

# Gündüz Aşırı Uykululuğu

## *Excessive Daytime Sleepiness*

Yavuz Selvi, Ali Kandeğer, Ayça Asena Sayın

### Öz

Gündüz aşırı uykululuğu en sık görülen uyku ile ilişkili belirti olup, toplum içindeki tahmini yaygınlığı %18'e kadar çıkabilmektedir. Gündüz aşırı uykululuğu olan kişiler yaşamı tehdit eden yol veya iş kazaları, sosyal uyumsuzluk, akademik veya mesleki performansta düşme yaşayabilir ve daha düşük sağlık standartlarına sahip olabilirler. Bu yüzden gündüz aşırı uykululuk incelenmesi, tanısı ve tedavisi öncelikle yapılması gereken önemli bir durumdur. Çoğu tıbbi durumda olduğu gibi, gündüz aşırı uykululuğunun değerlendirilmesi titiz bir öyküyle başlar ve bunun için çeşitli öznel ve nesnel araçlar da geliştirilmiştir. Gündüz aşırı uykululuğunun en sık sebepleri uyku hijyenine uymama, kronik uyku yoksunluğu, ilaçlar, fiziksel ve psikiyatrik durumlar ve obstruktif uyku apnesi ve narkolepsi gibi uyku bozukluklarıdır. Tedavi seçenekleri iyi uyku hijyeni sağlayarak uyku miktarı ve kalitesini artırmayı amaçlamalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Gündüz aşırı uykululuk, narkolepsi, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları.

### Abstract

Excessive daytime sleepiness is one of the most common sleep-related patient symptoms, with prevalence in the community estimated to be as high as 18%. Patients with excessive daytime sleepiness may exhibit life threatening road and work accidents, social maladjustment, decreased academic and occupational performance and have poorer health than comparable adults. Thus, excessive daytime sleepiness is a serious condition that requires investigation, diagnosis and treatment primarily. As with most medical condition, evaluation of excessive daytime sleepiness begins a precise history and various objective and subjective tools have been also developed to assess excessive daytime sleepiness. The most common causes of excessive daytime sleepiness are insufficient sleep hygiene, chronic sleep deprivation, medical and psychiatric conditions and sleep disorders, such as obstructive sleep apnea, medications, and narcolepsy. Treatment option should address underlying contributors and promote sleep quantity by ensuring good sleep hygiene.

**Key words:** Excessive daytime sleepiness, narcolepsy, circadian rhythm sleep disorder.

**GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUĞU (GAU)**, uyku bozukluklarında en sık görülen belirti olmasına rağmen gözardı edilme oranı çok yüksektir (Guilleminault ve Brooks 2001). Günümüzde insanların teknolojinin getirdiği imkânlarla çalışma ve sosyal faaliyetlerini geç saatlere kadar devam ettirmesi, kısmi ya da tam uyku yoksunluğuna yol açmaktadır. Bir süre devam eden uyku yoksunluğunun sebep olabileceği GAU'nun sıklığı ve normal görme eğilimi hipersomni ile giden hastalıkların tanınmasını zorlaştırmaktadır. Daha önceleri aşırı uykuluk, gündüz uykululuğu ve hipersomni terimleri birbirlerinin yerine kullanılırken; Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından 2005 yılında 2.si yayınlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nda GAU

tanımı yapılmıştır (AASM 2005). O süreçten sonra belirti olarak GAU kullanılmış olup, hipersomni tanı düzeyindeki santral kökenli (primer) bozuklukları adlandırmak için kullanılmıştır.

Uykuyu erteleme, uyumama gibi uyku yoksunluğundan sonra GAU'nun sık sebepleri arasında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve tedavi amaçlı hipnotik ilaç kullanımını önemli yer tutmaktadır. GAU ile başvurup uyku laboratuvarında tanı alan hastaların %75'i uyku ile ilişkili solunum bozukluğu (en sık obstrüktif uyku apne sendromu), %25'i narkolepsi, %5'i ise huzursuz bacaklar sendromu tanısı almıştır.

Yapılan çalışmalar batı toplumlarında popülasyonunun %12-16'sının, Türk toplumunun ise %14'ünün günlük aktivitelerini bozan gündüz uykululuktan yakındıklarını bildirmektedir (Klink ve Quan 1987, Kaynak ve ark. 1995). İş kazalarının yarısının ve ev içindeki kazaların dörtte birinin sebebinin hipersomni olması nedeniyle can ve mal kaybına yol açabilen bu klinik durumun önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Guilleminault ve Brooks 2001). Bu derlemede amacımız GAU'nun nöroanatomi ve fizyopatolojisi ile ilgili bilgi vermek, GAU sebeplerinin tanı ve tedavi yaklaşımına güncel literatür ışığında değinmek ve bir belirti olarak GAU'nun farkındalığını artırmaktır.

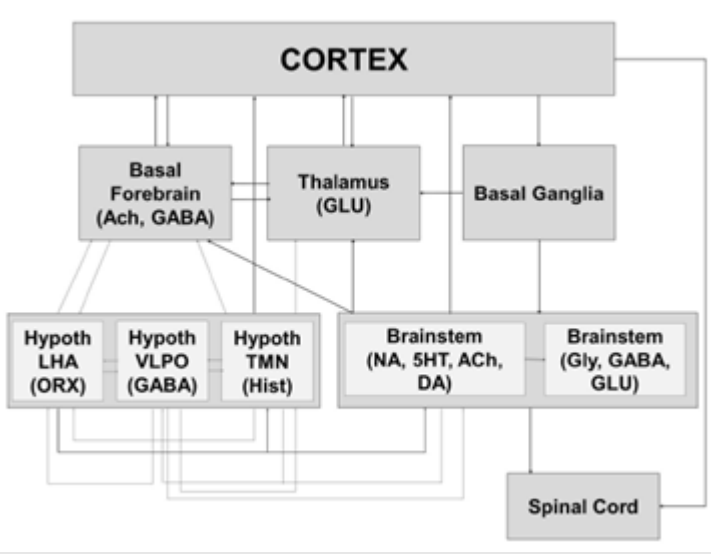
## Nöroanatomi ve Fizyopatolojisi

Uyku homeostatik ve sirkadiyen olmak üzere iki süreç tarafından düzenlenir. Bu iki süreç arasındaki etkileşimler her 24 saatte uyku ve uyanıklık arasındaki uyumdan sorumludur. Uyku ve uyanıklığın başlatılması ve sürdürülmesinde beyin sapı retiküler aktive edici sistem (RAS), lokus seruleus, dorsal rafe, bazal ön beyin, talamus, hipotalamus ve korteks gibi beyin bölgelerinin katıldığı bilinmektedir (McCarley 1999) (Şekil-1). Hipersomni görülen birçok bozuklukta bu beyin bölgelerinin nasıl görev yaptığı halen araştırılmaktadır. Noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA (gama aminobütirik asit), asetilkolin, histamin, glutamat, adenozin, substans P, interlökin-1 ve prostaglandinler gibi birçok nörotransmitter ve peptidlerin uyku ve uyanıklıkta önemli rol aldığı bilinmektedir (Zolotki ve ark.1999).

Uyku sırasında, NREM (non-REM, yavaş dalgalı uyku evresi) ve REM uykusu arasında beyin sapında kolinerjik ve monoaminerjik nöronlar arasında karşılıklı inhibisyona bağlı bir ultradiyen salınım oluşur. Bir olasılık hipersomni bu homeostatik süreç ve/veya sirkadiyen kontrol sisteminin bozulduğuna daırdır (Dantz ve ark. 1994). Hipotalamusun preoptik bölgesi ventromedial preoptik nükleus (VLPO) ile majör uyku sağlayan beyin bölgesi olarak kabul edilmektedir (Gvilia ve ark. 2006, Szymusiak ve McGinty 2008, Fort ve ark. 2009, Saper ve ark. 2010, Luppi ve Fort 2011, Benedetto ve ark. 2012). Medyan preoptik nükleus (MnPO) ise uyanıklık durumunu başlatma ve sürdürmeyle ilgili beyin bölgelerinin inhibisyonunu sağlar (Şekil-1). Son çalışmalar lateral hipotalamik alandaki (LHA) melanin konsantre edici hormonun (MCH) uyku sağlayıcı rolüne dikkat çekmiştir (Hassani ve ark.2009,Hassani ve ark.2010, Jago ve ark.2013, Konadhode ve ark.2013, Tsunematsu ve ark. 2014). REM ve NREM uykusunda aktif olan MCH nöronları GABA ile birlikte salınarak uykuyu sağlarlar (Sapin ve ark. 2010, Fraigne ve Peever 2013).

LHA bölgesindeki oreksin üreten hücrelerin uyanıklığın indikasyonu ve sürdürülmesinde majör rolü olduğu gösterilmiştir (Sakurai 2007, Hara ve Sakurai 2011, Carter ve ark.2012, Alexandre ve ark.2013). Ayrıca bu hücreler otonomik ve metabolik mer-

kezlerle bağlantılı olup, büyük bir bütünleştirici sistem olarak hareket ederler (de Lecea 2012) (Şekil-2).



