



İnme Uyku İlişkisi-Bir Derleme

The Relationship of Stroke and Sleep-A Review

Melike Batum, Ayşın Kısabay Ak, Hikmet Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

İskemik inme; gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin üçüncü, özür lülüğün ise birinci nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Uyku bozuklukları ile serebrovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki iyi tanımlanmakta ve patofizyolojisinde farklı mekanizmalar yer almaktadır. İskemik inme; hipoksi, artmış uyanıklık reaksiyonları, uyku kalitesindeki azalma, serbest oksijen radikallerinin artışı, enflamatuvar mekanizmaların aktivasyonu, endotelial fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, hipertansiyon ve insülin direnci gibi birçok yolu etkilemektedir. Uyku bozuklukları, birden farklı doğrudan veya dolaylı mekanizma ile inme patolojisine katkıda bulunmaktadır. Uyku bozukluklarının değiştirilebilir serebrovasküler risk faktörleri arasında olması nedeniyle uyku bozukluklarının tanısı, yönetimi ve önlenmesi konusunda farkındalığın artması çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnme, uyku bozuklukları, fizyopatoloji

Abstract

Ischemic stroke appears the third leading cause of mortality and the first cause of disability in developing countries. The relationship between sleep disorders and cerebrovascular risk factors is well defined and there are different mechanisms in pathophysiology. Ischemic stroke affects many pathways, such as hypoxia, increased wakefulness reactions, decreased sleep quality, increased free oxygen radicals, inflammatory mechanisms activation, endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension, and insulin resistance. Sleep disturbances contribute to stroke pathology through multiple direct or indirect mechanisms. Due to the fact that sleep disorders are among the changeable cerebrovascular risk factors, it is very important to raise awareness about the diagnosis, management and prevention of sleep disorders.

Keywords: Stroke, sleep disorders, physiopathology

Giriş

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları sık karşılaşılan ve önemli bir sağlık sorunu olmasına rağmen yetersiz önemsenmektedir. Bu nedenle tanıda gecikmeye ve hastada ileri komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olabilir. İnme hastalarının %20-63'ünde hipersomni, insomni, parasomni, sirkadiyen ritim bozuklukları, uykuda hareket bozuklukları ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları görülmektedir (1).

İnme tüm hastalıklar içinde uzun süreli özür lülüğ e yol açan durumlar arasında ilk sırada, mortaliteye neden olan hastalıklar içerisinde ise üçüncü sırada bulunmaktadır (2). Uyku bozuklukları, inme için en az tanınan modifiye edilebilir risk faktörü olmaya devam etmektedir (3).

Uyku bozuklukları ile vasküler risk faktörleri arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Uyku bozuklukları, birden fazla doğrudan veya dolaylı mekanizma yoluyla inme patolojisine katkıda bulunabilir (3,4) (Şekil1).

Bu gözden geçirme yazısı ile inme ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin, epidemiyolojik, patofizyolojik, klinik açıdan ele alınarak tedavi stratejileriyle sunulması planlandı.

Uykuda Solunumsal Patolojiler ve İnme

1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnme

Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OUAS) uyku ile ilişkili bir solunum bozukluğudur ve gündüz aşırı uykululuk, horlama ve tanıklı apne gibi şikayetlerle karşımıza çıkar. Uyku sırasında solunum çabası olmasına karşılık hava akımında düşme (hipopne) veya duraksama (apne) ile klinik oluşturur. OUAS tanısında altın standart polisomnografidir (PSG). PSG tetkikinde en az 10 saniye süreyle solunumun durması "apne" anlamına gelir. "Hipopne" hava akımının başlangıçtaki bazal değerinin en az %30-50 oranında düşmesi ve genellikle oksijen desaturasyonu veya uyanıklık reaksiyonunun eşlik etmesidir.

