS, Brandão LEM, van Egmond LT, Xue P, Grip A, Wu J, Adan A, Andersson F, Pacheco AP, Uvnäs-Moberg K, Cedernaes J, Benedict C. A weighted blanket increases pre-sleep salivary concentrations of melatonin in young, healthy adults. *J Sleep Res.* 2022;3:e13743.

SB20

SÜRÜCÜ BELGESİ İÇİN BAŞVURAN TIKAYICI UYKU APNE SENDROMU (TUAS) ŞÜPHELİ HASTALARDA TARAMA VE PSG SONUÇLARI; SEMPTOM SORGULAMASI YETERLİ Mİ?

Taylan Yavuz BULUT, Utku Oğan AKYILDIZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

AMAÇ

Bu çalışmada, tarafımıza sürücü belgesi için başvuran hastalarda yapılan muayenede hastanın beyan ettiği ile tarafımızca sorgulanan parametreler ve PSG sonrası elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GİRİŞ

TÜİK 2020 verilerinde; aynı yıl toplam 983 bin 808 trafik kazası gerçekleşmiş. Bunların 833 bin 533 adedi maddi hasarlı, 150 bin 275 adedi ise ölümlü yaralanmalı trafik kazasıdır. Trafik kazalarında 4 bin 866 kişi hayatını kaybederken, 226 bin 266 kişi yaralanmıştır. Araç kullanımında dikkat, konsantrasyon, hızlı karar verebilme, motor koordinasyon oldukça önemlidir ve uyku halinde tüm bu yetenekler zayıflar, hatta ortadan kalkar. Trafik kazalarına bakınca; özellikle el-göz koordinasyonu çalışmasında alkolü araba kullanma ile örneğin 23 saatlik uykusuzluk 0,1 promil alkol ile uyumlu tespit edilmiştir.

Tıkayıcı uyku apne sendromlu kişide bir gece uykusunu izleyen ertesi gün kişi yorgun, halsiz olabilir, baş ağrısı hissedebilir, gün içinde aşırı uykunun gelmesi ile uygunsuz ortamlarda kısa süreli de olsa uykuya dalebilir. TUAS'ın önemli sorunlarından biri de direksiyon başında uykuya dalma durumudur. 2021 İtalya'da yapılan uykusuzluğun sürücü performansına etkisi adlı çalışmada tüm kazaların %10-20'sinin nedeni uykululuk olarak tespit edilmiştir (1). TUAS'ın kaza riskini 2,5 kat artırdığı sonucuna varılmıştır.

Sürücü adaylarının ve sürücülerin sahip olması gereken sağlık şartlarıyla ilgili 2015-29755 sayılı kanun 7.maddede uyku bozukluğu açısından değerlendirme gerekmektedir. Öncelikle beyana dayalı anamnez alınır. Bu kanuna göre:

a) Ağır derecede apnesi olanlar (AHI>30/saat) veya orta derecede apne (15<AHI<30) ile gündüz uyuklama hali tespit edilenler tedavi görmeden sürücü belgesi alamazlar.

b) Uyku apnesinin kontrol altına alındığı veya tedavi edildiği; en az bir uyku sertifikalı doktor (göğüs hastalıkları, psikiyatri, nöroloji, KBB uzmanı) ve bir KBB uzmanı olan üçlü heyet tarafından tespit edilen kişilere sürücü belgesi verilebilir. Hastalığın şiddeti, tedaviden alınan cevap, hasta PAP tedavisi uyumu gibi faktörler dikkate alınarak; ikinci grup sürücü belgesi sınıflarından alıp alamayacağı ile ambulans, resmi veya ticari araç kullanıp kullanamayacağı raporda belirtilir.

c) Vücut kitle endeksi (VKE) 33 ve üzerinde olan kişilerden şikayetine bakılmaksızın tüm gece polisomnografi testi istenir.

ç) Tanıklı apnesi ve gündüz uyuklama hali olan kişilerden vücut kitle endeksine bakılmaksızın tüm gece polisomnografi testi istenir.

Biz de, uyku tıbbi merkezimize sürücü belgesi için başvuran, VKE \geq 33 olan hastaların yapılan muayenede, hastanın beyan ettiği ile tarafımızca sorgulanan parametreler ve PSG sonrası elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya uyku polikliniğimize sürücü belgesi amacıyla başvurmuş 53 hasta alındı. Sürücü adaylarının sağlık muayenesi ve şartlarında belirtildiği üzere BKİ 33 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. 18-76 yaş arası 11'i kadın, 42'si erkek hastaydı. Hastalara hastanemiz uyku tıbbi merkezinde spontan uykusunda polisomnografi

(PSG) uygulandı. Gece boyunca uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrodlar ile elektroensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), submental EMG, nasal ve oral airflow, anteriortibial EMG, pozisyon ve elektrokardiogram, toraks ve abdomen hareketleri kaydedildi. Oksijen saturasyonu için (SpO2) bir nabız oksimetresi kullanılarak izlendi. Uyku EEG kaydı 30 saniyelik epoklar ile skorlandı. Amerikan Uyku Akademisi (AASM v2.6) yönergesine göre manuel skorlandı. Nokturi değerlendirilmesi açısından sınır değer 2 ve üzeri olarak alındı. ESAP (EasySleepApneaPredictor) kaydedildi.

BULGULAR

Değerlendirilen 53 hastanın, uyku çekimi öncesi değerlendirilmesinde, iki hastada TUAS ilişkili yakınma (horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk) mevcuttu. Yakınması olan iki hastamız da TUAS tanısı aldı. Herhangi bir aktif yakınma beyanı olmayan hastaların 32(%62,7)'sinde TUAS tespit edildi. Beden kitle endeks değerleri ortalama 38 idi. Üç ana semptomdan horlama 34(%64,1) hastada, tanıklı apne 13(%24,5)'ünde ve 10(%18,9) hastada gün içi uykululuk mevcuttu. Terleme ise 20(%37,7) hastada mevcuttu. 35(%66) hasta ESAP pozitif olarak tespit edilmiş olup, 39(%73,6) hasta sabah dinlenmiş olarak uyanmaktadır. Nokturi açısından değerlendirilen hastaların 2 ve üzerinde olanlar 14(%26,4) olarak tespit edilmiştir. TUAS tespit edilen hastalarda nokturi ise 12(%35,3) olarak bulunmuştur. Apne-hipopne indeksi (AHI) ortalaması 23,4 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalar TUAS şiddetine göre sınıflandırıldığında 18(%33,4)'inde normal, 13(%24,5)'ünde hafif şiddette, 6(%15,1) 'sında orta şiddette ve 15(%24,6)'sında ağır şiddette apne saptanmıştır. TUAS tespit edilen hastaların sadece 2(%3,8)'sinde 3 major semptomumuz bir arada görülmüştür.

	TUAS (+)	Ağır	Orta	Hafif	TUAS (-)
Nokturi	12 (%85.7)	7 (%58.3)	2 (%16.7)	3 (%25)	2 (%14.3)
Terleme	14 (%71.4)	7 (%50)	2 (%33.3)	5 (%38.5)	6 (%28.6)
ESAP	27 (%79.4)	13 (%48.1)	5 (%18.5)	9 (%33.3)	8 (%20.6)
Horlama	21 (%61.8)	12 (%57.1)	4 (%19)	5 (%23.8)	13 (%38.2)
GIU	6 (%60)	4 (%66.6)	0	2 (%33.3)	4 (%40)
Tanıklı Apne	11 (%84.6)	6 (%54.5)	2 (%18.2)	3 (%27.3)	2 (%15.4)
EUS	3.3	2.7	3	4.1	2.9

Tablo.1: Semptom sorgulanmasında, semptomla eşlik eden TUAS olan ve olmayan hasta yüzdesi

TARTIŞMA

Uyku bozukluklarının birçok sonuçları var ve biliyoruz ki psikiyatrik, kognitif, yaşam kalitesi ve diğer birçok etkiye sahiptir. Uyku bozuklukları içinde en çok kaza sebebiyeti olabilecek durumlar içinde uyku apne sendromu, narkolepsi sayılabilir. Bu hastalıklarda gün içinde devam eden sürekli bir yorgunluk ve tekrarlayıcı uyku atakları vardır. Wisconsin Uyku kohortunda olduğu gibi AHI ≥ 5 /saat = TUAS olarak kabul edildiğinde prevalans: kadınlarda %9 ve erkeklerde % 24 bulunmuş. Artmış gün içi uykululukla birlikte TUAS prevalansı ise kadınlarda % 2-5, erkeklerde % 3-7'dir (2).

Yapılan bir çalışmada otoyol kazaları ve uyku bozukluklarına bakılmış. Yaklaşık 35000 sürücü değerlendirilmiş. %17 gibi bir oranda en az bir uyku bozukluğu olduğu görülmüş. %5 TUAS, %9 insomni ve %0,1 narkolepsi. Yine %9 gibi bir oranda son bir ay içinde en az bir kez uyku nedeni ile yolculuğa ara verdiğini söylemişler. Sürücülerin 1/3'ü kaza tehlikesi atlattı ve bunların %50 nedeni uyku ilişkili. Sürücülerin %7,2'si ise son 1 yıl içinde kaza yapmış. En riskli grup narkolepsi olarak çıkmış (3). ABD'de 2019'da yapılan çalışmada yine uykulu sürücüler; ölümlü kazaların %16,5'inin, hastane yatışlarının %13,1'inin nedeni olmuştur. Amerikan Otomobil Birliği Vakfının (kamera gözlemi) incelemesinde kazaların %9'u uykululuk nedeni tespit edilmiş (4).

Türkiye'den de birçok çalışma literatürde var. Halk otobüs ve minibüs şoförlerinin değerlendirildiği çalışmada, sürücülerin %15'i uykululuk nedeniyle en az bir kaza tehlikesi yaşamıştır (5). Türkiye'de 2015 yayınlı epidemiyolojik çalışmada Türk toplumunda uyku ilişkili solunum bozuklukları riski %13,7. Bu oran erkeklerde %11,1 ve kadınlarda %16,1'dir (6). Çalışmamızda ise TUAS sıklığı %62,7 olarak saptanmıştır. Gündüz aşırı uykululuk yakınması ise hasta beyanına göre, %18,9 iken, EUS ortalaması ise normal değerde uykululuk ile uyumlu olarak 3,3 bulunmuştur. Tüm hastalarda ise sadece iki sürücü adayını tüm TUAS semptomlarının varlığını bildirmiştir.

TUAS riskini nasıl öngöreceğimize dair, sürücüler için Avrupa obstrüktif uyku apne tarama anketi kullanılabilir. Yüksel Peker ve ark. Güvenirlilik ve geçerlilik için yaptığı çalışmada test-retest güvenilirliği kötü sonuçlanmıştır. Testte bakılan kriterler araba kullanırken uyuklama olup olmadığı, uyuklama haliyle son 3 yılda herhangi bir trafik kazasına karışıp karışmadığı, horlama ve tanıklı apne varlığı, sabah uyanınca zinde hissetme ve hipertansiyon tanısı olup olmadığıdır (7). Bizim çalışmamızda ise, semptom tariflemeye olasılığı düşük olarak izlenmiştir. Tüm 53 sürücü adayının 13'ü tanıklı apne tarif etmekle birlikte 34 hastada TUAS saptanmıştır. Ancak ESAP'a bakıldığında ise, 53 sürücü adayının 35'inde pozitif olmakla birlikte TUAS tanısı alan 34 hastanın 27'inde (79,4) pozitif olarak izlenmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda sürücü belgesi için başvuran hastalar değerlendirildiğinde, semptom sorgulamasının olası TUAS'ı tespit etmede başarısız olduğu görülmüştür. Bunun nedeni hastanın semptom saklaması olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, nokturi ve ESAP, uykuda baş ve /veya boyun terlemesinin, temel semptomlar dışında TUAS'ı ön görmede daha başarılı olduğu görülmüştür. Bu semptom ve bulgular, hasta tarafınca TUAS ile ilişkilendirilmediği için daha kolay cevaplanmaktadır.