**Şekil 1. Uyku-uyanıklık döngüsü beyin sapı bileşenleri, hipotalamus, bazal gangliyonlar, bazal ön beyin ve talamusu içeren yaygın olarak dağılmış ve karmaşık sinir sistemi ağının etkileşimi ile kontrol edilir** (Larson-Prior ve ark. 2014)

Ach, asetilkolin; GABA, gama-amino bütirik asid; GLU, glutamat; Hypoth, hipotalamus; LHA, lateralhipotalamik alan; ORX, oreksin; VLPO, ventrolateral preoptik alan; TMN, tuberomamillar nükleus; Hist, histamin; NA, noradrenalin; 5HT, seratonin; DA, dopamin; Gly, glisin.

## Tanımlama

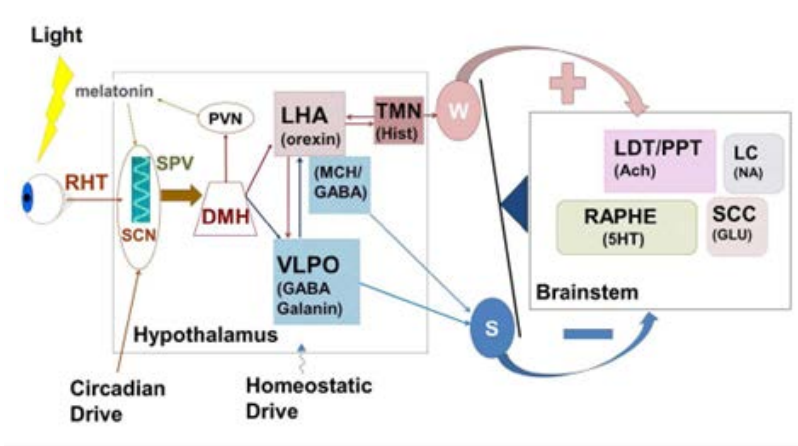
### *Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması*

Hali hazırda bilinen tüm uyku ve uyanıklık bozukluklarını tanımlamak ve bu tanımların dayandığı bilimsel ve klinik kanıtları açıklamak amacıyla 2014 yılında Amerika Uyku Tıbbi Akademisi tarafından 3.sü yayınlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD 3), GAU'yu (excessive daytime sleepiness) normal koşullarda uyku uyanıklık döngüsü içinde gün içinde uyanık kalmada güçlük ve istemsiz uyuklamalar olarak tanımlamıştır (AASM 2014). GAU hafif şiddette olup sadece dinlenme halinde ortaya çıkabildiği gibi; şiddetli olup yemek yeme ve cinsel ilişki gibi aktif durumlarda da ortaya çıkabilir.

Hipersomni; uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma ile karakterize bir klinik tablodur. GAU terimini kapsar ve gece uyku süresinde artışı da ifade edebilir. Ayrıca ICSD 3'te "Sant-ral Kökenli Hipersomniler" başlığı altında hastalık grubunu belirtir (AASM 2014).

### **Rubsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM)**

DSM-5'te Aşırı Uykululuk Bozukluğu (Hypersomnolence Disorder), 3 aydan uzun süren ve haftanın en az 3 günü olan ana uyku süresi en az 7 saat olmasına rağmen; gün içinde yineleyen uyku evreleri, dinlendirici olmayan 9 saatin üzerinde gece uyku süresi ve uyanıklığı sürdürmede güçlük çekme belirtilerinden en az birinin olması şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca bu bozukluğun işlevsellikte düşmeye neden olup tıbbi, nörolojik, psikiyatrik hastalıklar ve madde kullanımıyla ilişkili olmaması gerekmektedir (APA 2013). DSM-5'te 1 aydan kısa akut, 1-3 ay arası subakut, 3 aydan fazla süreli kronik olarak tanımlanmıştır. Şiddet ölçüsü olarak haftada 1-2 gün olması hafif, 5-7 gün olması ağır olarak tanımlanmıştır.



**Şekil.2. Hipotalamus; suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından düzenlenen sirkadiyen ritm ve uyku hemostazı etkileşiminde merkezi kontrol merkezidir** (Larson-Prior ve ark. 2014)

RHT, retino-hipotalamik yolak; SPV, subparaventricüler bölge; SCN, supra kiazmatik nükleus; DMH, dorsomedial hipotalamik nükleus; PVN, paraventricüler hipotalamik nükleus; LHA, lateral hipotalamik alan; VLPO, ventrolateral preoptik alan; TMN, tuberomammillar nükleus; LDT/PPT, laterodorsal tegmental/pedüncülür pontin tegmentum; LC, lokus seruleus; SCC, subcoreleus complex; GABA, gama-amino bütirik asit; MCH, melanin konsantr edici hormon; Hist, histamin; Ach, asetilkolin; 5HT, serotonin; NA, noradrenalin; Glu, glutamat; W, uyanıklık; S, uyku.

## **Hastaların Değerlendirilmesi**

GAU, öncelikle bir belirti olarak ele alınmalı ve incelenmelidir. Bu belirti ele alınırken normal sınırlarda olup olmaması, sıklığı, şiddeti ve işlevselliği ne kadar etkilediği değerlendirilmelidir. Uyku uyanıklık döngüsünün elektrofizyolojik, hormonal ve bilişsel bileşenleri akılda tutulmalı ve değerlendirme bütüncül tıp çerçevesinde değerlendirilmelidir. GAU; uyku bozuklukları başta olmak üzere nörolojik, metabolik hastalıkların bir belirtisi olabilir ya da madde kullanımı, ilaç kullanımı ve travmaya bağlı ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1). GAU'nun değerlendirmesi, diğer tıbbi bozukluklarda olduğu gibi titiz bir öykü ve fizik muayeneyle başlayıp diğer değerlendirme ve tanı araçları ile devam eder (Tablo 2).

**Tablo 1. Gündüz aşırı uykululuğun nedenleri**

Santral Kökenli Hipersomni (ICSD 3)	Sekonder Hipersomni
Narkolepsi Tip 1	Uyku ile ilişkili Solunum Bozuklukları
Narkolepsi Tip 2	
İdiyopatik Hipersomni	Uyku ile ilişkili Hareket Bozuklukları
Kleine-Levin Sendromu	Sirkadiyen Ritm Uyku Bozuklukları
Tıbbi Durumlara Bağlı Hipersomni	Diğer Risk Faktörleri
İlaç/Madde Kullanımına Bağlı Hipersomni	
Psikiyatrik Bozukluklara Bağlı Hipersomni	
Yetersiz Uyku Sendromu	
İzole Semptom ve Varyantlar -Uzun Uyuyanlar	

Yorgunluk da GAU gibi pratikte sık karşılaşılan bir belirti olup uykululuk ile ayırt edilmelidir. Zayıf tanımlanan bu belirti kronik hastalıklarla ve psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülebilmektedir (Lewis ve Wessely 1992). Yorgunlukta uykuya eğilimden ziyade enerji kaybı, güçsüzlük ön plandadır.

### *Anamnez ve Fizik Muayene*

Anamnezde hastanın öncelikle uyku uyanıklık düzeni, uyku alışkanlıkları, gece uyanma sayısı ve sebebi sorgulanmalıdır. Şikâyetinin ne zamandır ve ne sıklıkta olduğu, geçmişteki uyku şikâyetleri ve uyku bozukluğu için kullandığı ilaçlar öğrenilmelidir. Uykuya dalma süresi, horlama, tanıklı apne, periyodik ekstremitte hareketi, hipnogojik varsanı, katapleksi, sabah baş ağrısı, uyku paralizisi gibi uyku sorunlarını da içeren detaylı uyku öyküsü alınmalıdır. Psikiyatrik ve diğer tıbbi ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, yaşla ilgili stresörlerin öğrenilmesi ve hastanın işlevselliğinin değerlendirilmesi doğru tanı ve tedavi için oldukça önemlidir.

Fizik muayenede hastanın genel görünümünde düşük göz kapakları, göz halkalarının belirgin olması, sık esneme, hareketlerde yavaşlama, obezite, kalın boyun çevresi gibi GAU'yu destekleyen bulgular saptanabilir. Hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, şüphelenilen hastalarda bel ve boyun çevresi ölçülmelidir. Solunum disfonksiyonu açısından üst solunum yolu muayenesi ve nörolojik hastalıklar için nörolojik muayene yapılmalıdır. Diğer sistem muayenesinden gerekli görülenler yapıp ve pozitif belirtiler not alınmalıdır.

### *Değerlendirme ve Tanı Araçları*

Anamnez ve fizik muayene sonrası hastalara subjektif ve objektif ölçüm yöntemleri uygulanabilir. Subjektif ölçüm yöntemlerinde GAU'yu değerlendirmeye yarayan ölçekler, objektif ölçüm yöntemlerinde ise sıklıkla elektrofizyolojik çalışmalar uygulanır. Ayırıcı tanıda biyokimyasal, hormonal tetkikler (tiroid fonksiyon testi, enfeksiyon belirteçleri vs) ve yapısal beyin hasarı için görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir.