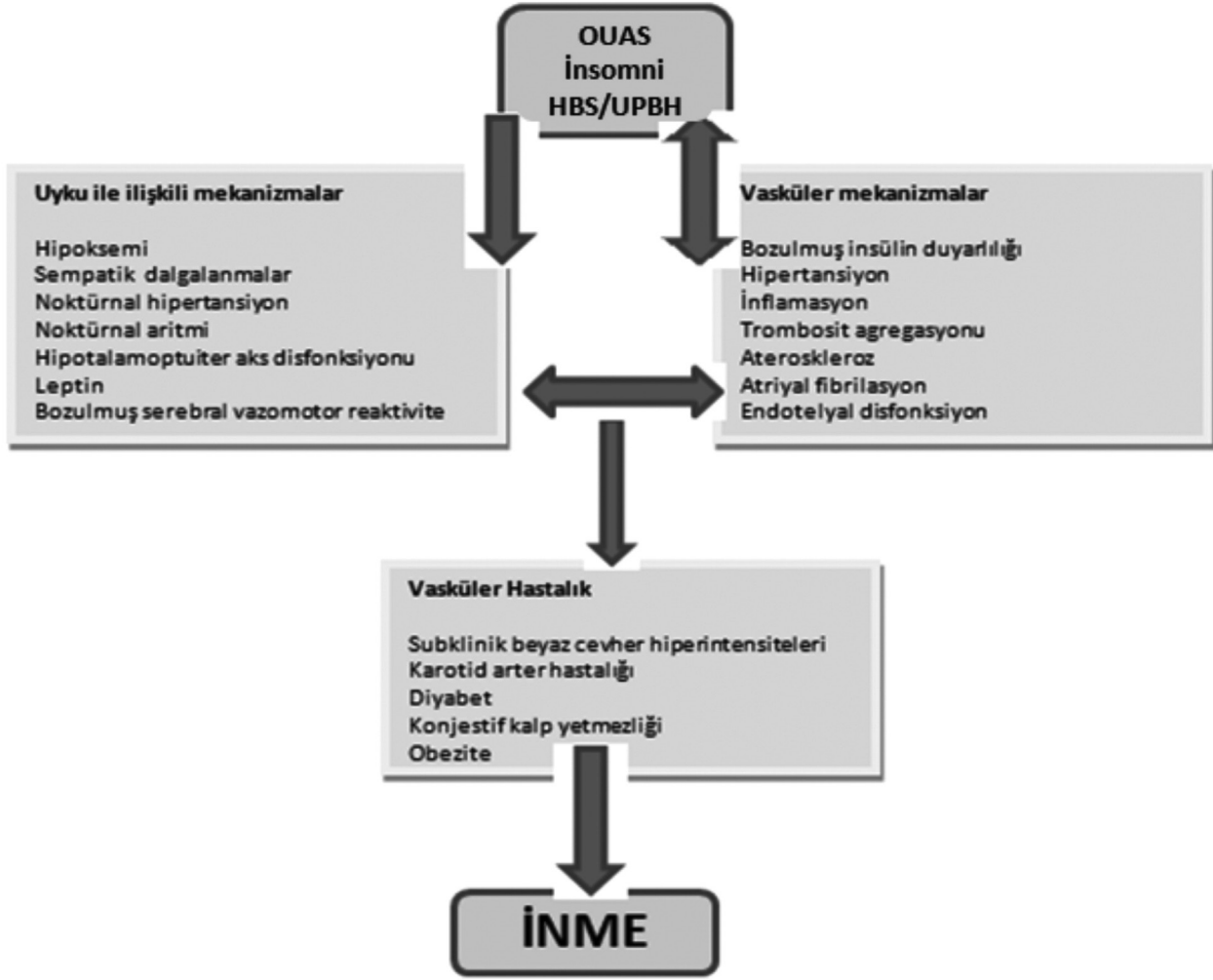
Tüm gece uykusundaki apne ve hipopnelerin indeks değeri "apne-hipopne indeksi" (AHI) olarak tanımlanır. AHI'nin 5-15/saat arasında olması hafif, 15-30/saat arasında olması orta ve 30/saatin üzerinde olması ağır OUAS şeklinde sınıflandırılır. OUAS semptomlarını değerlendirirken gündüz aşırı uykululuğ u ölçmede en sık kullanılan testlerden biri Epworth Uykululuk Skalası'dır (EUS). EUS, oldukça kolay ve hastanın kendisinin cevaplandığı sorulardan oluşan bir ölçektir. Kişinin uykululuk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melike Batum, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Tel.: +90 505 653 35 89 E-posta: drmelikeyaman@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0627-8914

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 09.01.2018

©Telif Hakkı 2017 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Şekil 1. İnme ve uyku bozuklukları ilişkisi

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne sendromu, HBS: Huzursuz Bacak sendromu, UPBH: Uykuda periyodik bacak hareketleri

oranını belirler. Sekiz ayrı günlük aktivitede uykululuğu değerlendirmeyi amaçlar. Türkiye geçerlilik güvenilirliği Ağargün ve arkadaşlarınınca yapılmıştır (5). Epworth Uykululuk Ölçeği'nde kişi 0-24 arası bir puan alabilmektedir. Ölçekte en düşük puan 0, en yüksek puan 24'tür. On ve üzeri puan gün içi artmış uykululuğu gösterir (6).