Her ne kadar çalışmamızda hasta sayısı az olmak ile birlikte, sürücü belgesi için başvuran BKİ≥33 olan hastalarda TUAS ana semptomlarını sorgulamak dışında, ESAP'ın olası TUAS'ı ön görmede daha değerli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Scarpelli, Serena, et al. "Age-related effect of sleepiness on driving performance: a systematic-review." *Brain sciences* 11.8 (2021): 1090.
2. Punjabi NM. *Proc Am Thorac Soc* 2008, Young T, et al. *N Engl J Med* 1993., Kapur VK. *Respir Care* 2010
3. Philip, Pierre, et al. "Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers." *Sleepmedicine* 11.10 (2010): 973-979.
4. Bhat, Anand, et al. "Drowsy driving considerations in non-commercial drivers for the sleep physician." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 15.7 (2019): 1069-1071.
5. Özer, Cahit, Şeref Etcibaşı, and Levent Öztürk. "Day time sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers." *International journal of clinical and experimental medicine* 7.1 (2014): 268.
6. Demir, Ahmet U., et al. "Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study." *Sleep and Biological Rhythms* 13.4 (2015): 298-308.
7. Peker, Yüksel, et al. "Reliability of the Turkish version of the European Obstructive Sleep Apnea Screening (EUROSAS) questionnaire for drivers." *Sleep and Breathing* 25.2 (2021): 907-913.

SB21

GÜNDÜZ UYKULULUĞU OLAN SİROZ HASTALARINDA UYKU PARAMETRELERİNİN POLİSOMNOGRAFİ VE ÇOKLU UYKU LATANS TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**1Humay İsmayılzada, 1Gülin Sünter, 1Kadriye Ağan, 2Feyza Gündüz**¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik E.A.H., Nöroloji A.B.D²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji A.B.D**ÖZET**

Amaç: Bu çalışma ile gündüz uykululuk şikayeti olan siroz hastalarının uyku parametrelerini tetkik etmek, ölçekler ile duygudurum, bilişsel fonksiyon ve hayat kalitesini incelemek ve hepatik ensefalopati açısından korelasyonuna bakmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 2021 aralık- 2022 mart ayları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen 18-75 yaş arasında Epworth uykululuk ölçeğine (EUÖ) göre 9≥ üzeri saptanan 30 siroz hastası alınmıştır. Kontrol grubu olarak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarında tetkik edilmiş yaşa göre eşleştirilmiş 15 olgunun normal polisomnografi (PSG) verileri baz alınarak siroz hastaları ile karşılaştırma yapıldı. Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) olan siroz hastaları Child-Pugh skorlamasına göre A ve B olarak sınıflandırıldı ve bir gecelik PSG yatışını takip eden sabah çoklu uyku latans testi (ÇULT) ile tetkik edildi. Aynı zamanda her hastaya PHES test bataryası uygulanarak minimal hepatik ensefalopati (MHE) olup olmaması açısından 2 gruba ayrıldı. Her hastaya Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ), Beck depresyon ölçeği (BDÖ), SF-36 doldurulmuş A ve B grupları arasında ve MHE olan ve olmayan hastalarda ölçekler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 57,63±10,07 (min:36- maks:72) yıl olup hastaların 17'si (%56,7) erkekti. Hastalığın etiyojisi incelendiğinde, %70'i kriptojenik, %20'si HBV, %6,7'si HCV ve %3,3'ünün alkol zemininde geliştiği saptandı. EUÖ ortalama olarak 12,17±3,10 saptandı. PSG tetkiki ile siroz hastalarında N2 evresinde anlamlı olarak azalma (p=0,007), N3 evresinde ise anlamlı olarak artma izlendi (p=0,002). Toplam uyku süresi ve uyku verimliliği (SE%) siroz hastalarında sırası ile anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,015 ve p=0,030). Hastaların %97'de 2 ve üzeri napde uykuya geçtiği görülmekle beraber %48,3 hastanın ÇULT uyku latansı 8 ve altındaydı (p<0,007). SOREMs %17 hastada görüldü. Bununla birlikte siroz evreleri ve MHE olan ve olmayan hastalarda ÇULT uyku latansı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ÇULT ile gündüz uykululuğu objektif olarak gösterilmekle birlikte siroz evreleri ve MHE hastalarında fark saptanmamıştır. GAU'nun MHE hastaları için prediktör olabileceği ve GAU'nun aşikar hepatik ensefalopati gelişmeden daha erken ortaya çıkan şikayet olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan siroz hastalarının uyku etkinliğinin azalması ve uyku süresinin kısalması bu hasta grubunda uyku kalitesinde azalmaya ve hayat kalitesini düşürmeye yol açtığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Çoklu Uyku Latans Testi, Polisomnografi, Siroz, Minimal Hepatik Ensefalopati, Uyku Latansı

Giriş

Uyku tıbbının yaklaşık 50 senelik geçmişi olup PSG'nin kullanımı ile uyku mimarisi, uyku evreleri ve uyku bozuklukları ayrıntılı öğrenilmiştir [1]. Uyku bozuklukları birçok hastalığın nedeni veya sonucu ola biliyor. Bu hastalıklardan biri de siroz hastalığı olup özellikle hepatik ensefalopati tanısı alan hastalarda daha çok görülmektedir [2]. Siroz hastalığı karaciğer hücrelerinde çeşitli etiyojilere bağlı olarak ortaya çıkan hasarlanma sonucu karaciğer hücrelerinin fonksiyon kaybıdır. Bu fonksiyon kaybına sekonder olarak birçok sistem üzerine direkt veya indirekt etkiler ortaya çıkmaktadır [3]. Özellikle santral sinir sistemi de etkilenince uyku bozuklukları görülmektedir. Yapılan çalışmalarda siroz hastalarında uyku ilişkili solunum bozuklukları, insomni, huzursuz bacak

sendromu, aşırı gündüz uykululuğu gibi çeşitli uyku bozuklukları tanımlanmıştır [4]. Polisomnografi (PSG) ve aktigrafi testi bu uyku bozukluklarının tanımlanmasında yol gösterici olup gizli veya aşikar hepatik ensefalopati açısından birkaç çalışmada araştırılmıştır [5],[6]. Bu araştırmaların çoğu kısıtlı sayıda hasta ve kontrol grupları üzerinde yapılmakla birlikte elde edilen veriler siroz hastalarının uyku bozukluklarının patofizyolojisinin anlaşılmasında birçok hipotezi ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, sirozda görülen uyku bozuklukları multifaktöryel, altta yatan mekanizmaları karmaşık ve tam olarak anlaşılmamıştır. Uyku bozukluklarının meydana gelmesi aynı zamanda siroz etiyojisine ve tedavisine göre de farklılık göstermektedir. Bu çalışmadaki amacımız güncel tetkik metotlarını uygulayarak gündüz uykululuğu olan siroz hastalarının bilişsel fonksiyonlarını, duygudurumlarını incelemek, gündüz uykululuklarını hastalık şiddetine göre ölçekler, PSG ve daha önceki çalışmalarda kullanılmamış olan Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) gibi elektrofizyolojik testlerle değerlendirmek, var olan diğer anormallikleri saptamak ve 1. ve 3. aylarda ölçekler ile minimal hepatik ensefalopati gelişmesi açısından incelemektir.

Hasta seçimi ve metotlar

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Hasta grubuna Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dal'ında tanı almış ve bu bilim dalının polikliniğine Aralık 2021- Mart 2022 tarihleri arasında başvurmuş olan, çalışmaya dahil olmayı kabul eden gündüz uykululuğu olan ve güncel kılavuzlara göre [7] klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile siroz tanısı almış hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınmama kriterleri: 1. Hepatik ensefalopati öyküsü veya aşikar hepatik ensefalopatisinin olması, 2. Hepatosellüler karsinomunun olması, 3. Kreatinin düzeyinin 2 ve üzeri olması 4. Son 6 ayda alkol kullanmış olmak, 5.Son 6 ayda GİS kanama öyküsü olması, 6.Psikoaktif ilaç kullanıyor olmak, 7.Bilinen metabolik veya organik nedenli nörolojik hastalığı olmaması olarak belirlendi.

PSG ve MSLT

Hastaların uyku bozukluklarının subjektif testlerden ziyade objektif testlerle daha ayrıntılı incelenmesi için polisomnografi ve çoklu uyku latans testi yapıldı. Bu incelemeler Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku laboratuvarında Natus Embla n7000 model PSG cihazı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmalar tüm hastalara uygulandı. 6 kanal EEG (C4-M1, O2-M1, F4-M1, C3-M2, O1-M2, F3-M2), 2 kanal EOG, çene, sağ ve sol tibialis anterior EMG vücut pozisyonu, oronazal termal sensör, nazal basınç sensörü takılmış ve torakal ve abdominal solunum hareketleri, elektokardiyografi (EKG), solunum sesleri kaydı, oksijen saturasyonu ve senkron video kaydı alınmıştır. Parametreler, Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) 2018 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Her bir tetkik AASM-ICSD (American Academy of Sleep Medicine-International Classification of Sleep Disorders) Uluslararası Uyku Hastalıkları Sınıflaması-2014 Tanı Kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaya spontan uyku altında yukarıdaki parametreler kaydedilerek senkron video kaydıyla birlikte polisomnografik tetkik yapılmıştır. Hastanın tetkik süresince toplam uyku süresi, uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi, uyku etkinliği, uyku başlangıç latansı hesaplanmıştır. Toplam uyku süresince uyku evrelerinin dağılımına bakılmış N1, N2, N3, REM oranları ayrılıkta kaydedilmiştir. REM latansı ek olarak hesaplanmıştır. Solunum sesi kayıtlarında horlama, solunum kayıtlarında obstrüktif, santral ve mikst tipte apne ve hipopneler kaydedilmiştir. Solunum olaylarının uyku evrelerine göre dağılımı değerlendirildiğinde REM/NREM AHİ oranları hesaplanmıştır. Hastada uyanıklıkta ortalama O2 saturasyonu, tüm gece boyunca uykuda ortalama ve en düşük oran bakılmıştır. Yüzeysel çene EMG kayıtlarında REM uyku evresinde tonik ve fazik aktivite kaydedilmiştir. Yüzeysel bacak EMG kayıtlarında patolojik düzeyde periyodik bacak hareketi varlığı açısından bakılmıştır. EKG kayıtları yapılmıştır. Ertesi gün yapılan ÇULT uygulamasında, hastanın beş testin kaçında uykuya geçtiği ve ortalama uyku latansının değeri hesaplanmış, REM ile başlayan uyku epizodunun (SOREMs) mevcut olup olmadığına bakılmıştır.

Ölçekler

1.PHES Test Bataryası

Bu test grubu PHES test bataryasını oluşturan dijital sembol test (DST), sayı birleştirme testi-A (SBT-A), sayı birleştirme testi-B (SBT-B), seri noktalama testi (SNT) ve çizgi çizme testinden (ÇÇT) ve hatasından (ÇÇT-hata) oluşmaktadır. Testin uygulama süresi ortalama 30-50 dakika arasında zaman almaktadır. Çizgi çizme testi, yapıma süresi ve hataya göre ayrı ayrı değerlendirildi. Türk toplumunda validasyonu yapılmış olan teste dayanarak toplam puanı -4'ün altında olan hastalar anormal kabul edildi ve MHE olarak değerlendirildi [8].