Subjektif tanı araçları arasında en sık kullanılan Epworth Uykululuk Ölçeğidir (EUÖ) (Ağargün ve ark.1999). EUÖ, hastanın gün içerisinde 8 farklı durumda uykulama derecesini sorgulayan bir ankettir. Her soruya son iki haftadaki sıklık durumuna göre 0 ile 3 arasında değer vermesi istenmektedir. Skoru 10/24 üzerinde olan bireylerin uyku bozukluğu açısından ileri tetkik edilmesi önerilmektedir. EUÖ aynı zamanda

uykululuğun takibi ve tedaviden sağlanan faydayı değerlendirmek için belirli aralıklarla uygulanabilir. Stanford Uykululuk Ölçeği (Hoddes ve ark. 1972), Karolinska Uykululuk ölçeği (Akestedt 1996) ve Görsel Analog Skala subjektif değerlendirmede kullanılan diğer ölçeklerdir (Gogenur ve ark. 2007).

Polisomnografi (PSG) en sık kullanılan elektrofizyolojik değerlendirmedir ve objektif tanı aracıdır. İyi bir öykü ve fizik muayene sonrasında, gece uykusundan kaynaklanan bir sorun olduğu düşünüldüğünde PSG çalışması yapılır. PSG uykusu yapısında parçalanmaya sebep olan uykuyu ile ilişkili solunum bozuklukları, periyodik bacak hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu, uykuyla ilişkili hareket bozukluklarının tanısında ve narkolepsi, idiopatik hipersomnia gibi primer hipersomnia nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılır.

**Tablo 2- Değerlendirme ve tanı yöntemleri**

Anamnez
Fizik Muayene
Ölçekler (Subjektif)
<i>Epworth Uykululuk Ölçeği</i>
<i>Stanford Uykululuk Ölçeği</i>
<i>Karolinska Uykululuk Ölçeği</i>
<i>Görsel Analog Skala</i>
Elektrofizyolojik İncelemeler (Objektif)
<i>Polisomnografi</i>
<i>Çoklu Uykü Latens Testi (MSLT)</i>
<i>Uyanıklığı Sürdürme Testi (MWT)</i>
<i>Pupillometri</i>
<i>Aktigrafi</i>
<i>Uyarılmış Potansiyeller</i>

Çoklu Uykü Latens Testi (MSLT, Multiple Sleep Latency Test) ve Uyanıklığı Sürdürüm Testi (MWT: Maintenance of Wakefulness Test) gündüz yapılan elektrofizyolojik çalışmalardır. MSLT'de doğrudan uykululuk düzeyi ile ilişkili olan uykuya dalma hızını ölçmek amaçlanır. Ayrıca narkolepsi tanısına yönelik REM başlangıçlı uykunun (sleep onset REM, SOREM) saptanmasına imkân veren bir yöntemdir. İdiopatik hipersomni şüphesi olan hastalarda narkolepsi için ayırıcı tanı amacıyla uygulanması önerilir. MSLT yapılmadan 2 hafta önce uykü ve uyanıklığı etkileyen ilaçlar (Hipnotikler, sedatifler, antihistaminikler veya REM uykusunu etkileyen antidepresanlar, stimulanlar) kesilmelidir, uykü ve uyanıklık saatleri düzenlenmeli, uykü hijyeni kuralları öğretilmelidir, bu süre içinde uykü günlüğü kullanılmalıdır. 1 gün önce gece PSG çalışmasına alınmalıdır. Gece PSG'de en az 6 saat uykü kaydı olmalıdır. Gün içinde 2 saat arayla yirmişer dakikalık 4-6 uykü kaydı uygulanır. Ortalama uykü latensleri ve SOREM sayısı değerlendirilir. Obstrüktif uykü apnesi olan hastalarda ortalama uykü latensleri genelde 10 dakikadan kısadır, narkoleptik hastalarda ise 5 dakikadan kısa uykü latensleri ve 2 ya da daha fazla SOREM saptanır. MWT ise bireyin uykuyu engelleyebilme, uyanık kalabilme yeteneğini ve uyanıklığı sağlayan tedavilerin tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla kullanılır. İki saat ara ile 40 dakikalık 4 kayıt olarak uygulanır. Dört kayıttan alınan uykü latenslerinin aritmetik ortalaması ile ortalama uykü latensleri hesap-

lanır. Çalışmalar MSLT'nin özellikle narkolepsi için daha iyi bir tanı aracı olduğunu gösterirken, MWT'nin tedavinin takibinde daha etkili olduğunu göstermektedir (Bonnet ve Arand 2005).

Daha az kullanılan diğer tanı araçları Aktigrafi, Pupillometri ve Uyarılmış Potansiyeller olarak sayılabilir. Aktigrafi; özellikle sirkadiyen ritm uyku bozukluklarında 2-3 haftalık kayıt yapabilen bileğe takılan saat büyüklüğünde, kablo ile vücuda bağlanmayan bir cihazdır. Uyku ve uyanıklıktaki hareketleri kaydeden aktigrafi özellikle uyku günlüğü ile kullanıldığında faydalı olabilmektedir (Morgenthaler ve ark. 2007). Pupil çapının ve stabilitesinin değerlendirildiği Pupillografik Uykululuk Testi'nde merkezi sinir sistemi aktivasyonu ve uyanıklık düzeyinin yansıtılması amaçlanır (Wilhelm ve ark. 2015). Diğer tanı aracı uyarılmış potansiyeller de günümüzde nadir olarak kullanılmaktadır (Colrain ve Campbell 2007).

## Nedenlerine Göre GAU'ya Yaklaşım

GAU'ya neden olan patolojiyi tespit etmek, etkili tedavi, hastanın işlevselliğinin artması ve ortaya çıkabilecek kazaları önlemek için çok önemlidir. GAU uyku yoksunluğu, obstrüktif uyku apnesi, ilaç etkileri, madde kullanımı ve diğer tıbbi ve psikiyatrik tablolara daha nadir olarak da santral kökenli primer hipersomniye (örn, narkolepsi, idiyopatik hipersomni) ikincil ortaya çıkabilir (Tablo 1) (AASM 2014).

GAU'ya klinik yaklaşımda öyküde obstrüktif uyku apne sendromu (OSA) belirtileri mevcutsa ya da multifaktöriyel etkenlerden dolayı GAU'nun nedeni net değilse hastaya tanı amaçlı PSG testi uygulanmalıdır. Ancak GAU vardiyalı çalışma, jet lag, depresyon, alkol ve madde kullanımı gibi öyküden anlaşılabilir bir sebebe bağlıysa, tanıya uygun tedavi verilmeli ya da psikiyatri veya uyku polikliniklerine yönlendirilmelidir. Uygun tedaviye rağmen GAU'nun devam etmesi halinde uyku bütünlüğünü bozacak diğer uyku bozukluklarını dışlamak için hastaya PSG çekilmelidir. PSG sonrasında uyku ile ilişkili solunum ve hareket bozuklukları gibi uyku bütünlüğünü bozup, yetersiz uykuya yol açabilecek uyku bozukluklarının tanısı konulabilir ve uygun tedavisi başlanabilir. PSG normal çıkması ya da uygun tedaviye rağmen GAU'nun devam etmesi durumunda narkolepsi ve idiyopatik hipersomni ayırıcı tanısı için MSLT uygulanmalıdır (Pagel 2009).

### *Santral Kökenli Hipersomniler*

ICSD-3'de sirkadiyen ritim uyku bozukluğuna veya uykuyu bozan diğer nokturnal nedenlere bağlı olmayan, santral kökenli hipersomniler olarak tanımlanır (Tablo 1) (AASM 2014).

### **Yetersiz Uyku Sendromu (Kronik Uyku Deprivasyonu ve Uyku Kısıtlanması)**

Uyku yoksunluğu, GAU'nun en sık nedenidir. Semptomlar hafif uyku kısıtlanması sonrası sağlıklı kişilerde bile ortaya çıkabilir. Yetersiz uykuya bireylerin yaşam stilineki değişiklikler, okul ya da mesleki gereklilikler, mesai saatlerinde kaymalar neden olabilir. Bireysel uyku ihtiyacının fazla olduğu ergenlik döneminde ihtiyaç duyulandan daha az uyuması GAU'ya yol açarak ergenlerin ders başarısını düşürmekte, işlevselliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Uyku yoksunluğuyla ilgili yapılan çalışmada; 14 ardışık gece 6 saat uykuyla sınırlanmış erişkinlerin nörobiyolojik fonksiyonlarında kümülatif anlamlı bir bozulma gösterilmiş (Van Dongen ve ark. 2003). Benzer bir çalışmada;

kronik uyku yoksunluğu olan kişilerde genellikle artan bilişsel ve performans açığı saptanmıştır (Sforza ve ark. 2002).

Yetersiz Uyku Sendromu ICSD 3'te psikolojik ve fiziksel olarak ihtiyaç duyulan uyku süresi kadar uyunmaması olarak tanımlanmış olup, kronik uyku yoksunluğu olarak da adlandırılmaktadır. Son 3 aydır umulandan daha az uyunması ve bunun herhangi uyku bozukluğu ya da diğer psikiyatrik ve tıbbi durumlarla açıklanmamasıyla tanı konur (AASM 2014).