Yirmi dokuz çalışmanın meta-analizinde, inmeli hastaların %72'sinde AHL'nin 5'ten büyük olduğu OUAS'ye sahip olduğunu bildirmiştir (7).

OUAS uyku bozuklukları arasında sık görülen bir hastalıktır (8). OUAS prevalansı genel popülasyonda erkeklerde %24, kadınlarda %9'dur (9). Horlama ve OUAS orta yaş ve yaşlılarda inme için bağımsız iki ayrı risk faktörüdür. OUAS için yüksek risk faktörleri ve hastaların semptomları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İnme ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Patofizyolojik İlişkisi

OUAS ve inme birlikte bulunabilen iki farklı hastalık olmasına rağmen her iki tablonun ortak risk faktörleri vardır. OUAS; kan

basıncı artışı, kan glukoz metabolizmasında bozulma, obezite ve metabolik sendrom, kalp hastalıkları, kolesterol, trigliserid, homosistein yüksekliği ve koagülasyonda artışa neden olabilir. Böylece iskemik serebrovasküler hastalıklarda direkt etki ve risk faktörlerinin oluşumundaki rolü nedeniyle tek başına önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir (10).

Oksidatif Stres

Uyku sırasında tekrarlayan apne veya hipopne, üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize OUAS olan hastalarda ortaya çıkan, yineleyen hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres yaratabilir (11). OUAS'da apne ve hipopneler sonucu oluşan oksijen desaturasyonunu, ksantin oksidaz ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz gibi enzimlerle kanın hızlı reoksijenasyonu takip eder. OUAS'nın belirgin özelliği olan bu deoksijenizasyon/reoksijenasyon reaksiyonunun iskemi/reperfüzyon hasarının benzeri olduğu düşünülmüştür (12). OUAS'ı olan hastalarda intermittant hipoksinin bir sonucu olan serbest

Tablo1. Obstrüktif Uyku Apne sendromu risk faktörleri ve semptomları

OUAS için yüksek riskli hastalar	OUAS semptomları
İnme öyküsü Obezite (VKİ >30) Konjestif kalp yetmezliği Atrial fibrilasyon Refrakter hipertansiyon Tip 2 diyabet Nokturnal disritmiler Pulmoner hipertansiyon Vardiyalı çalışma	Gündüz aşırı uyukluluk (EUS >10) Horlama Hipertansiyon öyküsü Geceleri uykuda nefessiz kalma, boğulacakmış hissi Tanıklı apne Sabah baş ağrıları Sık uyanmalar Bellek bozuklukları Azalmış konsantrasyon Sık noktüri

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, EUS:Epworth Uyukluluk Skalası

radikal üretimindeki artış, oksidatif ve nitrozatif hasara aşırı duyarlı beyin dokusunda nöron hasarına sebep olarak inme kliniğinin kötüleşmesine yol açabilir. Proenflamatuvar mekanizmaların serbest oksijen radikalleri tarafından aktive edilmesi yoluyla endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve insülin direnci gibi birçok yol etkilenmektedir (13).

Vasküler Enflamasyon

Vasküler enflamasyonda rolü olduğu bilinen proenflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, hiperkoagülabilité belirteçleri, oksidasyona uğramış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), C-reaktif protein (CRP) gibi biyo belirteçler OUAS'li hastalarda araştırılmıştır.

Vasküler enflamasyon birçok faktör tarafından oluşturulan patolojik bir süreçtir. OUAS'lı hastalarda uyku boyunca meydana gelen aralıklı hipoksi; hücresel matablik değişiklikleri başlatarak vasküler enflamasyon oluşumuna yol açar ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır (12). Subendotelial alandaki monosit ve makrofajlar tarafından lipoproteinlerin alımıyla ateroskleroz gelişimi başlamakta. Serbest oksijen radikallerinin artışı ile LDL kolesterol oksidasyona uğramakta ve köpük hücre formasyonu ve kontrolsüz lipoprotein alımıyla sonuçlanmaktadır (14). CRP- bir akut faz proteinidir ve doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynamaktadır. Duyarlı bir enflamasyon ve kardiyovasküler riskin önemli bir belirteçidir. Ateroskleroza yol açan medyatörlerden yüksek duyarlı CRP (hsCRP) düzeyindeki artış iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ağır OUAS'da hsCRP düzeyleri daha yüksektir (15). Bunun yanında sadece inmesi olan hastalara göre inme ve OUAS birlikteliği olan hastalarda hsCRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (16).