2.Beck Depresyon Evanteri

Hastalara duygu durum incelemesi amacı ile kullanılmıştır. Bu evanter, 21 maddeden oluşan ve her maddede 0'dan 3'e kadar puanlama seçeneği olan testtir [9]. Hastalardan tüm şıkları okuyarak son 1 hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerine dair en uygun şıkla işaretlemeleri istenir. Hastanın işaretlediği şıkların numaralarının toplamı toplam skoru belirler. 0 ile 63 puan arasında değişiklik gösterirken, 9 üzeri puan depresyona işaret eder.

3. Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ)

Subjektif olarak uyku kalitesini değerlendirmek için en sık kullanılan ölçektir. Bu ölçek önceki ayda uyku kalitesi ve uyku düzenini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Hastanın kendi değerlendirdiği 7 bileşene ayrılmış 19 sorudan ibarettir. Ağargün ve arkadaşları tarafından da Türk toplumunda iyi bir geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Anket, 19'u kişisel olarak yanıtlanan, 5'i ise eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan toplam 24 sorudan oluşur. Son 5 soru ölçek puanlamasında kullanılmayıp sadece klinik olarak bilgi edinme amaçlıdır. PUKİ, subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozuklukları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Ölçekteki her bir alt bölüm 0-3 arasında değerlendirilir. Toplam puan 0 ile 21 arasında değişir. Toplam puan 5 ve altında ise iyi uyku kalitesi, 5'den büyük ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir. PUKİ çalışmaya alınan tüm hastalara uygulandı.

4. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ)

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) gündüz uykululuğunu saptamada kullanılan ve 8 maddeden oluşan ölçektir [11]. Farklı senaryolarda hastanın uykuya dalma ihtimalinin 0-3 puan arasında skorlandığı ankettir (0 = hiçbir zaman uyuklamam, 1 = bazen uykularım, 2 = genellikle uykularım, 3 = mutlaka uykularım). Puanlama hasta tarafından yapılır. Puanlama 0 ile 24 arasındadır. On puanın üzerindeki değerler artmış düzeyde gündüz uykululuğuna, 18'in üzerindeki değerler şiddetli uykululuğa işaret eder. Bu 8 gündüz aktivite durumlarına oturup okumak, televizyon izlemek, toplum içinde aktif olmadan oturmak (tiyatro, toplantı ve.s), 1 saatlik araba yolculuğunda olmak, şartlar uygun olduğunda öğleden sonra uzanmak, sohbet esnası, alkol alınmayan yemek sonrası sessiz oturmak ve arabanın birkaç dakikalığına trafikte durması dahildir. Bu ölçekte toplam puanı 9 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

5. Kısa Form-36 (SF-36)

Kısa Form-36 (SF-36) bir kendini değerlendirme ölçeğidir ve fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel nedenlere bağlı), mental sağlık, vitalite (enerji), ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması gibi 8 bileşen altında sağlığın boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Beş dakika kadar kısa sürede doldurulma ile birlikte hayat kalitesini değerlendirmede kullanılan en yaygın jenerik ölçeklerden biridir. Tek bir toplam puan vermemekle birlikte kullanılan her bir alt ölçek için ayrı puanlama yapılır. Puanlar 100 en iyi 0 en kötü olmakla 0-100 arasındadır [12].

Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların albumin, total bilirubin, sodyum, INR, kreatinin, platelet ve amonyak değerleri MÜTF Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Roche Cobas-8000 cihazında çalışılmıştır. Hastaların venöz amonyak değerleri bakılmış, kan alım öncesi sigara içilmemesine dikkat edilmiştir. Aynı zamanda amonyak için kan alım sırasında turnike kullanılmamış ve kan örneği 5 dakika içinde buzda laboratuvara ulaştırılmış ve hemen çalışılmıştır.

İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel yöntem ile sürekli bir değişkenden elde edilen puanların normalliğini test etmek amacıyla Shapiro-Wilk testinden yararlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma vb.) yanı sıra, nicel verilerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile; ikiden fazla grup karşılaştırmalarda ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi testi kullanıldı. Gruplar arasındaki nitel karşılaştırmalarda Ki-Kare (Pearson Chi-Square, Continuity Correction, Fisher's Exact Test) testleri kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki düzeyine Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Çalışmada iki grup tekrarlı ölçümlerde farklılığın test edilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Ayrıca nitel tekrarlı ölçümlerde farklılığın test edilmesinde McNemar testinden yararlandı. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık ise $p < 0,05$ altında değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik verileri

Çalışmamıza 2021 aralık- 2022 mart ayları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takip edilen 18-75 yaş arasında Epworth uykululuk ölçeğine (EUÖ) göre $9 \geq$ üzeri saptanan Child-Pugh skoruna göre 2 ayrı grupta yer alan 30 siroz hastası alınmıştır. Kontrol grubu olarak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarında tetkik edilmiş yaşa göre eşleştirilmiş 15 olgunun normal polisomnografi (PSG) verileri baz alınarak siroz hastaları ile karşılaştırma yapıldı. Hastaların yaş ortalaması $57,63 \pm 10,07$ (Min:36- Maks:72) yıl olup hastaların 17'si (%56,7) erkekti. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) ortalama $29,51 \pm 4,54$ olarak hesaplandı. Hastaların %46,7'sinde (n=14) tanı konmuş ek bir hastalık ve sigara kullanımı vardı. Ek hastalık olarak en sık; diabetes mellitus (DM) 13 hastada (%43,3) ve hipertansiyon (HT) 10 hastada (%33,3) belirlendi. Hastalığın etiyojisi incelendiğinde, %70'i kriptojenik, %20'si HBV, %6,7'si HCV ve %3,3'ünün alkol zemininde geliştiği saptandı. Siroz A evresine kıyasla B evresinde total bilirubin ($p=0,001$), INR ($p=0,022$) ve amonyak ($p=0,044$) düzeylerinin daha yüksek olduğu ve albümin düzeyinin A evresine göre B evresinde daha düşük olduğu ($p < 0,001$) saptandı. Ayrıca asit varlığı görülen 11 hastanın hepsinin B siroz evresinde olduğu görüldü ($p < 0,001$). Hastalık şiddeti ile laboratuvar bulguları korele idi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri.

	Bütün (n=30)	A (n=15)	B (n=15)	P değeri
Özellikler	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş, Ort.±SS	57,63±10,07	56,47±10,76	58,80±9,55	0,618
Cinsiyet				0,461
Kadın	13(43,3)	5(33,3)	8(53,3)	
Erkek	17(56,7)	10(66,7)	7(46,7)	
BKİ, Ort.±SS	29,51±4,54	28,43±4,19	30,58±4,77	0,309
Ek hastalık				1

Var	14(46,7)	7(46,7)	7(46,7)	
Yok	16(53,3)	8(53,3)	8(53,3)	
DM				0,999
Var	13(43,3)	6(40,0)	7(46,7)	
Yok	17(56,7)	9(60,0)	8(53,3)	
HT				1
Var	10(33,3)	5(33,3)	5(33,3)	
Yok	20(66,7)	10(66,7)	10(66,7)	
KVH				0,483
Var	2(6,7)	0(0,0)	2(13,3)	
Yok	28(93,3)	15(100,0)	13(86,7)	
Siroz etiyojisi				0,553
Kriptojenik	21(70,0)	9(60,0)	12(80,0)	
HBV	6(20,0)	4(26,7)	2(13,3)	
HCV	2(6,7)	1(6,7)	1(6,7)	
Alkol	1(3,3)	1(6,7)	0(0,0)	
Sigara kullanımı				0,714
Evet	14(46,7)	6(40,0)	8(53,3)	
Hayır	16(53,3)	9(60,0)	7(46,7)	
Sodyum (Na)	139,83±2,55	139,80±2,83	139,87±2,33	0,816
Albümin	38,67±6,39	43,13±4,60	34,20±4,54	<0,001*
Total bilirubin	1,65±1,00	1,04±0,51	2,25±1,01	0,001*
INR	1,50±0,39	1,33±0,23	1,67±0,46	0,022*
Kreatinin	0,73±0,17	0,73±0,14	0,72±0,21	0,967
PLT	117,37±65,80	131,20±56,95	103,53±72,90	0,130
Amonyak	64,71±52,06	43,24±26,46	86,18±62,66	0,044*
Asit varlığı, n (%)	11(36,7)	0(0,0)	11(73,3)	<0,001*

P <0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, DM: Diabetes Mellitus, KVH: Kardiyovasküler Hastalık, HT: Hipertansiyon

Hastaların PSG yatışlarında hepatik ensefalopati ile uyumlu EEG bulguları izlenmedi. Aynı zamanda aşikar hepatik ensefalopatisi olmayan 30 hastanın da PHES değerlerine bakıldı ve türk toplumunda validasyonuna göre -4 altındaki değer alan hastalar gizli hepatik ensefalopati açısından anlamlı kabul edildi. Sonuç olarak hastalar MHE açısından 2 gruba bölündü. Hastalara 3. ayda PHES testleri tekrarlandı. Siroz A evresindeki hastaların 1. ve 3. ay MHE puan ortalamaları sırasıyla -3,13±3,40 ve -2,80±3,88 olduğu; siroz B evresindeki hastaların 1. ve 3. ay MHE puan ortalamaları sırasıyla -7,47±5,42 ve -7,27±5,99 olduğu saptandı. Hem 1. ay hem de 3. ay ölçümlerinde siroz A evresine kıyasla B evresinde MHE düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (1. ay, $p=0,017$; 3. ay, $p=0,032$).

Tablo 2. Hepatik Ensefalopati Açısından Değerlendirme.

MHE	PHES Ölçüm Zamanı			
		1. Ay	3. Ay	1. Ay vs 3. Ay
A(n=15)		-3,13±3,40	-2,80±3,88	0,297
B(n=15)		-7,47±5,42	-7,27±5,99	0,258
Bütün(n=30)		-5,30±4,96	-5,03±5,46	0,120
p		0,017*	0,032*	

* $p<0,05$ Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, MHE: Minimal Hepatik Ensefalopati

Çalışmada hem 1. ay hem de 3. ayda EUÖ $13 \geq$ saptandı. Evre ayrımı olmaksızın siroz hastalarının 1. ayda yapılan ölçümlerinde MHE saptanan hastaların MHE saptanmayan hastalara göre EUÖ puan ortalamalarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (1.ay, $p=0,039$). Aynı zamanda 3. ay ölçümleri de anlamlılığa yakın değer içermekteydi (3. ay, $p=0,091$). Bu sonuçlar GAU ile hepatik ensefalopati arasında önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir. MHE saptanan hastaların PUKİ puanı ortalama $8 \geq$ saptanmakla beraber 1. ve 3. ayda yapılan ölçümlerde MHE varlığına göre hastaların PUKİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Evre ayrımı olmaksızın siroz hastalarının 3. ayda yapılan ölçümlerinde MHE saptanan hastaların MHE saptanmayan hastalara göre amonyak düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (3.ay, $p=0,020$). Benzer olarak siroz A evresindeki hastaların 3.ay ölçümlerinde MHE saptanan hastaların amonyak düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ortaya çıktı ($p=0,002$). Birinci ve 3. ayda yapılan ölçümlerde MHE varlığına göre hastaların ÇULT uyku latansında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). ÇULT Uyku latansının MHE' den bağımsız olarak $8dk \leq$ olduğu dikkat çekmekteydi.