**Tablo 3. Katapleksi tedavisinde kullanılan ilaçlar (Houghton ve ark. 2004)**

İlaç	Günlük Doz	Yan Etkiler
<b>Sodyum Oksibat</b>	4,5-9 mg	Mide bulantısı, sıvı retansiyonu, baş dönmesi, idrar inkontinansı, solunum depresyonu
<b>TrisiklikAntidepresanlar</b>		
<b>İmipramin</b>	25-200 mg	Ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon, cinsel disfonksiyon
<b>Klomipramin</b>	10-200 mg	
<b>Desipramin</b>	25-200 mg	
<b>Protriptilin</b>	5-30 mg	
<b>Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri</b>		
<b>Fluoksetin</b>	20-80 mg	Uykusuzluk, cinsel disfonksiyon, anksiyete, ağız kuruluğu, mide bulantısı, gerginlik
<b>Venlafaksin</b>	75-225 mg	

### Narkolepsi

Narkolepsi herhangi bir yaşta görülebilir de, bulgular en sık adolesan döneminde ortaya çıkar. Artmış gündüz uykululuğu yanında, katapleksi (emosyon ile ilgili ani ve geçici kas tonusu kaybı), uyku paralizi, hipnagogik veya hipnopompik halusinasyonlar ilişkili diğer bulgulardır (AASM 2014). Narkolepside belirtiler oldukça çeşitlilik gösterir ve hastaların yalnız %10'u klasik dört belirtinin tümüne sahiptir (Morrish ve ark. 2004). Epilepsi ve dissosiasyon benzeri semptomların eşlik ettiği narkolepsi vakalarının bildirilmesinden dolayı, klinisyenler narkolepsinin farklı klinik görünüşleri konusunda dikkatli olmalıdırlar (Özdemir ve ark. 2013). Gündüz uykululuğu beklenmedik, karşı konulamayan uyku ataklarıdır. Klinik öykü yanında, aile yükünlüğünün incelenmesi ve PSG narkolepsi tanısına gidişte önemlidir. Genetik çalışmalar HLA DR2 ve DQ1 ile ilişkili olduğunu ve HLA DR2 ilişkisinin%100 olduğu bildirilmektedir (Langdon ve ark. 1986). Son çalışmalar narkolepside, hipokretin nöron iletiminde hasar olduğunu göstermiş (Langdon ve ark. 1986) ve BOS hipokretin seviyesinin düşük olması tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır (AASM 2014).Narkolepsi tanısında elektrofizyolojik çalışmalar ve BOS hipokretin ölçümü kullanılabilir. MSLT'de 8 dakikadan kısa uyku latensi ve 2 ya da daha fazla SOREM saptanması narkolepsi için tanı koydurucudur. Tedavide GAU'da kullanılan modafinil ve diğer santral sinir sistemi stimülanları kullanılabilir (Tablo-4). Katapleksi tedavisinde ise uyku bütünlüğünü sağlayıp, yavaş dalga uykusunu artıran trisiklik antidepresanlar ve sodyum oksibat kullanılmaktadır (Tablo-3).

### İdiyopatik Hipersomni

Etyolojisi bilinmemekle birlikte otozomal dominant genetik geçişli olduğu düşünülmektedir. Genelde 25 yaşından önce başlar. Kronik seyretse de nadiren spontan remis-



yon bildirilmiştir. PSG'de %85'in üzerinde uyku etkinliği ve 6 saatten fazla uyku süresi saptanır. MSLT'de 8 dakikadan kısa uyku latensi, 2'den az SOREM görülmesi ve elektrofizyolojik çalışmalarda hipersomniye yol açacak diğer bozuklukların dışlanması ile tanı konur (AASM 2014).

**Tablo 4.-Gündüz aşırı uykululuğunda kullanılan ilaçlar** (Drakatos ve Leschziner 2014)

İlaç	Günlük Doz	Yan Etkiler
<b>Modafinil</b> <b>Armodafinil</b>	100-400 mg 150-250 mg	Baş ağrısı, çarpıntı, bulantı, gerginlik
<b>Metilfenidat</b>	10-60 mg	Sinirlilik, mide-bağırsak sorunları, baş ağrısı, sinirlilik, çarpıntı, tansiyon yüksekliği, rahatsız gece uykusu
<b>Dekstroamfetamin</b> <b>Metamfetamin</b>	5-15 mg 5-160 mg	İştah kaybı, duylarda artma/bozulma, huzursuzluk, baş ağrısı, çarpıntı, ishal, bulanık görme, kontrolsüz hareketler, uykusuzluk, aritmi
<b>Sodyum Oksibat</b>	4,5-9 mg	Mide bulantısı, sıvı retansiyonu, baş dönmesi, idrar inkontinansı, solunum depresyonu

### **Kleine-Levin Sendromu**

Kleine-Levin Sendromu ilk defa 1925 yılında Klein tarafından rapor edilmiştir. Çoklu vaka sunumlarıyla tanımlanmıştır. Kadınlarda özellikle menstruasyon ilişkili hipersomni ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. ICDSD-3'e göre yılda en az 1 kere 2 gün ile 4 hafta arasında süren aşırı uykululuk atağı olması, ataklar arasında hastanın normal uyanıklık, bilişsel fonksiyon ve davranışlar paterninde olması ile tanı konur (AASM 2014). Atak sırasında; hastaların %66'sında hiperfaji, %50'sinde cinsel uyarılma ve disinhibisyon vardır. Bunun yanında; bilişsel belirtiler (konuşma, okuma, konsantrasyon, hafıza, koordinasyon bozuklukları), değişmiş algı belirtileri (dissosiasyon, derealizasyon, değişmiş tat ve koku), otonomik ve meningeal belirtiler (ateş, fotofobi, baş ağrısı, terleme) ve psikolojik belirtiler (irritabilite, çökkünlük, anksiyete, kompulsiyon, sanrı, varsanı) ataklar sırasında eşlik edebilir ancak ataklar arasında tamamen normale döner. Hastaların %89'u ataklar için tetikleyici belirtmiştir, bunlardan en sık görüleni grip benzeri enfeksiyondur (%75). Tedavide kontrollü çalışmalar yoktur. Atak sırasında uyanıklık sağlayıcı ajanlar önerilir (Arnulf ve ark. 2008, Oliveira ve ark. 2009).

### **Psikiyatrik Bozukluklar**

#### **Depresyon**

Depresyonda uyku şikâyetleri sık olup %90 gibi yüksek bir oranda olduğu gösterilmiştir (Almeida ve Pfaff 2005, Tsuno ve ark. 2005). Depresif hastalarda uyku sorunlarının genç yaşlarda yetersiz uyku, ileri yaşlarda ise kronik hastalıklar ve genel tıbbi duruma bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle genç yaşta uykuya dalma, yaşlılarda ise uykuyu sürdürme gücünün sıklığı (Bixler ve ark. 2005). Uyku düzensizlikleri Majör Depresif Bozukluk'un (MDB) tipik özelliklerinden olsa da, böyle belirtiler bazen bir MDB

döneminden önce ortaya çıkabilir ya da tedavi sonrası rezidüel belirti olarak tespit edilebilir (Güleç ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada 20 haftalık tedavi sonrası remisyonunda olan MDB hastalarının %22 erken insomnia, %26 orta insomnia, %17 terminal insomniadan yakındıkları bildirilmiştir (Carney ve ark. 2007). Benzer bir çalışmada kısmi ya da tam remisyonunda olan MDB hastalarının %40'ından fazlası yorgunluk ve uykululuk rapor etmiştir (Fava ve ark. 2006). Depresyonda gece uyanma sıklığının artması uykü bütünlüğünün bozulmasına ve GAU'ya yol açabilmektedir. Bunun nedeni uykü yapı-sındaki değişikliklerdir. Depresyonu olan kişilerin uykü ve REM latensi uzamış, 3. ve 4. evre uykuları azalmış, yavaş dalga uykusu azalmıştır (Palagini ve ark. 2013). Bu da dinlendirici olmayan uykü anlamına gelmektedir. Yine depresyonda gecikmiş uykü fazı tipi'ne benzer sirkadiyen kayma olması ya da depresyonun belirtilerine bağlı uykü hijyeninin davranışsal bozulması da sağlıklı uykünün bozulması ve GAU'ya yol açabilmektedir (Zee ve ark. 2013). Atipik depresyonun semptomlarının, bipolar depresyonu öngörebileceği bilinmektedir. Bu sebeple atipik semptomlardan olan hipersomnisi olan depresif hastalarda bipolarite açısından daha dikkatli olunmalıdır (Galvao ve ark. 2013).

Bazı hastalarda psikojenik hipersomnia da denilen artmış gündüz uykululuğu görülebilmektedir. Genelde genç erişkinlerde, uzun süreli stres durumlarından sonra veya bozuk uykü dönemini takiben görülür (Vgontzas ve ark. 2000).