Koagülasyonda artış ve fibrinolitik sistem işlevinde azalma; OUAS'lı hastalarda yaygındır ve inme için öncü bir durum oluşturabilir. Fibrinojen koagülasyon, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ise fibrinolitik sistemde görev yapan ana moleküllerdir. Hem hipoksi hem de serbest oksijen radikalleri PAI düzeylerini artırarak inme gelişmesine yol açabilir. Anjiotensin II sempatik aktivite artışı ve vazokonstriksiyon ile, fibrinojen direkt endotel hücre hasarı ile koagülasyonun oluşmasına neden olabilmektedir (17).

Akut iskemik inmede lökositlerin hasarlı dokuya birikimi lökosit - endotel hücre adezyon kaskadı, adezyon molekülleri

ve kemotaktik moleküllerle yönetilir. Bu kaskadın ilk olay seletinlerle başlatılır ve sonrasında sitokinler devreye girer. İnterlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler hücreler arası iletişimde görevli polipeptid yapıları proteinlerdir. TNF- α santral sinir sisteminde nöronlar ve glial hücreler tarafından salgılanır ve ekspresyonu enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu hızlandırır. IL-6 ise astrositler için mitojeniktir ve TNF ile birlikte proliferatif bir etki gösterir. IL-10 ise antienflamatuvar ve antiaterojenik bir sitokindir. Tüm bu sitokinlerin OUAS'deki rolleriyle ilgili yapılan çalışmalarda etkili sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile TNF- α ve IL-6 seviyelerinde anlamlı oranlarda düşme gözlenmiştir. (18-21).

Endotelial Disfonksiyon

Endotel tabakası medyatörlerce sağlanan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon özelliği ile dinamik yapıda organize olmuştur. Bu özellik, hem yapısının korunmasında hem de enflamasyonun kontrolünde önemlidir. Oksidatif strese maruz kalmak suretiyle ortaya çıkan sempatik aktivasyon ve kan basıncı değişiklikleri endotelin bu dinamik yapısını bozar. Çalışmalar OUAS'ı endotelial disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak saptamıştır (22).

İnsülin Direnci ve Diyabet

OUAS ve tip 2 diabetes mellitus (DM) sık görülen komorbid durumlardır. Nitekim OUAS'nın prevalansının tip 2 DM'li hastalarda %18 ile %36 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Oysa OUAS hastalarında tip 2 DM prevalansı yaklaşık %30'dur (23,24).

OUAS hastaları etkin tedavi almadığında tip 2 DM gelişme riskinin daha yüksek olabileceğine dair bulgular yayınlanmıştır (25-28).

Bir çok çalışma insülin direnci ve diyabetin OUAS ile olan ilişkisini ortaya koymuştur, ancak bu ilişkinin tam patofizyolojik mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Uyku fragmentasyonları ve uyanıklık reaksiyonları vücutta sempatik aktivasyon ve nörohormonal değişikliklere yol açar. Sempatik aktivasyon ise glikoz metabolizmasında glikojen yıkımında artışa neden olmaktadır (29,30).

Lipoliz sempatik sistemin aktive olması ile uyarılır. Serbest yağ asitleri ve insülin direnci artar. OUAS'da var olan hipoksik süreç, proenflamatuvar kaskadı tetiklemek suretiyle sitokin düzeylerinde artışa ve insülin direncine neden olur (31,32).

OUAS ve diyabetli hastalarda CPAP tedavisinin glukoz düzeylerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (26). Diyabetik OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisiyle açlık kan şekeri ve homeostatik model değerlendirmesi takiplerinde anlamlı bir farklılık olmazken, hemoglobin A1c (HbA1c) seviyelerinde iyileşme olduğu görülmüştür (27).

Obezite

Obezite, sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağı yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok, aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine [BKİ =Ağırlık (kg)/Boy (m²)] dayanarak yapmaktadır. Buna göre; obezite BKİ ≥30 kg/m² olarak kabul edilmektedir (33). Obezite apne hastalarının %70'inde, OUAS ise obez hasta grubunun %40'ında gözlenir (34). Leptin, adipositten elde edilen iştah ve enerji harcanmasını kontrol eden bir hormondur. OUAS olan hastalarda hipoksemi, hiperkarbi, otonomik instabilite ve mikro uyanmaların bulunmasının, leptin resistansına ve obeziteye neden olabileceği bildirilmiştir ve OUAS hastalarının plazma leptin düzeyleri normallere göre %50'nin üzerindedir (35,36). CPAP ile OUAS'nın tedavi edilmesiyle birlikte leptin düzeyleri normal değerlere düşer, santral obezite, insülin direnci ve hipertansiyon değerleri ise azalır (8).