Tablo 3. Uyku kalitesi ve uykululuk değerlendirilmesi

Ölçüm	Bütün (n=30)		A (n=15)		B (n=15)			
PUKİ	1.Ay-MHE	n	Ort.±SS	n	Ort.±SS	n	Ort.±SS	
	Pozitif	17	8,71±3,67	6	8,50±3,39	11	8,82±3,97	
	Negatif	13	7,62±3,57	9	7,22±4,06	4	8,50±2,38	
	p		0,401		0,515		0,844	
	3.Ay-MHE							
	Pozitif	14	8,86±3,98	5	8,80±3,90	9	8,89±4,26	
	Negatif	16	7,69±3,28	10	7,20±3,74	6	8,50±2,43	
	p		0,404		0,499		0,953	
	EUÖ	1.Ay-MHE						
		Pozitif	17	13,06±3,34	6	11,83±2,14	11	13,73±3,77
Negatif		13	11,00±2,38	9	11,00±2,65	4	11,00±2,00	
p			0,039*		0,275		0,110	
3.Ay-MHE								
Pozitif		14	13,07±3,43	5	12,20±2,17	9	13,56±4,00	
Negatif		16	11,38±2,63	10	10,90±2,51	6	12,17±2,86	
p			0,091		0,207		0,434	
Uyku latansı		1.Ay-MHE						
		Pozitif	17	8,32±2,47	6	8,58±2,29	11	8,18±2,66
	Negatif	13	6,99±4,41	9	6,53±4,57	4	8,03±4,48	
	p		0,544		0,077		0,896	
	3.Ay-MHE							
	Pozitif	14	7,85±2,51	5	6,86±1,76	9	8,41±2,78	
	Negatif	16	7,65±4,18	10	7,60±4,65	6	7,73±3,67	
	p		0,632		0,903		0,637	
	Amonyak	1.Ay-MHE						
		Pozitif	17	80,77±62,21	6	57,20±34,28	11	93,62±71,34
Negatif		13	43,72±23,41	9	33,93±15,70	4	65,73±24,52	
p			0,174		0,157		1,000	
3.Ay-MHE								
Pozitif		14	91,82±62,86	5	72,44±25,59	9	102,59±75,68	
Negatif		16	40,99±23,01	10	28,64±9,33	6	61,57±24,87	
p			0,020*		0,002*		0,637	

Hastaların Elektrofizyolojik Değerleri

Siroz hastalarının uyku evreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde NREM Evre2 uyku süresi ortalaması, kontrol grubuna göre düşükken ($p=0,007$), NREM Evre3 ortalaması ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ($p=0,002$). Toplam uyku süresi ve uyku verimliliği (SE%) siroz hastalarında sırası ile anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,015$ ve $p=0,030$). AHİ ve PLM indeksi skor ortalamaları siroz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (**AHİ $p<0,001$ ve PLM $p=0,043$**). Kontrol grubuna kıyasla, siroz hastalarının minO2 ve gece boyunca ölçülen SpO2 düzeyi düşükken (minO2 $p=0,010$ ve SpO2 $p=0,024$); Siroz ve kontrol grubu arasında N1 uyku evresi, REM uyku evresi, uyku başlangıç latansı, REM latansı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

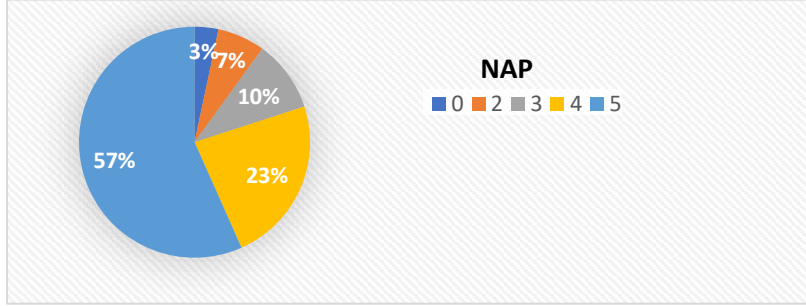
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun PSG değerlendirmesi ve farkların Benferroni testi ile gösterilmesi

	Siroz (n=30)	Kontrol (n=15)		Siroz-A ¹ (n=15)	Siroz-B ² (n=15)		
Değişkenler	Ort.±SS	Ort.±SS	P	Ort.±SS	Ort.±SS	p	Fark
N1- Uyku Evresi%	14,79±8,55	14,97±7,18	0,736	13,75±10,44	15,83±6,33	0,281	
N2- Uyku Evresi%	42,41±9,13	50,63±8,95	0,007*	44,43±9,76	40,39±8,28	0,008*	$f=3>2$
N3-Uyku Evresi%	29,88±10,00	19,47±8,50	0,002*	27,37±11,44	32,40±7,91	0,003*	$f=3<1,2$
REM%	13,32±6,96	14,78±5,57	0,393	14,42±7,51	12,22±6,43	0,388	
TST/dk	324,09±81,62	376,90±40,79	0,015*	333,16±92,97	315,01±70,56	0,029*	$f=3>2$
WASO/dk	99,46±68,56	65,23±31,46	0,174	82,31±75,45	116,60±58,43	0,057	
SO/dk	28,86±22,99	20,79±24,00	0,104	25,35±19,72	32,38±26,06	0,226	
SE%	71,63±16,75	82,49±8,25	0,030*	75,19±18,00	68,08±15,17	0,023*	$f=3>2$
REM Lat.	161,97±84,35	148,09±114,11	0,165	140,04±71,30	182,43±92,63	0,205	
AHİ	14,88±12,95	2,75±3,09	<0,001*	15,25±12,32	14,51±13,97	<0,001*	$f=3<1,2$
Min O2	85,37±7,10	90,20±3,32	0,010*	85,53±7,53	85,20±6,90	0,035*	$f=3>1,2$
Gece SpO2	93,93±2,01	95,21±1,32	0,024*	94,28±1,98	93,59±2,04	0,049*	$f=3>2$
PLM indeksi	10,66±16,55	2,17±4,12	0,043*	8,12±14,11	13,19±18,83	0,127	

*: $p<0,05$; Z=Mann-Whitney U testi, TST: Toplam Uku Süresi, SE: Uyku etkinliği, WASO: Wake Time After Sleep Onset, SO: Sleep Onset, REM Lat: REM latansı, AHİ: Apne Hipopne İndeksi, Ort.:Ortalama, SS: Standart Sapma

Ertesi gün yapılan ÇULT test sonuçlarına bakıldığında; tüm hastaların %96'sında uykuya geçişin saptandığı nap sayısı 2 ve üzerindedir. Bir hastada (%3) uykuya geçiş yapılan nap saptanmazken, 2 hastanın (%7) 2, 3 hastanın (%10) 3, 7 hastanın (%23) 4, 17 hastanın (%57) ise 5 napde uykuya geçtiği tespit edildi (Şekil 1).

Şekil 1. Nap sayısına göre uykuya geçiş dağılımı.



Şekil 1. ÇULT' da nap sayına göre oranlar.

ÇULT tetkikinde ortalama uyku latansı değerlendirildiğinde 29 hastanın (1 hasta ÇULT tetkikinde uyumamıştır) 14'ünün (%48,3) ÇULT uyku latansı 8 dakikadan kısa, 15'inin (%51,7) uyku latansı 8 dakikadan uzun saptanmıştır. Yapılan analizlerde hastaların uykuya geçme sayısının, uyku latansı 8dk \leq olanlarda daha yüksek olduğu görüldü ($4,79 \pm 0,58$ vs $3,93 \pm 1,03$, $p=0,007$). Uyku latansı ile KC siroz etiolojisi, siroz evresi, 1.ay ve 2. ay MHE varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Nap Sayısına Göre ÇULT uyku latansı ile ilişkili faktörler.

	Nap Sayısına Göre Uyku Latansı		P değeri
	Pozitif (≤ 8) (n=14)	Negatif (>8) (n=15)	
Ölçümler	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	
Nap sayısı	$4,79 \pm 0,58$	$3,93 \pm 1,03$	0,007*
KC Siroz etiyojisi	n (%)	n (%)	
Kriptojenik	10(47,6)	11(52,4)	0,261
HBV	4(66,7)	2(33,3)	
HCV	0(0,0)	2(100,0)	
Alkol	0(0,0)	0(0,0)	
Siroz Evresi			
A	8(57,1)	6(42,9)	0,581
B	6(40,0)	9(60,0)	
1.Ay-MHE			
Pozitif	6(35,3)	11(64,7)	0,139
Negatif	8(66,7)	4(33,3)	
3.Ay-MHE			
Pozitif	6(42,9)	8(57,1)	0,847
Negatif	8(53,3)	7(46,7)	

*: $p<0,05$, a(Z)= Mann-Whitney U testi, χ^2 =Ki-Kare Testi (b=Pearson Chi-Square c=Continuity Correction, d= Fisher's Exact Testi), Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma.

Siroz hastalarında uyku latansı ortalama $8,01 \pm 3,17$ saptanmış olup hastalık şiddeti ile korele olmadığı görüldü. Lakin hastaların nap sayısının ortalama $4,20 \pm 1,22$ olması GAU açısından anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 6. ÇULT sonuçları.

Ölçümler	Bütün (n=30)	A (n=15)	B (n=15)	Anlamlılık	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Z	P
ÇULT					
NAP sayısı	4,20±1,22	3,93±1,58	4,47±0,64	-0,393	0,694
Nap sayısına göre uyku latansı(n=29) *	8,01±3,17	7,88±3,41	8,14±3,06	-0,415	0,678

*: p<0,05, Z= Mann-Whitney U testi, Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma

*A grubundan 1 hasta latans hesaplamasına alınmamıştır.

SOREMs %17 (n=5) hastada görülmekle beraber bu hastaların ikisinde AHİ değeri normal saptandı (AHİ<5). Bir hasta hipersomni, 1 hasta narkolepsi olarak değerlendirildi (Tablo 12).

Tablo 7. SOREMs saptanan hastaların özellikleri.

Hasta	SOREMs	AHİ	ÇULT Latansı
N (1)	3	2.7	4.8
N (2)	2	23.7	3.8
N (3)	2	2.1	5.8
N (4)	1	25.4	5.4
N (5)	1	45.9	9

N=hasta

Tartışma

Bu çalışmadaki amacımız güncel tetkik metotlarını uygulayarak gündüz uykululuğu olan siroz hastalarının bilişsel fonksiyonlarını, duygudurumlarını değerlendirmek, gündüz uykululuklarını hastalık şiddetine göre ölçekler, polisomnografi ve daha önceki çalışmalarda kullanılmamış olan ÇULT gibi elektrofizyolojik testlerle tetkik etmek, var olan diğer anormallikleri saptamak ve 1. ve 3. aylarda ölçeklerin ve polisomnografik ve ÇULT verilerinin hepatik ensefalopati açısından korelasyonunu incelemektir. Çalışmada öncelikle 4 önemli sonuç elde edilmiştir. Birincisi GAU şikayeti olan hastalar üzerinde yapılan ÇULT çalışmasında Child-Pugh evrelemesine göre A ve B grubunda karşılaştırmalı fark bulunmasa da tüm hastaların %96'sında 5 nap'in en az ikisinde ve %57'inde 5 nap'in beşinde de uykuya geçtiği görüldü. Bu bulgu, EUÖ'ye göre GAU'su olan hastaların elektrofizyolojik tetkik eşliğinde objektif olarak bir yansıması olarak değerlendirildi. İkincisi çalışmamız gündüz uykululuğunun objektif olarak kanıtlandığı ilk çalışma olup ÇULT uyku latansı siroz grubunda ortalama olarak sınırdan saptanmıştır ve siroz evresi ile ilişkisi görülmemiştir ancak, anlamlı olarak da 8 dakika altında uyku latansı 14 hastada (%48,3) saptanmıştır. GAU'nun siroz hastalarında görülmesi melatoninin diurnal ritminde düzensizliklerden ziyade HE'nin varlığı ile ilişkili olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır [13], [14]. Gerçekten de araştırmalar HE şiddeti ile GAU arasında korelasyon saptamakla beraber [15],[16] 8 aylık izlemi ve GAU şikayeti olmayan 58 siroz hastasından oluşan çalışmada HE ilişkili hastane yatışları açısından negatif prediktif değer taşıdığı bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda ise GAU'nu sübjektif olarak değerlendiren EUÖ ile MHE olmayan hastalarda ılımlı derecede saptanırken MHE'si olan hastalarda orta dereceli artmış gündüz uykululuğu tespit edildi. EUÖ ile MHE arasında diğer çalışmalara benzer şekilde korelasyon elde edildi ek olarak özellikle 1. ayda korelasyon dikkat çekiciydi. GAU ile HE arasında güçlü korelasyon başka birkaç çalışmada da gösterilmiştir [18],[17],[16] Çalışmamızda SOREMs 5 hastada (%17) görüldü. SOREMs saptanan hastaların 1'inde ağır, 2'sinde orta derecede OUAS saptandı. İki hastada OUAS saptanmadı. OUAS saptanmayan 1 hasta hipersomni, 1 hasta narkolepsi lehine değerlendirildi. Literatürde narkolepsi ile siroz birlikteliğine dair bildiri görülmemiştir lakin narkolepside kullanılan modafinilin özellikle primer biliyer sirozda görülen hipersomniye etkinliğine dair iki çalışma mevcuttur [19],[20]. Çalışmaya alınan hastaların