### **Psikotik Bozukluklar**

Şizofreni hastalarında sık görülen avolüsyon ve içe çekilme sedasyon yan etkisi ile karışabileceği için, bu hastalarda sedasyonun ortadan kaldırılması için girişimde bulunmadan önce, negatif belirti olasılığı dışlanmalıdır. Ayrıca hastada uykü durumuna yol açabilecek hipotiroidi, anemi gibi başka tıbbi durumların olup olmadığı değerlendirilmeli ve varsa bunlar tedavi edilmelidir. Hasta başka uykü yapan ilaçlar kullanıyorsa bunlar gözden geçirilmeli ve mümkünse kesilmeli ya da değiştirilmelidir. Örneğin hasta trisiklik bir antidepresan kullanıyorsa, bu ilaç bir SSRI ile değiştirilebilir. Hastalığın alevli döneminde uykusuzluk ya da hareketlilik için verilmiş bir benzodiyazepin sonlandırılabilir. Hastanın antipsikotik tedavisini akşam saatlerinde alması sağlanabilir. Eğer hasta ilacının hepsini tek dozda alamıyorsa, toplam dozun küçük bölümü sabah, daha büyük bölümü ise akşam saatlerinde verilebilir. Klinisyen hastayı kullandığı ilacın dozu yönünden değerlendirip, mümkünse ilacın dozunu azaltabilir. Bütün bu önlemler sorunu çözmediyse daha az sedasyon yapan başka bir ilaca geçmek düşünülmelidir. Ayrıca psikotik hastalarda GAU'ya yol açacak diğer durumların (OSA, HBS vs) eş zamanlı olabileceği de unutulmamalıdır (Miller 2004).

### **İlaç Kullanımı**

Tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar da GAU'ya neden olabilir. Anksiyolitikler, sedatifler, hipnotikler, antihistaminikler, bazı antidepresanlar, antihipertansifler, antikonvulsanlar ve nöroleptikler GAU'ya yol açabilirler. Ayrıca ilaçlar arasındaki etkileşimler ve bunların oluşturduğu metabolik bozukluklar (karaciğer hasarı gibi) dikkate alınmalıdır. Stimulan ilaçların kesilme döneminde de sıklıkla rebound olarak artmış uykululuk görülür.

İlaçlar GABA yolu ile uykü sağlayıcı sistem aktivitesini yükselterek (Örn: benzodiazepin reseptör agonistleri, etanol) ve santral histamin tip 1 (H1) reseptörleri (Örn: birinci kuşak antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar), alfa adrenerejik tip 1 reseptörleri (Örn: klonidin, bazı antidepresan ve antipsikotik ilaçlar), muskarinik kolinerjik reseptörler (Örn: bazı antidepresanlar), veya serotonin 5-HT2A reseptörlerini antagonize ederek uyanıklık sağlayıcı sistemin baskılanması gibi birçok mekanizma ile sedas-

yonu neden olabilir. Benzer şekilde, ilaçlar hem uyku sağlayıcı sistem üzerinden (Örn: kafein ile GABA inhibisyonu yapmak gibi) hem de uyanıklık sağlayıcı sistem üzerinden (Örn: dopamin salınımının uyarılması ya da amfetaminler yolu ile dopamin geri alınımının blokajı) uykuyu bozabilir (Kryger ve ark. 2010).

### **Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları**

Alkol; uykuya dalma ve uykuyu kolaylaştırma amacıyla en sık kullanılan güçlü bir somnojenidir. Alkolik olmayan sosyal içicilerde, akut alkol kullanımı gecenin ilk yarısında uyku latensinikisaltır, NREM uykusunun kalitesini ve miktarını artırır (Johnson ve ark. 1998, Roehrs ve Roth 2001, Roehrs ve Roth 2012). Ancak gecenin ikinci yarısında uykuda bozulmalara yol açar. Alkoliklerde ise kullanım sonrasında ve ara dönemde, insomnia, GAU ve uyku yapısında bozulma gibi uykuya ilgili birçok semptomu yol açar (Colrain ve ark. 2009, Brower ve Perron 2010). Alkol kötüye kullanımı olan kişilerde ortaya çıkan uyku semptomları, relapsın belirleyicileri arasındadır (Brower ve Perron 2010). Alkol ile ilişkili uyku sorunları önemli ekonomik ve klinik sorunlara yol açmasına rağmen, alkolün uykuyu nasıl etkilediği az bilinir. Alkol; bazal önbeyinde uyanıklık sağlayıcı nöronları inhibe ederek ekstrasellüler alanda adenozeni artırır (Sharma ve ark. 2014a). Ayrıca yoğun alkol alımı ve alkol çekilmesinin de uyku hemostazını bozarak uykuda kesintiye yol açtığı anlaşılmıştır. Tüm bu sebeplerden dolayı alkol, somnojen etkisiyle ya da gece uykusunun miktarında ve kalitesinde yaptığı azalmayla GAU'ya yol açabilmektedir (Brower ve ark. 2011, Armitage ve ark. 2012, Sharma ve ark. 2014b, Thakkar ve ark. 2014).

Madde kullanımı ve madde çekilmesinin en yaygın sonuçlarından biri uyku bozukluklarıdır. Kötüye kullanılan maddeler uyku-uyanıklık sistemini düzenleyen nörotransmitter sistemleri de dâhil olmak üzere uyku fizyolojisini etkiler. Kötüye kullanılan tüm maddelerin kullanımı, intoksikasyonu ve çekilmesi sırasında uyku latensini uzatma, uyku kalitesini azaltma ve yavaş dalga uykusunun oranını azaltma gibi semptomlarla GAU'ya yol açabileceği düşünülmektedir (Conroy ve Arnedt 2014). Kokain ve amfetamin türevi psikostimülan maddelerin çekilmesinde GAU yaptığı MSLT kullanılarak gösterilmiştir (Johanson ve ark. 1999). Opioid türü maddelerin tıbbi amaçlı ya da kötüye kullanımında santral apnelere ve düzensiz solunum paternine yol açabileceği de akılda tutulmalıdır (Walker ve ark. 2007).

### **İzole Semptom ve Varyantlar**

Uzun Uyuyanlar: Bir günde 10 saat veya daha uzun süre uyunması ve bu durumun 1 haftadan fazla devam etmesi uzun uyuyan (long sleeper) olarak tanımlanmıştır (AASM 2014).

### **Sekonder Hipersomniler**

#### **Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları**

OSA Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları arasında en sık görülen bozukluktur. GAU, OSA'nın en yaygın belirtisidir. Üst solunum yolu tıkanmasının sebep olduğu, bir uyku bozukluğu olan OSA solunum durması (apne) veya hava akımı azalması (hipopne) ataklarıyla sonuçlanır ve uykuda her saatte en az 5 kere apne ya da hipopne atağı olarak tanımlanır. Bu olaylar tekrarlayan hipoksi ve tekrarlayan uyanmalara neden olur.

Otuz ile 60 yaş arası yetişkinler için OSA prevalansı kadınlar için yüzde 9, erkekler için yüzde 24 olarak tahmin edilmiştir. OSA hastalarında kadınların yaklaşık %23'ünde, erkeklerin %16'sında GAU saptanmıştır (Young ve ark. 1997). Uyku İle İlişkili Solu-

num Bozuklukları GAU'nun önemli sebeplerinden kabul edilmektedir. Bir çalışmaya göre orta ve şiddetli OSA'sı olan kadınların %93'nün, erkeklerin %82'nin tanı konulmamış olduğu tahmin edilmektedir (Young ve ark. 2002). Artan yaş ve obezitenin OSA için önemli risk faktörü olmasından dolayı, sıklığının hızla artması beklenmektedir (WHO 2011). OSA'lı kişilerin bozulmuş uyanıklık nedeniyle motorlu taşıt kullanımlarında risk vardır (Young ve ark. 2002). Tedavi edilmeyen OSA hastalarının %25'i uykulu araç kullanma sebebiyle sık sık rapor edilmiştir (Findley ve ark. 1992). OSA'sı olan kişiler GAU ve dikkatsizlik sebebiyle mesleki performansta zorluklar yaşarlar ve iş kazaları açısından risk altındadırlar (Lindberg ve ark. 2001).

Artmış vücut kitle indeksi (VKİ), kalın boyun çevresi, artan yaş, alkol kullanımı, erkek cinsiyet ve üst solunum yolu dar anatomik yapısı OSA için bilinen risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada artmış boyun çevresinin artmış VKİ'den daha riskli olduğu saptanmıştır (Sarı ve ark. 2011). OSA tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavide öncelikle kilo verme, sigarayı ve alkolü bırakma, sırtüstü yatmama, ilaçlardan kaçınma (hipnotikler, anksiyolitik, kas gevşetici) gibi değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemek ve düzeltmek gerekir. OSA'da bugün için etkinliği gösterilmiş, tedavi şekli burundan maske yoluyla uygulanan basınç tedavisidir. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) cihazı, üst hava yolundaki tıkanmayı önleyecek yeterli miktardaki basınçlı havayı hava yoluna vermektedir. Uygun ayarlanırsa uyurken kullanılan pozitif hava yolu basıncı cihazları, solunum durmalarını ve horlamaları ortadan kaldıracaktır. Bifazik ve devamlı pozitif hava yolu basıncı (BPAP ve CPAP) olmak üzere en sık kullanılan iki türü vardır. Uyku sırasında solunum bozukluğuna yol açan bazı fiziksel problemler cerrahi ile düzeltilir. Bu problemler; büyük bademcikler ya da geniz eti, nazal polipler, septum deviasyonu, bozuk çene yapısı ya da yumuşak damak sorunları olabilir. Tedavide dili ya da alt çeneyi öne çeken ağız içi cihazlar uyku apne sendromlu hastalarda hava yolunun açık tutulmasına yardımcı olabilir.