Hipertansiyon

OUAS sekonder hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir (37). OUAS ile birlikte sistemik arteriyel hipertansiyon görülme sıklığı %30-60 arasındadır (38,39). OUAS hastalarında tekrarlayan apne ve hipopnelere bağlı oluşan intratorasik negatif basınç, hipoksi, hiperkapni ve uyanıklık reaksiyonlarına bağlı artmış sempatik aktivite, vazokonstrüksiyona neden olarak sistemik vasküler rezistansı, kardiyak outputu artırır ve sıvı retansiyonuna neden olarak hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. OUAS'da hipertansiyona neden olan diğer bir faktör de artmış aldosteron seviyesidir (38-41). OUAS hastalarında hem uyanırken hem de nokturnal hipertansiyon saptanır. Belli aralıklarla ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve pulmoner arter basıncının ölçülmesi açısından ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (37). OUAS ve hipertansiyonu olan hastaların tedavisinde tek başına CPAP'nin etkin olmadığı, tedaviye etyopatogenezde rol oynayan renin aldosteron sistemini bloke eden ilaçların da eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (42).

Protrombotik Süreç

İnme riskini hiperkoagülabilité ve fibrinolitik aktivitedeki bozukluk artırmaktadır. Normal insanlarda uykunun gecenin ikinci yarısının sonlarında fibrinolitik aktivite düşük, kan viskozitesi, katekolamin düzeyi, trombosit aktivasyonu yüksek olur. Buna bağlı olarak vasküler iskemik olaylar sabahın erken saatlerinde oldukça sık görülür. Hiperkoagülabilité ve fibrinolitik aktivitede azalma; OUAS hastalarında oldukça sıktır. Fibrinojendeki artış, endotel hücrelerindeki disfonksiyon endotel hasarına neden olmaktadır (43). Bu da OUAS'lı hastalarda inme için predispozan faktör oluşturur.

CPAP, orta ve şiddetli OUAS'lı hastaların ilk basamak tedavisidir. CPAP'nin uykü kalitesini ve OUAS ile ilgili gündüz semptomlarını

iyileştirmesinin yanı sıra kardiyovasküler olay riskini azalttığı yönünde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (44-47).

Etkili CPAP tedavisi uykü kalitesinde artış, oksidatif stres ve sistemik enflamasyonda azalma ve endotel disfonksiyonunda düzelme sağlayabilir. Brakiyal arter akım aracılı dilatasyon (FMD) endotel disfonksiyonunu gösteren kantitatif bir testtir. Bununla ilgili yapılmış bir çalışmada 3 aylık CPAP tedavisinin hem CRP hem de FMD düzeyleri üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (14). CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma ve nitrik oksid seviyelerinde iyileşme olmaktadır (48). OUAS olan 39 hastanın 1 aylık CPAP tedavisi alarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada PAI-1 anlamlı olarak düşerken, transforming büyüme faktörü-beta artmıştır. Her ne kadar bu artış kontrol grubu kadar olmasa da bu çalışma OUAS'a bağlı fibrinolizis dengesizliğinin ve protrombotik durumun CPAP tedavisinden sonra düzeldiğini düşündürmektedir (49). Fibrinojenin OUAS ile inme arasında patolojik bir bağlantı oluşturduğunu gösteren bir çalışmada, etkin CPAP tedavisinin plazma fibrinojen düzeylerinde düşme sağladığı gösterilmiştir (17). İnme sonrası iki ayda OUAS'lı hastaların beş yıllık prospektif gözlemsel çalışması, orta veya şiddetli OUAS'ı olan, CPAP tedavisi almayan hastalarda CPAP tedavisi alan hastalara kıyasla kardiyovasküler hastalık veya inme ile ilişkili mortalitenin arttığını göstermiştir (50).

Son çalışmalarda OUAS'nın endotel hücre apoptozisi ile ilişkisi gösterilmiş ve CPAP tedavisi ile endotel fonksiyonlarındaki düzelme gösterilmiştir (29). Ateroskleroz belirteçlerinin etkin CPAP tedavisi ile engellenebileceği belirtilmiştir (51).

OUAS'lı hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit, açlık kan şekeri, kolesterol, LDL, fibrinojen, serbest T3 (ft3: free T3), tiroid indükleyici hormon ve HbA1c değerleri normal sınırlarda olsa bile CPAP tedavisi sonrası bu değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek düzeyde azalma olduğu görülmüştür (10).

Akut inmeli hastalar bilişsel ve motor bozukluklara bağlı olarak zayıf CPAP uyumuna sahip olabilir. OUAS için ayaktan tedavi için alternatif bir seçenek, sırt üstü konumlandırılmasını önleme şeklindeki pozisyonel terapi olabilir. Yan yatarak uyumak AHL'de sırtüstü olarak uykuya kıyasla yaklaşık %20 azalma göstermiştir (52).