%66'sı uzun süreli tedaviye tolerans gösterememekle birlikte, kalan hastaların %86'sı GAU'ya normal ve etkili bir yanıt vermiştir [20]. Üçüncüsü 1. ve 3. ayda MHE açısından ÇULT tetkikindeki ortalama uyku latansında ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak ÇULT tetkikindeki ortalama uyku latansı siroz hastalarında düşük saptansa da hepatik ensefalopati gelişim süreci ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Ancak bu durum hastaların ikinci kontrol zamanlarının kısa bir aralıkta olmuş olması ile de ilişkili olabilir. Dördüncüsü, siroz hastalarında PSG ile bağlı çalışmalar kısıtlı olsa da var olan çalışmalara benzer şekilde azalmış uyku etkinliği, uyku süresi, artmış PLM indeksi saptandı [5],[21],[22]. Uyku mimarisine bakıldığında NREM evresinde diğer çalışmalardan farklı olarak azalmış N2 ve artmış N3 değerleri saptandı. Bu sonuç Bajaj ve ark. çalışması ile zıtlık teşkil etmektedir [23]. Ancak bahsi geçen çalışmada çok kısıtlı sayıda siroz hastasının N3 süreleri bakılmış olması çalışmanın kısıtlılığı olmakla beraber yapılan diğer polisomnografik çalışmalar ile zıtlık teşkil etmekteydi. Aynı zamanda diğer çalışmalardan farklı olarak siroz evresi arasında da karşılaştırma yapıldı. Hem siroz şiddeti hem de MHE açısından REM oranında ve REM latansında anlamlı farklılık saptanmadı. N2 ve N3 evresindeki değişiklikler siroz derecesi ile ilişkili bulundu. Total uyku süresi siroz hastalarında kontrol grubuna göre azalmış bulunmakla beraber siroz evresi arttıkça daha da azalmaktadır. Aynı zamanda uyku etkinliğinde de siroz derecesi arttıkça azalma görülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer olarak, WASO süresi diğer çalışmalarda [5],[21],[22] da anlamlı uzun saptanmış olup bizim çalışmamızda ek olarak siroz evresi ilerledikçe daha da uzadığı saptanmıştır. Bunun nedenlerinin özellikle siroz hastalarında evre ilerledikçe uykuyu bozan faktörlerden tabloya asit eklenmesi, sirozda görülen kas kramplarında artış ve gece noktürisinin sebep olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan patofizyolojik mekanizmaların da etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Artmış IL-6 düzeyi, kandaki glukoz fluktuasyonları ve düşük grelin düzeyleri bu hasta grubunda uyku etkinliğini, süresini ve sık uyanmaları tetikleyen patofizyolojik mekanizmaların başında gelmektedir [23],[24],[25]. WASO ile uyku günlüğü ilişkisinde özellikle B grubu hastalarının %33'de 2 haftalık uyku günlüğünde düzensiz uyku ritmi veya gecikmiş uyku fazı gözlemlendi. Ek olarak Sirozun A evresine kıyasla B evresinde sabah kalkma süresinin daha uzun olduğu saptandı. Hastalık şiddeti arttıkça sirkadiyen uyku ritminde gecikmede korelasyon melatonin metabolizmasında bozukluğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde Cordoba ve ark. [18] kompanze sirozlu hastaların uyku ritminde kayma; daha geç saatlerde yatma ve daha geç saatlerde uyanma ile karakteristik uyku paterni sergilediklerini öne sürdüler. Gecikmiş uyku fazının altta yatan nedenlerinden özellikle melatonin metabolizması suçlanmaktadır. Melatonin karaciğerde metabolize edilmektedir. Aynı zamanda kanda diüurnal bir ritmi mevcuttur. Çalışmalar siroz hastalarında gecikmiş uyku latansı durumunda melatonin düzeyinin yüksek olduğunu [26], gece klirensinin düşük [27], ve salınım patenindeki gecikmeler [27],[28] olduğunu kanıtlamıştır. Siroz grubunda saptanan yüksek PLM indeksinin özellikle sık uyanma, GAU, uykuya dalmada zorluk gibi uyku şikayetlerine bağlı olduğu düşünüldü ve PSG' de artmış WASO görülmesi bunu tasdiklemektedir [29]. Siroz grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanan değerlerden bir diğeri AHİ idi. AHİ değerinin kontrol grubuna göre siroz grubunda 15'in üstünde saptanmış olup yüksek olmasının siroz grubunda kriptojenik etiyojisi olan hastaların alınması ile ilişkilendirilmiştir. Kriptojenik etiyojili hastaların yıllar içinde büyük ölçüde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına dönüştüğü gösterilmiştir [30]. Çalışmamızda bu hastaların kronik hastalık, BKİ ve yüksek AHİ değerlerinden dolayı NAYKH olduğu düşünülmektedir. Çalışmaya katılan %70 hastada kriptojenik etiyojisi mevcut olup bu hastaların tamamında BKİ 25 ve üzeri (ortalama 30,04±5,02) saptanmıştır. Aynı zamanda kriptojenik etiyojisi olan hastaların %84,6'da DM mevcuttu. NAYKH ile bağlı yapılmış global bir çalışmada DM, hipertansiyon, obezite ve hiperlipideminin metabolik komorbiditenin esas tablosunu oluşturduğu gösterilmiştir [31]. Aynı komorbid durumlar OUAS'da da görüldüğünden dolayı yoldan kriptojenik etiyojisi olan hastaların AHİ değerinin yüksek saptandığı düşünülmektedir. Elgammal ve ark.'nın post-viral siroz hastalarında yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre yüksek AHİ değeri saptamıştır. Bir diğer çalışmada AHİ değerleri asit volümü arasında ilişki saptanmıştır [32]. Asitin diyaframı yükseltmesi ile düşük rezidüel volüme ve dolayısıyla üst solunum yollarının obstrüksiyonuna sebep olduğu ve asitin boşaltılması ile OUAS' da gerileme olduğu görülmüştür [33]. GAU siroz hastalarının önemli ve sık karşılaşılan şikayetlerinden olup EUÖ ile skorlanmaktadır. Mostacci ve ark. 178 siroz hastasına EUÖ ve TNUA uygulamış ve hastaların %26'sının gece uyku bozukluğundan şikayetçi olmakla beraber ek olarak, %18'i aşırı gündüz uykululuğundan şikayet ettiği ve %50'den fazlasının düzenli olarak uyukladığı saptanmıştır [34]. Çalışmamızda EUÖ üzerinden 9≥ hastalar alındı. Bunun nedeni aşikar ensefalopatisi olmayan ancak uykuluğu olan hastaları değerlendirmek ve MHE ile korelasyona bakmaktır. EUÖ ile değerlendirilen hastaların tümünde ortalama 12≥ değer elde edildi. EUÖ ile MHN arasında diğer çalışmalara benzer şekilde korelasyon elde edildi ek olarak özellikle 1. ayda korelasyon dikkat çekiciydi. GAU ile HE arasında güçlü korelasyon başka birkaç çalışmada

da gösterilmiş [18],[17],[16]. Montagnese ve ark [16] HE'de görülen GAU ile nörokognitif etkilenme arasında önemli bağlantı olduğunu ortaya koydu. Plotogea ve ark. tarafından 56 siroz hasta üzerinde yaptığı çalışmada PUKİ ve EUÖ ölçeklerinde yüksek puanlar saptanmakla beraber hastalık şiddeti ile skorlamalar arasında korelasyon bulundu. GAU ile hepatik ensefalopatide görülen nörokognitif etkilenme arasında ilişki de dikkat çekiciydi [35]. PUKİ uyku kalitesini gösteren ölçek olup siroz hastalarında özellikle anlamlı derecede bozulma göstermektedir. Ghabril ve ark. siroz tanılı 193 hastanın uyku kalitesini PUKİ ve aktigrafı ile değerlendirdiler. Sonuçlar, bozulmuş uykunun düşük yaşam kalitesi açısından bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiştir [36]. Çalışmamızda da hastaların uyku kalitesi düştükçe emosyonel rol gücü, vitalite ve ağrı ilişkili yaşam kalitelerinin düştüğü saptandı. Montagnese ve ark. yaptığı çalışmada çalışmaya katılan ve PUKİ puanı yüksek olan %70 siroz hastasını "kötü uykucu" olarak nitelendirmiş ve uyku bozuklukları ile hepatik ensefalopati arasında ilişki saptamamıştır [16]. Çalışmamızda da hastaların tümüne bakıldığında %76'sında PUKİ ortalaması 8> sonuçlandı. Bu hastaların uyku etkinliği düşük, gece sık uyanma ve aşırı gündüz uykululuğu mevcuttur.

Çalışmamızda hastaların bilişsel fonksiyonlarını Türk toplumunda yeni validasyonu yapılmış 5 bileşenden oluşan PHES testi yapılmıştır [8]. PHES testi ile hastaların %56'sının minimal hepatik ensefalopati tablosunda oldukları saptandı ancak, PHES skorlarının 1. ve 3. ay karşılaştırılması arasında bu oranda artış izlenmedi. Bu durum zaman kısıtlaması nedeniyle erken zamanda karşılaştırma yapılması ile bağlantılıdır. Bu açıdan hastaların 6. 9. ve 12. aylarda tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır. Aynı zamanda hastalarda aşikar hepatic ensefalopati gelişimi ile bağlı bulgular görülmedi. Diğer yandan MHE ile venöz amonyak ilişkisine bakıldığında 3. ayda MHE saptanan hastaların ortalama amonyak değerleri yüksek (91.8>) sonuçlanmıştır. Literatürde yüksek amonyak değerlerinin santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin düzeylerini azalttığı ve dolayısıyla dikkatte ve uyanıklıkta azalmaya yol açtığı bildirilmiştir [37]. Sonuç olarak çalışmamızda GAU olan ve EUÖ siroz hastaları gizli hepatik ensefalopati açısından anlamlı bulunmakla beraber, hastalık şiddeti ile korele olmadığı görüldü. Tüm hastaların gündüz uykuluğu olması, objektif testlerin kullanılması çalışmanın güçlü yönleridir. Sadece gündüz uykululuk şikayeti olup EUÖ yüksek saptanan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, prospektif olması, GAU'un objektif testlerin kullanılarak değerlendirilmesi ve objektif elektrofizyolojik tetkikler ile de doğrulanan GAU'nun birçok diğer parametreler ile ilişkisinin irdelenmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Aynı zamanda GIS kanama, aktif alkol kullanımı, haptosellüler karsinom gelişmesi, psikoaktif ilaç kullanımı gibi ensefalopati tablosu yaratacık durumlar yanlış sonuçlara yol açabileceğinden çalışmamıza bu durumları olan hastalar alınmamıştır. Siroz şiddetinin artmasıyla kognisyonda belirgin azalma, ölçeklerin sorgulanması gücü ve yüksek mortalite ve pandemi şartlarında hastaların yatışının mortaliteye etkisi ola bileceğini düşünülerek çalışmaya C evre hastaları alınmamıştır. Çalışmanın kesitsel çalışma olması, sınırlı sayıda hastada bakılması, kısa zaman diliminde hepatik ensefalopati gelişimi açısından karşılaştırılması, hastaların ölçekleri öznel olarak değerlendirmesine dayanması çalışmanın kısıtlı yanlarındandır.