### **Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları**

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ekstremitelerde özellikle de bacaklarda tarifi mümkün olmayan anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum/dizestezi karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Huzursuz bacak sendromunun prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %10-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir (Johnson 1999). Huzursuz bacaklar sendromlu hastaların %94'ünde hem uykuya dalma hem de sürdürmede zorluk, %84,7'sinde sadece uykuya dalmakta zorluk, %86'sında ise sadece uykuyu sürdürme zorluk yakınması mevcuttur (Montplaisir ve ark. 1996). Uyku bütünlüğünün sağlanamadığı bu durum GAU'ya yol açmaktadır. Uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ise uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri ile şekillenen bir hastalıktır. UPHB'nin varlığını değerlendiren en geniş epidemiyolojik çalışma, 18980 kişiyi içeren 15-100 yaşları arasında genel nüfusta yapılmış ve prevalansın %3,9 olduğunu bildirmiştir (Ohayon ve Roth 2002). İnsomni yakınması ile başvuran hastaların %18'inde, gündüz uykululuk şikâyeti ile başvuran hastaların ise %11'inde primer tanının UPHB olduğu bildirilmektedir (Karadeniz ve ark. 2000).

HBS ve UPHB'nin sıklıkla birlikte görülüyor olması ve HBS ile ilişkili hareketlerin, uykunun başlaması ve derinleşmesi ile birlikte, UPHB'nin karakteristik özelliklerine sahip, daha yaygın ve düzenli bir hal aldığı gösterilmesi bu iki hastalığın, ortak bir

santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunun farklı iki klinik gösterimi olduğunu düşünmektedir. Her iki hastalığın prevalansı da yaşla birlikte artış gösterir ve uykusuzluk yakınmasının en önemli nedenleridir. İdiyopatik olabilecekleri gibi diğer medikal, nörolojik veya primer bir uyku bozukluğuna eşlik edebilirler. Fizyopatolojileri tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, merkezi sinir sisteminde demir yetersizliğinin, uyku uyanıklık durumuna bağlı olarak dopaminerjik diensefalik spinal nöronlarda (A11) değişikliğe yol açtığı bunun da spinal eksitabilite artışına neden olduğu kabul edilmektedir (Ondo ve ark. 2000). Tedavide, başta dopamin agonistleri olmak üzere, L- Dopa, antiepileptikler, benzodiazepinler veya opioidler kullanılır.

### **Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları**

Sirkadiyen ritim ön hipotalamusta endojen biyolojik uyarı yapan suprakiazmatik nükleus (SCN) tarafından üretilen yaklaşık 24 saatlik yineleyen fizyolojik ve davranışsal döngüdür (AASM 2014). Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları (SRUB); sirkadiyen ritim ile dış çevrenin uyumunun bozulması (jet lag, vardiyalı çalışma vs) ya da sirkadiyen saat veya onun afferent ve efferent yollarının disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar (gecikmiş uyku fazı, erken uyku fazı, düzensiz uyku uyanıklık, serbest gidişli vs). Anket çalışmaları erişkin nüfusun % 3'ünün bir sirkadiyen ritim uyku bozukluğundan muzdarip olduğunu göstermektedir (Yazaki ve ark. 1999). Bu bozuklukların en yaygın belirtileri sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açan; uykuya başlama veya uykuyu sürdürme zorlukları ve GAU'dur. SRUB'nun en etkili tedavisi belirli zamanlarda ışığa maruz kalma, uygunsuz zamanlarda parlak ışıktan kaçınma ve planlanan uyku uyanıklık sürelerine uyarak sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesini sağlayan multimodal bir yaklaşımı gerektirmektedir (Zee ve ark. 2013). İlâveten, bazı SRUB için tavsiye edilen ilaç tedavileri de vardır. Gecikmiş uyku fazı, serbest gidişli, vardiyalı çalışma tipi SRUB'de sirkadiyen ritmi düzenlemek için düşük doz melatonin yardımcı olmaktadır (Paul ve ark. 2011). Yine vardiyalı çalışma tipinde kafein, modafinil ve armodafinil gibi uyanıklık artırıcı ajanlar GAU yönetiminde seçenek oluşturmaktadır (Dodson ve Zee 2010).

### ***Diğer Risk Faktörleri***

GAU prevalansı yaş ile değişmekle birlikte, 35'li yaşlarda azalmakta, 75 yaşlarında tekrar artmaktadır (Bixler ve ark. 2005). Gençlerde genellikle uyku yoksunluğuna bağlı, yaşlılarda ise diyabet ve kalp damar hastalıkları gibi kronik hastalıklara ve hormonal uyku dengesinin bozulmasına bağlı ortaya çıkar (Vgontzas ve ark. 2001).

Obezite GAU ile ilişkilidir; obez bireylerde, obez olmayan bireylere göre iki kat daha fazla GAU rapor edilmiştir (Steier ve ark. 2009). Obez kişilerde artmış OSA prevalansı bu farkın bir kısmını açıklayabilir ancak obezite uykuda solunum bozukluğu yokluğunda da GAU ile ilişkilidir. Obez hastalarda GAU ilişkisinde tahmin edilen birçok mekanizma olsa da henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. İsveç'te 4322 kadında yapılan 10 yıllık bir izlem çalışmasında GAU insidansı %7,9 bulunmuş; insomnia, anksiyete ve/veya depresyon, sigara kullanımı, obezite, horlama ve somatik hastalıkların GAU'nun belirleyicilerinden olduğu anlaşılmıştır (Theorell-Haglöw ve ark. 2015). Vücut bileşenleriyle GAU ilişkisini değerlendiren bir çalışmada erişkinlerde cinsiyet ayrımı olmaksızın GAU'nun bel çevresi ve VKİ ile ilişkili olduğu ancak vücut yağ oranı, yağsız kütle ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Hayley ve ark. 2014).

Yapılan bir çalışmada erkek ve kadınlarda metabolik sendrom ve GAU ilişkili bulunmuş, her ikisi de yaş ile artmıştır (Hayley ve ark. 2015). Obezitede görülen metabolik bozulma ve kronik inflamasyon, GAU ile aşırı kilonun mekanik etkilerine nazaran daha bağlantılı olduğunu tahmin edilmektedir. Obezitede GAU, metabolik bozukluğun bir bulgusu olduğunu ileri süren Vgontzas ve arkadaşları obez bireylerde kontrol grubuna göre gecenin ilk yarısında daha sık, ikinci yarısında ise daha az REM uykuyu periyodu gözlemlemiştir. Sonuç olarak obez bireylerin REM uykusunda sirkadiyen kaymaya bağlı gece uykuya dalma ve sürdürmede güçlük, gündüz ise kısa uyku latensi ve uyku etkinliğinde artma gözlenmiştir. Yine obez hastalarda kronik inflamatuvar durumu kanıtlar nitelikte insülin ve interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) artmıştır (Vgontzas ve ark. 2004).

## Tedavi Yaklaşımları

GAU'su olan hastaya hali hazırdaki durumu ile ilgili bilgi vermek, altta yatan patoloji varsa ona özgün tedaviyi anlatmak ilk basamaktır. GAU'nun risklerinden bahsedilmeli, maddi ve manevi olası kayıplar ile ilgili önlem alınması ve tedbirli olunması sağlanmalıdır (Billiard 2008). Tedavide ilk basamak uyku hijyeni detaylı anlatılmalı ve varsa gece uykusunu olumsuz etkileyecek ortam ve davranışlar düzenlenmelidir (Irish ve ark. 2014). Düzenli egzersiz yapılması, uyku uyanıklık döngüsünü düzenlemektedir. Hastalarda diyet düzenlenmesine gidilebilir. Düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli ketojenik diyetin uykuluğu azalttığı saptanmıştır (Husain ve ark. 2004). Planlanmış yarım saati geçmeyen şekerlemeler GAU'nun en etkili ilaç dışı tedavilerinden biridir (Rogers ve ark. 2001).

Farmakoterapi olarak en çok tercih edilen uyanıklık artırıcı ajan modafinildir. Modafinil; narkolepsi, OSA ve vardiyalı çalışma tipi uyku bozukluğu ile ilişkili GAU tedavisi için onaylanmıştır. Modafinil uyku ve uyanıklığı düzenleyen hipotalamusu seçici olarak uyaran alfa 1 adrenerjik agonist ajandır. Bunun bir sonucu olarak, yan etkiler hafif ve kısa ömürlü olma eğilimindedir. Tipik olarak, mide bulantısı, sinirlilik ve baş ağrısı ile sınırlıdır. Dopamin taşıyıcısını bloke ederek dopaminin sinaptik aralıkta artışı ve buna bağlı histamin ve oreksin etkisinin arttığı tahmin edilmektedir. 200 mg, 300 mg ve 400 mg dozlarda kullanılan çift kör randomize kontrollü çalışmalarda Modafinil'in GAU'a etkisi gösterilmiştir (Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group 2000, Billiard ve ark. 1994). GAU tedavisinde en çok reçete edilen Modafinil için başlangıç dozu 100-200 mg, sonrasında 100 ila 400 mg arasındadır. Sabah tek doz veya bölünmüş dozlarda verilebilir (Özdemir ve ark. 2014). Modafinilin; geleneksel uyarıcılardan daha az potent olmasına rağmen, düşük kötüye kullanım potansiyeli ve olumlu yan etki profili, GAU'da birinci basamak tedavi haline getirmiştir (Black ve Guillemineault 2001). Narkolepsi hastalarında modafinil ve plasebo ile karşılaştırılan seçici histamin H3 reseptör agonisti pitolisant'ın GAU'da etkili olduğu görülmüştür. (Dauvilliers ve ark. 2013).