2. Santral Uykü Apne Sendromu

Santral Uykü Apne sendromu (SUAS); solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucunda uykuda solunum durmasıyla karakterize bir hastalık tablosudur (53). Solunum merkezi bulbus ve ponsta bulunan dorsal ve ventrolateral iki grup çekirdeğe ait nöronlardan oluşur. Bu nöronların bilateral hasarı spontan solunumun durmasına neden olur. SUA'sı esnasında OUA'nın tersine solunum çabası ve dolayısıyla intratorasik basınç değişimi görülmez. SUAS uykü bozuklukları spektrumu içerisinde, apnesi olan hastaların yaklaşık %5-10'unda görülen, tüm apne ve hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olması ile karakterize bir hastalık tablosudur. Hiperkapnik ve nonhiperkapnik olarak ikiye ayrılan SUAS'nın her iki tipi de inme hastalarında görülebilmektedir (54). Akut inme sırasında, inmenin subakut fazının uzamasına neden olan santral apnelerin sayısı artmaktadır (3). SUAS olanlarda subklinik beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde beyaz madde hiperintensiteleri ve asemptomatik karotid arter hastalığı arasında bir ilişki de gözlenmiştir (55,56).

SUAS'ın tedavisi, PAP ve/veya oksijen takviyesinin kullanımını kapsar. Bunun dışında karbonik anhidraz

inhibitörleri; periferik kemoreseptörlerin ventilasyon cevap eşiğinin düşürerek, klonidin ise hipokapnik apneik eşiği ve hipokapnik ventilasyon eşiğini düşürerek, karbondioksit rezervini arttırarak etkili olabilmektedir (57). Otomatik Adaptif Servo Ventilatör, hastanın değişen basınç ihtiyacını dinamik olarak sürekli ayarlayan ve böylece yüksek basınçlardan kaçınabilen bir sistemle çalışır. SUAS'daki döngünün evresine uyan ve apnöstik evrede maksimum desteği ve hiperpne sırasında minimum desteği belirleyerek, ilk gece kullanım sırasında solunum modelinin normalleştirilmesi ile solunum desteği sağlayan bir ventilatör cihazıdır. Hacim güvenceli basınç desteği/akıllı hacim güvenceli basınç desteği (AVAPS/IVAPS) ise volüm sikluslu ventilatörlerdir. Basınç desteğini ihtiyaca göre değiştirerek hedeflenen tidal volümü sağlarlar. Sabit basınç desteği sağlayan CPAP ve bi-level PAP cihazlarından farklı özelliği uyku evrelerine veya pozisyona göre değişebilen basınç desteği sağlayabilmesidir. Hastalar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için yakından takip edilmelidir.

İnsomni

İnsomni, uyku için yeterli fırsat verilmesine rağmen, uykuya geçmede ve uykuyu sürdürmekte zorluk, sabah erken uyanma ve/veya dinlendirici olmayan uyku şikayetleriyle karakterizedir (58). Dünya çapında yapılan çeşitli çalışmalar, popülasyonun %10-30, bazıları ise %50-60 kadarında insomni olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerde, kadınlarda ve eşlik eden fiziksel veya ruhsal hastalığı olanlarda daha yaygındır (59-61). İnsomni Türkiye prevalansı 18-24 yaşta %9,8, 25-44 yaşta %11,7, 45-64 yaşta %13,8 ve 65 yaş üstünde %13,9 olarak saptanmıştır (62). Toplum Ateroskleroz Riski çalışmasından elde edilen veriler; insomninin, artmış Koroner Kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü veya ölüm riski ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Uykusuzluk şikayetleri ile birlikte, beş saatten kısa uyku süresi, aynı zamanda artmış hipertansiyon insidansı ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (63-65). Kısa uykunun insülin duyarlılığını bozduğu, sempatik tonusu ve kortizol düzeylerini arttırdığı ve enflamatuvar belirteçleri değiştirdiği gösterilmiştir (66,67). İnsomni, geçirilmiş inmelere sonra görülen en sık uyku bozukluğudur. İnme geçirmiş hastaların %37,5'inde kriterleri dolduran insomni, %56,7'sinde ise uykusuzlukla ilgili bir semptom saptanmıştır. Özellikle talamus, pons ve mezensefalik alanlardaki etkilenmeler insomniye neden olmaktadır (68). Uykusuzluğun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan davranışsal müdahaleleri kapsar. Tedaviye başlamadan önce uykusuzluğu hazırlayan, başlatan, sürdüren faktörler, eşlik eden uyku bozuklukları, psikososyal, psikopatolojik ve genel tıbbi öyküsü önemslenmelidir. Uykusuzluğa neden olan faktörlerin tespit edilmesi, uyku hakkında genel bilgilendirme yapılması, uyku uyanıklık siklusunun düzenlenmesi ve uyku hijyeni eğitimi ilk tedavi yaklaşımı olmalıdır. Buna rağmen uykusuzluk devam ediyorsa bilişsel ve davranışsal tedaviler, uyku günlükleri, farmakolojik ajanlar tedaviye eklenebilir (69). Mevcut farmakolojik ajanlar arasında benzodiazepinler ve zolpidem gibi benzodiazepin agonistleri ilk tedavi seçeneğidir. Yeni ajanların arasında primer uykusuzluğun tedavisi için onaylanan melatonin reseptörlerini hedef alan ramelteon ve düşük doz doxepin bulunmaktadır. Diğer tedavi ajanları; sedatif antidepressanları (mirtazapin, trazodon), antihistaminikleri içerir.