Kaynaklar

- [1] D. B. Kirsch, "There and Back Again," *Chest*, vol. 139, no. 4, pp. 939–946, Apr. 2011, doi: 10.1378/chest.10-1235.
- [2] S. de Cruz, J. Espiritu, M. Zeidler, and T. Wang, "Sleep Disorders in Chronic Liver Disease," *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 33, no. 01, pp. 26–35, Feb. 2012, doi: 10.1055/s-0032-1301732.
- [3] D. Schuppan and N. H. Afdhal, "Liver cirrhosis," *The Lancet*, vol. 371, no. 9615, pp. 838–851, Mar. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
- [4] O.-M. Plotogea, M. Ilie, S. Bungau, A. L. Chiotoroiu, A. M. A. Stanescu, and C. C. Diaconu, "Comprehensive Overview of Sleep Disorders in Patients with Chronic Liver Disease," *Brain Sci*, vol. 11, no. 2, p. 142, Jan. 2021, doi: 10.3390/brainsci11020142.
- [5] V. V. Teodoro, "Polysomnographic sleep aspects in liver cirrhosis: A case control study," *World J Gastroenterol*, vol. 19, no. 22, p. 3433, 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i22.3433.

- [6] I. Hourmand-Ollivier, "Actigraphy: A new diagnostic tool for hepatic encephalopathy," *World J Gastroenterol*, vol. 12, no. 14, p. 2243, 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i14.2243.
- [7] H. Yoshiji *et al.*, "Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020," *J Gastroenterol*, vol. 56, no. 7, pp. 593–619, Jul. 2021, doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
- [8] B. Özbaş *et al.*, "Determination of Turkish norms of psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy and proposal of a high sensitive screening test battery," *Hepatol Int*, vol. 15, no. 6, pp. 1442–1455, Dec. 2021, doi: 10.1007/s12072-021-10207-5.
- [9] M. Ulusoy, N. H. Sahin, and H. Erkmén, "Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties.," *J Cogn Psychother*, vol. 12, no. 2, p. 163, 1998.
- [10] M. Y. Agargun, H. Kara, and O. Anlar., "The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index.," *Turk Psikiyatri Dergisi*, vol. 7, no. 2, pp. 107–115, 1996.
- [11] B. Izci, S. Ardic, H. Firat, A. Sahin, M. Altinors, and I. Karacan, "Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale," *Sleep and Breathing*, vol. 12, no. 2, pp. 161–168, May 2008, doi: 10.1007/s11325-007-0145-7.
- [12] Y. Demiral *et al.*, "Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population," *BMC Public Health*, vol. 6, no. 1, p. 247, Dec. 2006, doi: 10.1186/1471-2458-6-247.
- [13] S. Montagnese, B. Middleton, D. J. Skene, and M. Y. Morgan, "Sleep-wake patterns in patients with cirrhosis: All you need to know on a single sheet," *J Hepatol*, vol. 51, no. 4, pp. 690–695, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.006.
- [14] Y. Tahara and S. Shibata, "Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 13, no. 4, pp. 217–226, Apr. 2016, doi: 10.1038/nrgastro.2016.8.
- [15] J. Samanta *et al.*, "Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis," *Metab Brain Dis*, vol. 28, no. 2, pp. 249–259, Jun. 2013, doi: 10.1007/s11011-013-9393-3.
- [16] S. Montagnese, B. Middleton, D. J. Skene, and M. Y. Morgan, "Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis," *Liver International*, vol. 29, no. 9, pp. 1372–1382, Oct. 2009, doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02089.x.
- [17] M. de Rui *et al.*, "Excessive daytime sleepiness and hepatic encephalopathy: it is worth asking," *Metab Brain Dis*, vol. 28, no. 2, pp. 245–248, Jun. 2013, doi: 10.1007/s11011-012-9360-4.
- [18] J. Córdoba, J. Cabrera, L. Lataif, P. Penev, P. Zee, and A. T. Blei, "High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis," *Hepatology*, vol. 27, no. 2, pp. 339–345, Feb. 1998, doi: 10.1002/hep.510270204.
- [19] T. Hardy, C. MacDonald, D. E. J. Jones, and J. L. Newton, "A follow-up study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis," *Liver International*, vol. 30, no. 10, pp. 1551–1552, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02288.x.
- [20] D. E. J. JONES and J. L. NEWTON, "An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 25, no. 4, pp. 471–476, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03223.x.
- [21] J. Singh, B. C. Sharma, V. Puri, S. Sachdeva, and S. Srivastava, "Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy," *Metab Brain Dis*, vol. 32, no. 2, pp. 595–605, Apr. 2017, doi: 10.1007/s11011-016-9944-5.
- [22] M. Bruyneel *et al.*, "Improvement of sleep architecture parameters in cirrhotic patients with recurrent hepatic encephalopathy with the use of rifaximin," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 29, no. 3, pp. 302–308, Mar. 2017, doi: 10.1097/MEG.0000000000000786.
- [23] J. S. Bajaj, K. Saeian, C. M. Schubert, R. Franco, J. Franco, and D. M. Heuman, "Disruption of sleep architecture in minimal hepatic encephalopathy and ghrelin secretion," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 34, no. 1, pp. 103–105, Jul. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04681.x.
- [24] T.-C. Chou, W.-M. Liang, C.-B. Wang, T.-N. Wu, and L.-W. Hang, "Obstructive sleep apnea is associated with liver disease: a population-based cohort study," *Sleep Med*, vol. 16, no. 8, pp. 955–960, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.sleep.2015.02.542.
- [25] M. Haraguchi *et al.*, "Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis," *Hepatol Int*, vol. 11, no. 1, pp. 125–131, Jan. 2017, doi: 10.1007/s12072-016-9762-1.

- [26] S. Montagnese *et al.*, "Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis," *Hepatology*, vol. 59, no. 2, pp. 705–712, Feb. 2014, doi: 10.1002/hep.26555.
- [27] S. Montagnese, B. Middleton, A. R. Mani, D. J. Skene, and M. Y. Morgan, "On the Origin and the Consequences of Circadian Abnormalities in Patients With Cirrhosis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 8, pp. 1773–1781, Aug. 2010, doi: 10.1038/ajg.2010.86.
- [28] P. E. Steindl, "Disruption of the Diurnal Rhythm of Plasma Melatonin in Cirrhosis," *Ann Intern Med*, vol. 123, no. 4, p. 274, Aug. 1995, doi: 10.7326/0003-4819-123-4-199508150-00005.
- [29] A. Nicolas, P. Lespérance, and J. Montplaisir, "Is Excessive Daytime Sleepiness with Periodic Leg Movements during Sleep a Specific Diagnostic Category?," *Eur Neurol*, vol. 40, no. 1, pp. 22–26, 1998, doi: 10.1159/000007951.
- [30] A. Maheshwari and P. J. Thuluvath, "Cryptogenic Cirrhosis and NAFLD: Are They Related?," *Am J Gastroenterol*, vol. 101, no. 3, pp. 664–668, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00478.x.
- [31] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes," *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 73–84, Jul. 2016, doi: 10.1002/hep.28431.
- [32] T. Ogata, M. Nomura, Y. Nakaya, and S. Ito, "Evaluation of episodes of sleep apnea in patients with liver cirrhosis," *The Journal of Medical Investigation*, vol. 53, no. 1–2, pp. 159–166, 2006, doi: 10.2152/jmi.53.159.
- [33] J. Crespo, J. Cifrián, J. A. Pinto, A. Jiménez-Gómez, and F. Pons-Romero, "Sleep Apnea Obstructive Syndrome: A New Complication Previously Undescribed in Cirrhotic Patients With Ascites," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 12, pp. 2815–2816, Dec. 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08754.x.
- [34] B. Mostacci *et al.*, "Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study," *Neurological Sciences*, vol. 29, no. 4, pp. 237–240, Sep. 2008, doi: 10.1007/s10072-008-0973-7.
- [35] O.-M. Plotogea *et al.*, "Assessment of Sleep among Patients with Chronic Liver Disease: Association with Quality of Life," *J Pers Med*, vol. 11, no. 12, p. 1387, Dec. 2021, doi: 10.3390/jpm11121387.
- [36] M. Ghabril *et al.*, "Most Individuals With Advanced Cirrhosis Have Sleep Disturbances, Which Are Associated With Poor Quality of Life," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 8, pp. 1271-1278.e6, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2017.01.027.
- [37] V. Lozeva-Thomas, "Serotonin Brain Circuits with a Focus on Hepatic Encephalopathy," *Metab Brain Dis*, vol. 19, no. 3/4, pp. 413–420, Dec. 2004, doi: 10.1023/B:MEBR.0000043985.25055.b3.

SB24

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE OUAS HASTALARINDA PAP KULLANIMI VE COVID İLİŞKİLİ ENĐİŐE DEĞERLENDİRMESİ

¹Beyza Arslan, ¹Humay İsmayilzade, ²Baran Balcan, ¹Kadriye Ağan, ¹Gölin Sünter¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul²Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Tüm dünyada olduğu gibi ölkemizde de 2020 yılı mart ayında başlayan Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi OUAS (Obstrüktif uyku apne sendromu) hastalarını da etkilemektedir. OUAS' nun en etkili tedavisi pozitif havayolu basıncı (PAP) cihazı kullanımınıdır. Bu çalışmada pandemi döneminde OUAS hastalarının endişe durumları, COVID-19 geçirme oranları ve cihaz kullanım durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hastanesi Uyku laboratuvarında titrasyonu yapılmış 523 hasta dahil edilmiştir. Hastalara telefonla ulaşılarak pandemi döneminde cihaz kullanımını sorgulayan 7 sorudan oluşan anket uygulandı (Ek-1). Sorular, hastaların COVID-19 geçirme durumları ve semptom sorgulamalarını, süreçteki endişe miktarları ve OUAS' in endişe durumuna etkisini, pandemi sürecince PAP cihazı kullanımlarında değişiklik olup olmadığını araştırmaya yönelik olarak düzenlenmiştir. OUAS tanısı olan ve onam alınan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi Anova programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların 141'i (%27) kadın, 382'si (%73) erkekti. Yaş ortalaması 53,3 yıl (23-90) olarak saptanmıştır. Tüm hastaların 216'sının (%41) cihazı düzenli kullandığı ve 307'sinin (%59) kullanmadığı veya düzensiz kullandığı görölmüştür. Cihaz kullanan hastaların 49'unun (%23) COVID-19 geçirdiği ve bu grupta en sık saptanan semptomun miyalji %76 (n=37) olduğu gözlenmiştir. Hastaların %71'inde (n=35) halsizlik, %51'inde (n=25) baş ağrısı, %47'sinde ateş (n=23), %43'ünde koku (n=21) ve %41'inde tat kaybı (n=20), %39'unda öksürük (n=19) saptanmıştır. En az semptom olarak %8 oranında boğaz ağrısı (n=4) görölmüştür. Cihaz kullanmayan 307 hastanın 91'inin (%29) COVID-19 geçirdiği görölmüştür. Bu hastalarda da semptom sıklığı benzer oranlarda saptanmış olup, aralarında anlamlı fark gözlenmemiştir. COVID-19 geçiren PAP cihazı kullanan ve kullanmayan hastalar arasında hastaneye yatış oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.252). PAP cihazı kullanan hastaların %31'inin (n=67), kullanmayanların %30'unun (n=95) sigara kullanmakta olduğu gözlenmiştir. Cihaz kullanan hastaların %37'sinde (n=79) diyabetes mellitus, %44'ünde (n=96) hipertansiyon, %8'inde (n=18) kardiyovasküler hastalıklar saptanmıştır. PAP kullanan ve COVID-19 geçiren hastaların %45'inin (n=22) hastalık sırasında cihaz kullanımını bırakmış olduğu gözlenmiştir. COVID-19 geçiren 140 hastadan %19'unun (n=27) hastalık sırasında cihaz kullanımına devam ettiği saptanmıştır. COVID-19 geçirip PAP kullanan ve kullanmayan hastalarda, OUAS'dan dolayı enfeksiyonu kötü geçirme düşüncesi ve endişe durumunda anlamlı farklılık görölmemiştir (p=0.100).