Armodafinil (R-modafinil); 2007 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış, 10 ila 15 saatlik bir yarılanma ömrüne sahip, modafinilin uzun ömürlü izomeridir. Endikasyonları modafinil ile aynıdır. Klinik çalışmalar modafinile göre daha düşük dozlarda daha uzun süre uyanıklık sağlayıcı etki göstermiştir. Güvenlik profili benzer olup ilaç genellikle iyi tolere edilir (Houghton ve ark. 2004).

Metilfenidat; 1950'lerden beri kullanımda olup dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve narkolepsi tedavisi için onaylanmıştır. Narkolepsiye bağlı GAU'da etkinliği randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (Mitler ve ark. 1985). Metilfenidat uyanıklığı artıran amfetamin türevi ajanlara göre daha iyi tolere edilir. Metilfenidat ayrıca sinir sisteminin diğer kısımlarında da aktivite göstererek istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bunlar sinirlilik, mide-bağırsak sorunları, baş ağrısı, sinirlilik, çarpıntı, tansiyon yüksekliği ve rahatsız gece uykusudur (Houghton ve ark. 2014).

Amfetamin türevi ilaçlar (dekstroamfetamin, metamfetamin vs); uyanıklık ve konsantrasyonu sürdürmeyi sağlayan dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter düzeylerini artırır. Bu ilaçlar aynı zamanda eğlence ve performans artırıcı ilaçlar olarak yasadışı kullanılabilir. Dekstroamfetamin beyinde dopamin reseptörlerine yüksek afiniteye sahip olduklarından amfetamininden daha etkilidir. Metamfetamin olarak bilinen metile formu, SSS penetrasyonu nedeniyle bu sınıf içinde en güçlü olanıdır. Bu maddeler; iştah kaybı, duyularda artma/bozulma, huzursuzluk, baş ağrısı, çarpıntı, ishal, bulanık görme, kontrolsüz hareketler, uykusuzluk ve aritmi gibi çeşitli yan etkilere neden olabilir. Epileptik nöbetler ve psikoza nadiren rastlanır. Uzun süreli ve/veya yüksek dozlarda kullanım sonucu tolerans gelişebilir. Bu durumda uyanıklığı sürdürmek için gerekli olan ilaç miktarının artırılması gerekebilir (Black ve Guilleminault 2001).

Sodyum oxybate (Xyrem); özellikle narkolepsi ile ilişkili GAUe katapleksi tedavisinde 2002'de FDA tarafından onaylanmış ilk ilaçtır. Gama hidroksibutirat içeren bir sodyum tuzudur. Yavaş dalga uykusunu artırır, narkoleptiklerdeki fragmente uykuyu düzenler. Günlük doz 4,5-9 mg'dır. Sodyum oxybate yan etkileri doza bağlıdır. Sodyum yüküne bağlı kalp yetmezliği, hipertansiyon gelişebilir. OSA'lı hastalarda apnenin tedavisi yapılmadan kullanılmamalıdır (Black ve Houghton 2006).

## Sonuç

GAU en sık görülen uyku ile ilişkili belirtidir. Toplum içindeki tahmini yaygınlığı %18'e kadar çıkabilmesi ve yaşamı tehdit eden yol veya iş kazaları, sosyal uyumsuzluk, akademik veya mesleki performansta düşme yaşatabilmesi ve hayat kalitesini düşürebilmesi sebebiyle GAU'nun göz ardı edilmemesi çok önemlidir. Planlı olarak uykuyu erteleme, uyumama ile giden uyku yoksunluğundan sonra GAU'nun en sık sebebi uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve hipnotik ajanlardır. Hastayı değerlendirmede anamnez ve fizik muayene sonrası subjektif ve objektif tanı araçları kullanılır. EUÖ en sık kullanılan subjektif tanı aracıdır. Tanısal yaklaşımda PSG ile OSA, SRUB ve HBS gibi uyku bütünlüğünü bozan hastalıkların saptanmasında, MSLT ise Narkolepsi ile İdiyopatik Hipersomni ayırıcı tanısında önem kazanmaktadır. Tedavide hastaya GAU'nun risklerinden bahsetmek, uyku hijyeninin sağlamak, diyet ve egzersiz önerileri ilk basamaktır. GAU'nun farmakolojik tedavisinde en sık kullanılan ajan Modafinil olup günlük dozu 400 mg'a kadar çıkarılabilmektedir.

## Kaynaklar

- Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M (1999) Epworth Uykululuk Ölçeği'nin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 10:261-268.
- Akerstedt T (1996) Wide Awake at Odd Jours. Shift Work, Time Zones and Burning the Midnight Oil. Uppsala, Swedish Council for Work Life Research.
- Alexandre C, Andermann ML, Scammell TE (2013) Control of arousal by the orexin neurons. *Curr Opin Neurobiol*, 23:752-759.

- Almeida OP, Pfaff JJ (2005) Sleep complaints among older general practice patients: association with depression. *Br J Gen Pract*, 55: 864-866.
- AASM (American Academy of Sleep Medicine) (2005) International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- AASM (American Academy of Sleep Medicine) (2014) The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual (3rd ed.) (ICSD-3). Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- APA (American Psychiatric Association) (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Armitage R, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Brower KJ (2012) Effects of a 3-hour sleep delay on sleep homeostasis in alcohol dependent adults. *Sleep*, 35:273-278.
- Arnulf I, Lin L, Gadoth N, File J, Lecendreau M, Franco P et al. (2008) Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol*, 63:482-493.
- Benedetto L, Chase MH, Torterolo P (2012) GABAergic processes within the median preoptic nucleus promote NREM sleep. *Behav Brain Res*, 232:60-65.
- Billiard M (2008) Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4:557-566.
- Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg, F, Weill JS et al. (1994) Modafinil: a double-blind multicentric study. *Sleep*, 17(8 Suppl):107-112.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A (2005) Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endoc Met*, 90:4510-4515.
- Black J, Guilleminault C (2001) Medications for the treatment of narcolepsy. *Expert Opin Emerg Drugs*, 6:239-247.
- Black J, Houghton WC (2006) Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 29:939-946.
- Bonnet MH, Arand DL (2005) Impact of motivation on Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test measurements. *J Clin Sleep Med*, 1:386-390.
- Brower KJ, Hoffmann R, Conroy DA, Arnedt JT, Armitage R (2011) Sleep homeostasis in alcohol-dependent, depressed and healthy control men. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*, 261:559-566.
- Brower KJ, Perron BE (2010) Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med Hypotheses*, 74:928-933.
- Carney CE, Segal ZV, Edinger JD, Krystal AD (2007) A comparison of rates of residual insomnia symptoms following pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 68:254-260.
- Carter ME, Brill J, Bonnavion P, Huguenard JR, Huerta R, de Lecea L (2012) Mechanism for Hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:E2635-E2644.
- Colrain IM, Campbell KB (2007) The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev*, 11:277-293.
- Colrain IM, Turlington S, Baker FC (2009) Impact of alcoholism on sleep architecture and EEG power spectra in men and women. *Sleep*, 32:1341-1352.
- Conroy DA, Arnedt JT (2014) Sleep and substance use disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep*, 16:1-9.
- Dantz B, Edgar DM, Dement WC (1994) Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90:24-35.
- Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A et al. (2013) Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*, 12:1068-1075.
- de Lecea L (2012) Hypocretins and the neurobiology of sleep-wake mechanisms. *Prog Brain Res*, 198:15-24.
- Dodson ER, Zee PC (2010) Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin*, 5:701-715.
- Drakatos P, Leschziner GD. (2014) Update on hypersomnias of central origin. *Curr Opin Pulm Med*, 20:572-580.
- Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE et al. (2006) A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 67:1754-1759.
- Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ (1992) Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med*, 13:427-435.
- Fort P, Bassetti C, Luppi PH (2009) Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci*, 29:1741-1753.
- Fraigne JJ, Peever JH (2013) Melanin-concentrating hormone neurons promote and stabilize sleep. *Sleep*, 36:1767-1768.
- Galvao F, Sportiche S, Lambert J, Amiez M, Musa C, Nieto I et al. (2013) Clinical differences between unipolar and bipolar depression: interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). *Compr Psychiatry*, 54:605-610.
- Gögenur I, Middleton B, Burgdorf S, Rasmussen LS, Skene DJ, Rosenberg J (2007) Impact of sleep and circadian disturbances in urinary 6-sulphatoxymelatonin levels, on cognitive function after major surgery. *J Pineal Res*, 43:179-184.