Hipersomni

Hipersomninin ana semptomu hastanın günlük yaşamını etkileyen aşırı gündüz uykusu veya sürekli bir uykusuzluk şikayetidir (70). İnme hastalarının yaklaşık %5'inde hipersomni bildirilmiştir. İnme hastalarında hipersomni prognozu olumsuz yönde etkilemektedir; bu nedenle patogenetik mekanizmasının aydınlatılması klinik olarak önemlidir. Asendan retiküler aktive edici sistemin tutulumunun, inme hastalarında hipersomninin patogenetik bir mekanizması olabileceğini öne süren birçok çalışma bulunmaktadır (71-74). Talamus, subalamus, tegmentum, üst pons alanlarından köken alan lezyonlarda hipersomni, gün içi artmış uykululuk, hipnogojik halüsinasyonlar, katapleksi ve uyku paralizileri görülebilmektedir (75). Hipersomni tedavisinde günümüzde bir çok ajan kullanılmaktadır. Amfetamin, dekstroamfetamin, metilfenidat, modafinil, sodyum oksibat, reboksetin, selejilin ve kafein bunların arasında yer alır. Hastanın komorbid hastalıkları, ilaçların yan etkileri ve etkinlikleri değerlendirilerek seçim yapılmalıdır (69).

Sirkadiyen Ritim Bozuklukları ve İnme

Sirkadiyen ritimler, yaklaşık 24 saatlik periyodik biyolojik ve fizyolojik süreçlerdir. Bunlar öncelikle internal sirkadiyen merkezi hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği tarafından yönlendirilir. Işık maruziyeti, yemek saatleri gibi eksojen sinyaller ile sürdürülürler. Yapılan metaanaliz çalışmaları inmenin sabahın erken saatlerinde (06.00 ile 12:00 arası) olduğunu bildirmiştir (76). Gece vardiyası çalışması anlamlı stresle ilişkilidir ve endojen nokturnal kan basıncı düşüşünü engeller. Nokturnal kan basıncı yükselir ve bu durum ertesi güne kadar devam eder (77). Seksen binden fazla kadın hemşirenin yer aldığı bir kohort çalışması, gece vardiyasında çalışmanın, vasküler risk faktörlerini kontrol ettikten sonra, her beş yılda %4 oranında artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78). Uzun süreli vardiyalı çalışmanın obezite, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini de içeren sağlık sorununa neden olduğu bilinmektedir (79-82). İskemik inmelere sonra sirkadiyen ritim bozuklukları ortaya çıkabilir. Akut iskemik inme sonrası ortaya çıkan anormal sirkadiyen döngüye bağlı olarak kan basıncındaki değişiklikleri bilmek, antihipertansif ilaçların bu hastalarda erken kullanımını engelleyebilir ve hipotansiyonun neden olabileceği zararlı sonuçların önüne geçebilir. Bir diğer sirkadiyen döngüye bağlı hipertansiyon tedavi seçeneği, antihipertansiflerin kronoterapötik formülasyonlarını kullanmaktır. Bu ilaçlar hastanın gündüz-gece kan basıncı ölçümlerini dikkate alarak ilacın sabahları tepe konsantrasyona ulaşmasını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Tüm bunlar dikkate alındığında hastaların vardiyalı çalışma öyküsünün değerlendirilmesi, eşlik eden uyku bozukluklarının taranması, uyumsuz uyku alışkanlıkları varsa ilgili eğitimin verilmesi vasküler riski azaltabilir.