Tartışma: Pandemi döneminde özellikle tam karantina dönemlerinde, hastaların acil durumlar dışında hastanelere erişimi dünya genelinde ciddi şekilde kısıtlanmıştır. Karantina önlemlerinin uygulanması sırasında tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de birçok uyku laboratuvarı ve uyku poliklinikleri kapatılmıştır. OUAS varlığının COVID-19 hastalığına yatkınlığı arttırdığı, COVID-19'a yakalanan OUAS'lı hastalarda daha ciddi solunum sorunlarının görülebileceği, mortaliteyi arttırabileceği ve bu hastaların tedavisinin kendine özgü sorunları olduğuna dair görüşler mevcuttur (1,2,3). Yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren COVID-19 vakaları arasında %8-28 oranında OUAS saptandığı bildirilmiştir (4). OSAS tedavisinde altın standart olarak kabul edilen PAP cihazlarının yönetiminin, pandemi koşullarında etkilenip etkilenmediğini bilmek önemli bir konudur. Çalışmamızda, düzenli PAP kullanımı olan COVID-19 enfeksiyonu geçiren OUAS hastalarının %45'inin hastalık sırasında cihaz kullanımını bırakmış

olduğu, geçirdikleri COVID-19 hastalığı sırasında PAP kullanımlarında artış olmadığı gözlemlenmiştir. COVID-19 pandemisinin PAP cihazı kullanımı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı 112 OUAS hastası ile yapılan bir anket çalışmasında, hastaların %21'inin cihazlarını eskisinden daha fazla kullandığı, %11'inin cihazlarını kullanmayı bıraktığı bildirilmiş olup PAP cihazını daha uzun süre kullanmanın klinik olarak daha güvenli olduğuna dair görüş belirtilmiştir (5). Hastalarımızda, COVID enfeksiyonu döneminde cihaz kullanımını azaltmalarındaki önemli nedenin bulaş riskinin artacağını düşünmeleri olduğu gözlemlenmiştir. Cihazın oluşturduğu rahatsızlık, yan etkiler ve pandemi döneminde bunları çözümedeki zorluklar da diğer sebeplerdi. COVID-19 pandemisinde PAP cihazı kullanıcılarının davranışlarındaki değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada, COVID-19 ile enfekte hastaların PAP cihazlarının kullanımında, çevreye yayılan viral yükün artması ve aynı ortamdaki diğer kişilere bulaşma riskinin daha yüksek olma ihtimali görüşünün etkili olduğu bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda COVID-19 geçiren grupta, cihaz kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında, cihaz kullanımının hastalığa yakalanma oranı, hastalığın semptomatolojisi veya hastaneye yatış oranları açısından fark yaratmadığı saptanmıştır. COVID-19 geçirip PAP kullanan ve kullanmayan hastalarda, OUAS'dan dolayı enfeksiyonu kötü geçirme düşüncesi ve endişe durumunda anlamlı farklılık görülmemiş olup pandemi döneminde, PAP cihaz kullanımının anksiyete seviyesini etkilemediği saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, COVID-19 pandemisi döneminde, OUAS hastaları risk grubunda olsalar da, endişe durumlarının yüksek olmadığı ve pandemi döneminden bağımsız olarak hastaların büyük oranda cihaz kullanımı açısından tedaviye uyumsuz olduğu saptanmıştır. COVID-19 salgınının varlığının ve enfeksiyonu geçirmiş olmanın PAP cihazı kullanıcı davranışları üzerindeki etkisini araştırdığımız çalışmamız, telemonitörizasyon yöntemiyle nesnel bir değerlendirme sağlamış olup cihaz kullanımı ile ilgili düşük oranların, olası sağlık krizleri açısından, sağlık yönetim planları ve hasta eğitimlerini koordine etmenin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Andersen ML, Gozal D, Ishikura IA, Pires GN, Tufik S. Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *J Clin Sleep Med* 2020;16:1425-6.
2. Calixto M, Elena C, Mauricio C, Phillip A D, Yanilın M, Yazmina M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as an Important Risk Factor in Severe Covid-19 Disease. *J Clin Anesth Pain Manag* 2020;4:150-5.
3. Rivera-Castanillo L. Obstructive sleep apnea (OSA) should be considered a comorbidity as a risk factor for COVID-19 fatality: A review. Part II. *Rev Mex Neurocienc* 2021;22:159-72.
4. Cappuccio FP, Miller MA. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2021;55. doi: 10.1016/j.smr.2020.101382
5. Ahmed I, Akhtar J, Figuera-Losada M, Haines C, Martin C, Monderer R, Petrisko M, Thorpy J, Thorpy M. Management of sleep apnea in New York City during the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* 2020;74:86-90.
6. Amroussia I, Bailly S, Peipin JL, Borel JC, Rolland C, Sapeine M, Sauvaget O, Tamisier R. Continuous positive airway pressure-treated patients' behaviours during the COVID-19 crisis. *ERJ Open Res*. 2020;6. doi: 10.1183/23120541.00508-2020

Ek-1

1. COVID-19 hastalığı geçirdiniz mi?				Evet/Hayır
2. Semptomlarınızın başlangıç tarihi ile test yapılma tarihi nedir?				
3. Aşağıdaki semptomlardan hangilerini yaşadınız?	Baş ağrısı	Öksürük	Balgam	
	Halsizlik	Koku kaybı	Tat kaybı	
	Boğaz ağrısı	Kas ağrısı	Ateş	
4. COVID-19 hastalığı nedeniyle hastanede yatmanız gerekti mi?				Evet/Hayır
5. Aşağıdaki kronik rahatsızlıklardan hangisine sahipsiniz?	Kardiovaskuler hastalık	Obezite		
	Hipertansiyon	Aritmi		
	Böbrek Yetmezliği	Diyabet		
	Karaciğer yetmezliği	Astım		
	İmmünyetmezlik	KOAH		
	Konjenital kalp hastalığı			
6. Sigara kullanıyor musunuz?				Evet/Hayır
7. Alkol kullanıyor musunuz?				Evet/Hayır
8. PAP cihazı kullanıyor musunuz?				Evet/Hayır
9. PAP cihazı kullanımınızı COVID nedeniyle durdurdunuz mu?				Evet/Hayır
10. COVID pandemisi ile birlikte PAP cihazınızı daha mı çok kullanıyorsunuz?				Evet/Hayır
11. OSAS'ınız olduğu için COVID'den daha mı çok endişelisiniz?				Evet/Hayır
12. COVID'e yakalanmanızdaki esas riskin OSAS mı olduğunu düşünüyorsunuz?				Evet/Hayır
13. OSAS'ınız olduğu için COVID olursanız hastalığı daha kötü geçireceğinizi düşünüyor musunuz?				Evet/Hayır
14. COVID olduğunuzda PAP cihazı kullanma ihtiyacı hissettiniz mi?				Evet/Hayır

SB12**Orta ve Ağır Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği, Apne Süresi ve Hipokseminin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi****¹Maide Gözde İNAM, ¹Ahmet Uğur DEMİR**¹Hacettepe Üniversitesi Hacettepe Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara**GİRİŞ**

Obstrüktif uyku apnesi uykuda tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ile giden ve sıklıkla arteriyel oksijenin azalmasına yol açan, popülasyonda prevalansı (erişkin toplumda %2-%4) yüksek olan bir uyku bozukluğudur.(Sequeira,2019:214-221) Obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, metabolik sendrom gelişimi ve mortalite için risk faktörüdür.(Ge,2013:8,7 e69432) Obstrüktif uyku apnesi hastalarında tekrarlayan apne ve hipopne otonom sinir sistemini etkileyerek kardiyovasküler sonuçlara yol açar.(Salsone,2018:13,3 e0193879)

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, apne süresince arteriyel kan basıncı ve serebral kan akış hızı değişir.(Ucak,2021:e13274) Değişken kan basınç hızı, kalp hızı ve apne sürelerinin uzunluğu kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır.(Qin,2021:12 642333) Ayrıca yapılan çalışmalarda düşük kalp hızı değişkenliğinin, genel popülasyonda ani ölüm riski sınıflandırmaları için kullanabileceği gösterilmiştir.(Dursunoğlu,2011:402-86-8, Lombardi,2019:102563)

Aynı zamanda uykuda süresince gelişen hipoksi sempatik sistem aktivitesini artırarak ve endotel disfonksiyonu ile birlikte kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır.(Dursunoğlu,2011:402-8) Bununla birlikte, obstrüktif uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışmaların çoğu, öncelikle apne-hipopne indeksine (AHI) odaklanmıştır.(Zinchuk,2018:472-480) Ancak yapılan son çalışmalar, AHI'nın kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan fizyolojik süreçleri tek başına tam olarak açıklayamayacağını düşündürmektedir.(Zinchuk,2018:472-480) Aynı zamanda tedavi edilen obstrüktif uyku apnesi, sempatik aktivitenin azalması yoluyla obstrüktif uyku apnesi hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir.(Dissanayake,2022:zsac210)

Bu çalışmanın amacı orta ve ağır obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, uykuda maksimum ve minimum nabız değerlerinin, apne-hipopne olaylarının uzunluğunun ve desatürasyonun kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda orta ve ağır obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, uykuda maksimum ve minimum nabız değerleri, apne-hipopne olaylarının uzunluğunun ve uykuda desatürasyonun kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla yürütülmüştür. Çalışmaya 2017-2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda orta ve ağır obstrüktif uyku apnesi tanısı almış olan 158 hasta retrospektif olarak taranarak dahil edilmiştir.

Tüm olgulara obstrüktif uyku apnesi tanısı Hacettepe Üniversitesi hastanesinde yapılan, standart polisomnografi (PSG) ile konulmuştur. Olguların AHI değerleri, toplam apne ve hipopne sayısının uyku süresine bölünmesi ile elde edilmiştir. Hastaların demografik verileri, yaş, cinsiyet, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kayıt edilmiştir. PSG verilerinden toplam uyku süresi, uyku etkinliği, apne sayısı, ortalama apne süresi (saniye), toplam apne süresi, hipopne sayısı, ortalama hipopne süresi, toplam hipopne süresi, AHI, ortalama Spo₂, REM (Rapid Eye Movement) süresi, REM yüzdesi, nabız sayısı, REM ortalama saturasyonu, Non-REM (NREM) ortalama saturasyonu, REM evresinde saturasyonun %90'ın altında kalma yüzdesi, REM evresinde saturasyonun %90'ın altında kalma yüzdesi verileri kaydedilmiştir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı varlığı, hipertansiyon varlığı, diyabetes mellitus (DM) varlığı, ritim bozukluğu varlığı verileri kaydedilmiştir.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 01.11.2022 tarihli 2022/18-21 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için hasta onamı gerektirmemektedir.