- Guilleminault C, Brooks SN (2001) Excessive daytime sleepiness, a challenge for the practising neurologist. *Brain*, 124:1482-1491.
- Gulec M, Ozcan H, Oral E, Selvi Y, Aydin A (2012) The relationship between insomnia and major depressive disorder: a chicken and egg situation? *Journal of Mood Disorders*, 2:28-33.
- Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R (2006) Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci*, 26:9426-9433.
- Hara J, Sakurai T (2011) Interaction between sleep mechanisms and orexin neurons. *Sleep Biol Rhythms*, 9:38-43.
- Hassani OK, Henny P, Lee MG, Jones BE (2010) GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep. *Eur J Neurosci*, 32:448-457.
- Hassani OK, Lee MG, Jones BE (2009) Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:2418-2422.
- Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Berk M, Brennan SL, Pasco JA (2014) Excessive daytime sleepiness and body composition: a population-based study of adults. *PLoS One*, 9:e112238.
- Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, Berk M, Brennan SL, Pasco JA (2015) Excessive daytime sleepiness and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Metabolism*, 64: 244-252.
- Hoddes E, Dement W, Zarcone V (1972) The development and use of the Stanford Sleepiness Scale. *Psychophysiology*, 9:150.
- Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M (2004) Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev*, 8:355-366.
- Housain AM, Yancy WS, Carwile ST, Miller PP, Westman EC (2004) Diet therapy for narcolepsy. *Neurology*, 62:2300-2302.
- Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH (2015) The role of sleep hygiene in promoting public health: a review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*, 2:23-36
- Jego S, Glasgow SD, Herrera CG, Ekstrand M, Reed SJ, Boyce R et al. (2013) Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*, 16:1637-1643.
- Johanson CE, Roehrs T, Schuh K, Warbasse L (1999) The effects of cocaine on mood and sleep in cocaine-dependent males. *Exp Clin Psychopharmacol*, 7(4), 338.
- Johnson E (1999) *Omnibus Sleep in American Poll*. Washington DC, National Sleep Foundation.
- Johnson EO, Roehrs T, Roth T, Breslau N (1998) Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood. *Sleep*, 21:178-186.
- Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M (2000) Are periodic leg movements during sleep (UPHB) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol*, 54:502.
- Kaynak H, Gözükırmızı E, Damcı D, Akıncı T, Denkaş H (1995) The prevalence of insomnia and excessive sleepiness in Turkey. In *Reports of a WHO meeting: Neurology and Public Health*, 1st ed (Eds D Kirbac, L Matilde):164-169. İstanbul, Bitam Publications.
- Klink M, Quan SF (1987) Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest*, 91:540-546.
- Konadhode RR, Pelluru D, Blanco-Centurion C, Zayachkivsky A, Liu M, Uhde T et al. (2013) Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. *J Neurosci*, 33:10257-10263.
- Langdon N, Lock C, Welsh K, Vergani D, Dorow R, Wachtel H et al. (1985) Immune factors in narcolepsy. *Sleep*, 9:143-148.
- Lewis G, Wessely S (1992) The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Commun Health*, 46:92-97.
- Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C (2001) Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:2031-2035.
- Luppi PH, Fort P (2011) What are the mechanisms activating the sleep-active neurons located in the preoptic area? *Sleep Biol Rhythms*, 9:59-64.
- McCarley RW (1999) Sleep neurophysiology: basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Consideration and Clinical Aspects*, 2nd ed (Ed S Chokroverty):21-50. Boston, Butterworth-Heinemann.
- Miller DD (2004) Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *J Clin Psychiatry*, 6(Suppl 2):3-7.
- Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman CP (1985) Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep*, 9:260-264.
- Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group (2000) Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology*, 54:1166-1175.
- Montplaisir J, Baucher S, Poirier G (1996) Clinical polysomnographic and genetic characteristics of Restless Leg Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standart criteria. *Mov.Disord*, 12:61-65.
- Morgenthaler T, Lee-Chiong L, Alessi C, Friedman L, Aurora N, Boehlecke B et al. (2007) Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep*, 30:1445-1459.

- Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM (2004) Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med*, 5:37–41.
- Ohayon MM, Roth T (2002) Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*, 53:547-554.
- Oliveira MM, Conti C, Saconato H, Fernandes do Prado G (2009) Pharmacologic treatment for Klein-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 15:CD006685.
- Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD (2000) Clinical correlates of 6- hydroxyl dopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*, 15 154-158.
- Özdemir PG, Aydın A, Selvi Y (2013) Farklı klinik semptomlarla ortaya çıkan narkolepsi olguları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 16:244-248.
- Özdemir PG, Selvi Y, Güleç TÇ, Güleç M (2014) Narkolepsinin fizyopatolojisi, klinik görünümü ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6:271-283.
- Page JF (2009) Excessive daytime sleepiness. *Am Family Physician*, 79:391-396.
- Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D (2013) REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev*, 17:377-390.
- Paul MA, Gray GW, Lieberman HR, Love RJ, Miller JC, Trouborst M et al. (2011) Phase advance with separate and combined melatonin and light treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 214: 515-523.
- Roehrs T, Roth T (2012) Insomnia pharmacotherapy. *Neurotherapeutics*, 9:728-738.
- Roehrs T, Roth T (2001) Sleep, sleepiness, and alcohol use. *Alcohol Res Health*, 25:101-109.
- Rogers AE, Aldrich MS, Lin X (2001) A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 24:385-391.
- Sakurai T (2007) The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 8:171–181.
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE (2010) Sleep state switching. *Neuron*, 68:1023–1042.
- Sapin E, Bérød A, Léger L, Herman PA, Luppi P-H, Peyron C (2010) A very large number of GABAergic neurons are activated in the tuberal hypothalamus during paradoxical (REM) sleep hypersomnia. *PLoS One*, 5:e11766.
- Sarı H, Tekin M, Özdamar O İ, Yakut H, Acar G (2011) Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümlerinin apne hipopne indeksiyle korelasyonu. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 49(4):67-73.
- Kryger MH, Roth T, Dement WC (2010) Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th edition. Philadelphia, Saunders.
- Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V (2002) Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced day time alertness. *Sleep Med*, 3:139-145.
- Sharma R, Bradshaw K, Sahota P, Thakkar MM (2014a) Acute binge alcohol administration reverses sleep-wake cycle in sprague dawley rats.alcoholism. *Clin Exp Res*, 38:1941-1946.
- Sharma R, Sahota P, Thakkar MM (2014b) Role of adenosine and the orexinergic perifornical hypothalamus in sleep-promoting effects of ethanol. *Sleep*, 37: 525-533.
- Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J (2009) Neural respiratory drive in obesity. *Thorax*, 64:719-725.
- Szymusiak R, McGinty D (2008) Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*, 1129:275–286.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P (2014) Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*, 49:299-310.
- Theorell-Hagglöw J, Åkerstedt T, Schwarz J, Lindberg E (2015) Predictors for development of excessive daytime sleepiness in women—a population-based 10-year follow-up. *Sleep*, 38:1995-2003..
- Tsunematsu T, Ueno T, Tabuchi S, Inutsuka A, Tanaka KF, Hasuwa H et al. (2014) Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. *J Neurosci*, 34:6896–6909.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K (2005) Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*, 66:1254-1269.
- Van Dongen H, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF (2003) The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26:117-126.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, C Riley C, Vela-Bueno A (2000) Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. *Psychosomatic Med*, 62:220-226.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A et al. (2001) Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:1489-1495.
- Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP (2004) Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:4409-4413.

- Walker J, Farney R, Rhondeau S, Boyle K, Valentine K, Cloward T et al. (2007) Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med*, 3:455–461.
- Wilhelm B, Bittner E, Hofmann A, Koerner A, Peters T, Lüdtke H et al. (2015) Short-term reproducibility and variability of the pupillographic sleepiness test. *Am J Human Biol*, 27:862-866.
- WHO (2011) Obesity and Overweight. Fact Sheet 311. Geneva, World Health Organization.
- Yazaki M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K (1999) Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 53:267–268.
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M (1997) Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*, 20:705-706.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:1217-1239.
- Zee PC, Attarian H, Videnovic A (2013) Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneapolis)*, 19(1):132–147.
- Zolotoski RZ, Cabeza R, Gillin JC (1999) Biochemical pharmacology of sleep. In *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Consideration and Clinical Aspects*, 2nd ed. (Ed S Chokroverty):63-94. Boston, Butterworth-Heinemann.

---

**Yavuz Selvi**, Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi, Konya; **Ali Kandeğer**, Arş.Gör., Selçuk Üniversitesi, Konya; **Ayça Asena Sayın**, Arş.Gör., Selçuk Üniversitesi, Konya.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Yavuz Selvi, Selçuk Univ. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Konya, Turkey.

E-mail: dryavuzselvi@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

**Çevrimiçi adresi / Available online:** [www.cappsy.org/archives/vol8/no2/](http://www.cappsy.org/archives/vol8/no2/)

**Geliş tarihi/Submission date:** 14 Temmuz/July 14, 2015 - **Kabul Tarihi/Accepted** 10 Eylül/September 10, 2015

---