Çalışmadaki tüm hastalar için dışlama kriterleri, PSG ile ölçülen AHI değerinin 15 ve altında olması, yaşı 60'ın üzerinde olması, komorbidite varlığı verilerine ulaşılamaması ve 240 dakikanın altında total uyku süresi olan PSG testi varlığından oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda 70 yaşın üzerindeki bireylerde obstrüktif uyku apnesi artmış mortalite ile ilişkili bulunmadığından, 60 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (Punjabi,2009:e1000132)

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizleri IBM SPSS Statistics v23.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veri analizinde %95 güven aralığı kullanılmıştır. Normallik dağılımları Saphiro-Wilk Normallik testi kullanılarak belirlenmiş; normal dağılım gösteren veriler için parametrik, normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik testler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için, modelde belirlenen parametreler için genelleştirilmiş lineer model kullanılmıştır. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Obstrüktif uyku apnesi tanısı konulan, toplam 158 olgunun 120'i (%75,9) erkek ve 38'u (%24,1) kadındır. Olguların yaş ortalamaları erkek olgular için $46,0 \pm 9,6$ (18-60); kadın olgular için $49,0 \pm 8,4$ (27-60) yaş olarak bulunmuştur. 77 (%48,7) olgunun orta şiddette obstrüktif uyku apnesi, 81 olgunun (%51,2) ağır şiddette obstrüktif uyku apnesi hastası olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 158 hasta vardır. (Tablo-1)

Eksiksiz verileri olan 158 hastanın sırasıyla 70 (%44,3), 22 (%13,9), 11 (%6,9) ve 47 (%29,1) hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, aritmi ve DM hastalıkları bulunmaktadır. 66 (%41,3) hastanın belirtilen bu hastalıklardan hiçbir hastalığı bulunmamaktadır.

Elde edilen verilerle PSG değişkenlerinin normalleştirilmiş skorları hesaplandıktan sonra sistemik hastalıklar ile bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bulgunun X olarak tanımlandığı bu denklemde, bulgu eksi ortalama, dağılımın standart sapmasına bölünerek hesaplama yapılmıştır: $[(X - \text{ortalama}) / \text{Standart Sapma}]$. Normal skorlarla elde edilen model sonuçlarının yorumlanması için model bulguları standart sapma ile çarpılarak ifade edilmiştir.

PSG değişkenlerinin her biri için, sistemik hastalıklar ile bağımsız ilişkisi genelleştirilmiş lineer modellerde yaş, cinsiyet, VKİ ve AHI ile kontrol edilerek tahmin edilmiştir. Bu modellerde PSG değişkenlerinin normal skorları bağımlı değişken olarak alınmıştır. Sistemik hastalıklar için etki büyüklüğü modellerde bulunan β değeri ve %95 Güven Aralığı (Confidence Interval - CI) ile sunulmuştur. PSG değişkenlerinin normal skorları alındığı için sonuçlar β değeri standart sapma (σ) ile çarpılarak yorumlanmıştır. Örneğin DM ile solunum sıkıntısı indeksi (respiratory disturbance index - RDI) ilişkisi için hesaplanan β değeri; diğer etkenler aynı kaldığında DM'nin RDI'deki β değeri ve standart sapmasının çarpımı kadar bir artış ile ilişkili olduğunu tahmin etmektedir. Yorumlamayı kolaylaştırmak için hesaplanan etki büyüklükleri tablo üzerinde gösterilmiştir. (Tablo-2, Tablo-3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların beta-blokör ilaç kullanım öykü bilgisine ulaşımın yeterli olamayabileceği durumu için anlamlı çıkan sonuçlar, polisomnografi kayıtlarında ölçülen kalp hızı değişkenliği ve ortalama nabız değeri ile modelde tekrar değerlendirildiğinde benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Kardiyovasküler hastalık dışında incelenen diğer hastalıklardan herhangi birinin var olması da, modele ayrı bir değişken olarak eklenmiştir. Nabız değeri değişkenliği de modele eklendiğinde sonuçların değişmediği görülmüştür.

TABLO-1 Polisomnografi Değişkenlerinin Tanımlayıcı Bilgileri

	Min	Maks	Ortalama (\bar{x})	Standart Sapma (σ)
Yaş, yıl	18	60	46,8	9,4
Vücut-kitle indeksi, kg/m ²	14,8	60,5	32,8	7,3
Toplam Uyku Süresi, dakika	238,0	436,0	329,0	47,3
Uyku Etkinliği, %	45	97	73,9	11,1
REM, dakika	0	116	47,8	24,8
REM, %	0	34	14,3	6,8
Apne-Hipopne İndeksi	15,0	134,3	44,1	29,6
RDI süresi, dakika	0,2	1,0	0,4	0,1

Nabız, dakika	48	104	69,3	9,9
REM SpO₂, %	55,0	98,0	90,5	6,9
REM SpO₂<90, dakika	0	159,0	38,2	31,2
NREM SpO₂, %	69,0	97,0	92,1	3,8
NREM SpO₂<90, dakika	0,5	775,1	230,4	159,4

RDI: Respiratory disturbance index; REM: Rapid Eye Movement ; NREM: non-REM

TARTIŞMA

Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörlerinden olan yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri kontrol edildiğinde, PSG kayıtlarında orta ve ağır obstrüktif uyku apne hastalığı olan ve RDI süresi uzun olan hastalarda, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon hastalığının daha sık görüldüğü, REM ortalama saturasyonu ile DM ve hipertansiyonun anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili tüm kardiyovasküler hastalık süreçleri arasında en iyi bilineni hipertansiyon ile olan ilişkidir. Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesinin güçlü ilişkisi saptanmıştır. Bu verilere göre özellikle dirençli hipertansiyonu olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi ön tanısıyla PSG testi yapılması önerilmektedir.(Unger,2020:1334-1357)

Koroner arter hastalığının, apne süresini artırma olasılığı düşük olduğu için; apne hipopne süresi uzunluğunun koroner arter hastalığı geliştirme riskine katkıda bulunabileceği yorumu yapılabilir. Bu nedenle obstrüktif uyku apnesinin tedavisi bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir.(Dissanayake,2022:zsac210)

Çalışmamızın en belirgin kısıtı, çalışma örnekleminde hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile hastalar hastane sisteminde kayıtlı tıbbi bilgilere göre değerlendirilmiştir. Bazı hastalar için bu kayıtlar yeterli değildir. Aynı zamanda çalışmamız kesitsel çalışma olduğu için neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur ancak bu ilişkinin daha büyük olasılıkla solunum bozukluğu süresinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir. Gelecekte prospektif olarak tasarlanacak bir çalışmayla daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

TABLO-2 Polisomnografik değişkenler ile potansiyel risk faktörleri için sistemik hastalıklar arasındaki ilişki

	Hipertansiyon	Koroner Arter Hastalığı	Aritmi	Diyabetes Mellitus
Z skoru	β (%95 CI)	β (%95 CI)	β (%95 CI)	β (%95 CI)
RDI süresi	0.37 (0.006 - 0.75)	0.52 (0.05 - 0.99)	0.62 (-0.02 - 1.27)	0.02 (-0.37 - 0.42)
RDI süresi*	0.37 (0.005 - 0.75)	0.52 (0.04 - 0.99)	0.62 (-0.02 - 1.26)	0.02 (-0.37 - 0.42)
Nabız, dakika	-0.02 (-0.39 - 0.33)	-0.18 (-0.64 - 0.27)	-0.06 (-0.70 - 0.57)	0.03 (-0.36 - 0.43)
REM SpO ₂ , %	-0.24 (-0.54 - 0.05)	-0.31 (-0.69 - 0.06)	0.06 (-0.46 - 0.59)	-0.24(-0.57to 0.08)
REM SpO ₂ <90, %	0.14 (-0.24 - 0.52)	0.27 (-0.2 - 0.75)	-0.08 (-0.75 - 0.58)	0.08 (-0.33 - 0.51)
NREM SpO ₂ , %	-0.001(-0.31 - 0.30)	-0.07 (-0.46 - 0.31)	0.35 (-0.19 - 0.90)	0.10 (-0.23 - 0.44)
NREM SpO ₂ <90, %	-0.23 (-0.90 - 0.43)	0.008 (-0.97 - 0.99)	-0.24 (-1.48 - 0.96)	0.20 (-0.46 - 0.87)

*: ortalama kalp hızının z skoru için ayrıca hesaplanmıştır.

TABLO-3 Solunum Sıkıntı İndeksi (Respiratory Disturbance Index - RDI) ile Hipertansiyon ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

	Hipertansiyon¹	Koroner Arter Hastalığı¹	Hipertansiyon²	Koroner Arter Hastalığı²
	β (%95 CI)	β (%95 CI)	β (%95 CI)	β (%95 CI)
RDI süresi	0.37 (0.006 - 0.75)	0.52 (0.05 - 0.99)	2.66 (0.04 - 5.40)	3.74 (0.36 - 7.12)
RDI süresi*	0.37 (0.005 - 0.75)	0.52 (0.04 - 0.99)	2.66 (0.03 - 5.40)	3.74 (0.28 - 7.12)

¹: Z scores, ²: seconds ; CI: Confidence Interval – Güven Aralığı ; RDI: Respiratory Disturbance Index - Solunum Sıkıntı İndeksi

*: ortalama kalp hızının z skoru için ayrıca hesaplanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada uykuda gelişen solunum bozukluklarından apne ve hipopne uzunluğu ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Preliminar bir çalışma olmasıyla birlikte, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle gelecekte planlanacak ve yapılacak olan prospektif çalışmalarda, hastalıklarda apne-hipopne sürelerindeki artışın değerlendirilmesi ve hastalık fenotip çalışmalarında kullanılabileceği için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dissanayake, Hasthi U et al. "The Effect of Obstructive Sleep Apnea Therapy on Cardiovascular Autonomic Function: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Sleep*, zsac210. 15 Sep. 2022, doi:10.1093/sleep/zsac210
2. Dursunoğlu, Dursun, and Neşe Dursunoğlu. "Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler" [Cardiovascular biomarkers in clinical practice of sleep apnea]. *Tuberkuloz ve toraks* vol. 59,4 (2011): 402-8. doi:10.5578/tt.1448
3. Ge, Xiahui et al. "Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality?." *PLoS one* vol. 8,7 e69432. 25 Jul. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0069432
4. Lombardi, C et al. "Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction." *Autonomic neuroscience : basic & clinical* vol. 221 (2019): 102563. doi:10.1016/j.autneu.2019.102563
5. Martinez-Garcia, Miguel A et al. "Hypoxic Burden in Obstructive Sleep Apnea: Present and Future." *Archivos de bronconeumologia*, S0300-2896(22)00524-5. 10 Sep. 2022, doi:10.1016/j.arbres.2022.08.009
6. Punjabi, Naresh M et al. "Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study." *PLoS medicine* vol. 6,8 (2009): e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132
7. Qin, Hua et al. "The Different Facets of Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea." *Frontiers in psychiatry* vol. 12 642333. 22 Jul. 2021, doi:10.3389/fpsy.2021.642333
8. Salsone, Maria et al. "Cardiac parasympathetic index identifies subjects with adult obstructive sleep apnea: A simultaneous polysomnographic-heart rate variability study." *PLoS one* vol. 13,3 e0193879. 8 Mar. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0193879
9. Sequeira, Vanessa Cristina Cunha et al. "Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review." *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)* vol. 12,3 (2019): 214-221. doi:10.5935/1984-0063.20190082
10. Ucak, Seren et al. "Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies." *Journal of sleep research* vol. 30,4 (2021): e13274. doi:10.1111/jsr.13274
11. Unger, Thomas et al. "2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 75,6 (2020): 1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
12. Zinchuk, Andrey V et al. "Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea." *Thorax* vol. 73,5 (2018): 472-480. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210431