Parasomniler

Parasomni esas olarak uyku esnasında hızlı göz hareketi (REM) veya non-REM evreleri sırasında oluşan motor veya duyu aktivitesi olarak tanımlanır. Psikososyal etkilenmelere, kişinin kendisinde

veya yatak arkadaşında olabilecek yaralanmalara neden olabilir. Parasomnilerin uykunun fazlarının disosiasyonundan yani evrelerin bir diğerine superimpoze olmasından kaynaklandığına dair hipotezler ileri sürülmektedir (83). "REM uykusu davranış bozuklukları" (RDB) parasomniler içinde ayrı bir öneme sahiptir. RDB tanısında altın standart PSG'dir. Pontin tegmentumda, orta beyinde veya paramediyal talamustaki iskemik ve nörodejeneratif lezyonlar RDB ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada, olası RDB saptanan hastalarda saptanmayanlara göre inme gelişme riski %153 daha fazla izlenmiştir (%95 güven aralığı (GA) %59-%313) (84). RDB gece dozu olarak alınan 0,52 mg klonezepam ile tedavi edilebilmektedir (1).

Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının inme üzerine etkisi uyku süresinin ve uykuda solunum bozukluklarının inmeye etkisinden daha az ilgi çekmiştir. Ancak bu hastalıkların da inme riskinin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından en sık görüleni huzursuz bacaklar sendromudur (HBS). HBS, bacakları hareket ettirme ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duylara karakterize, kronik, ilerleyici, yaşam kalitesini bozabilen bir hareket bozukluğudur. Patofizyolojisinde özellikle demir metabolizması ve dopaminerjik sistem bozuklukları yer almaktadır (85).

Amerika'nın kuzeyi ve Avrupa ülkelerinde yaklaşık prevalans %10, Asya ülkelerinde ise yaklaşık prevalans %0,1'dir (86). Ülkemizde prevalans %3,19'dur (87).

Hastalığın temel tanı kriterleri arasında; bacaklarda rahatsızlık veya tarif edilemeyen bir his sebebiyle bacakları hareket ettirme ihtiyacı ve oturma, yatma gibi istirahat haline geçilen inaktif durumlarda şikayetlerin başlaması veya artması, hareketle yakınmaların bir miktar azalması veya tamamen düzelmesi, bacaklardaki bu huzursuzluğun sıklıkla akşamları veya gece artması yer alır (88).

Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH), 5-10 saniye süren, her bir bacak hareketinin 5-90 saniye aralıklarla tekrar ettiği hareket bozukluğudur. Çoğunlukla bacaklarda ortaya çıkan tekrarlayıcı, stereotipik hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, dinlendirici olmayan uyku veya gün içerisinde artmış uykululuk şikayetleriyle tanımlanabilir (89). Bu tekrarlayan, stereotipik ekstremita hareketleri genellikle yatak arkadaşları tarafından istemsiz atımlar olarak tanımlanır ve uyanıklıklara neden olabilir. UPBH'nin genel popülasyondaki sıklığı %3,9, HBS'li hastalarda %85-95'inde bildirilmiştir (90,91). İskemik inme ve HBS/UPBH çalışmalarına bakıldığında, Winkelman ve ark. (92,93) 2821 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada HBS'si olan hastalarda olmayanlara göre daha sık kardiyovasküler hastalık saptamışlardır (Odds oranı=2,58, %95 GA 1,38-4,84). Başka bir çalışmada, HBS ve Koroner Arter hastalıkları arasındaki ilişki için kabul edilen mekanizma, tekrarlayan sempatik uyarılar ve bunlarla ilişkili kan basıncı ve kalp atım hızlarındaki artışlardır. Sekiz yüz altmış bir hastadan oluşan bir örneklemede,saatte 30'un üzerinde UPBH'si olan hastalarda hipertansiyon riski iki kat artmış bulunmuştur. HBS ve UPBH'nin, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve inme riskini OUAS'dakine benzer şekilde sempatik hiperaktivite yoluyla arttırdığı görüşü desteklenmiştir (93-95).

HBS ve UPBH'de hastaların uyanıklık reaksiyonu olarak tanımlanan elektroensefalografik değişiklikleri oldukça dikkat çekicidir.

İsrarcı otonomik uyanıklık reaksiyonları sempatik aktivitede artışa bu da kan basıncında ve kalp hızında bacak hareketinden 5-10 saniye sonra gelişen yükselmeye neden olmaktadır (96). HBS ve UPBH, iyi planlanmış bazı epidemiyolojik çalışmalarda, vasküler risk faktörlerini kontrol ettikten sonra dahi artan hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (97,98). Bununla beraber UPBH'nin hipertansiyonun şiddeti ile korelasyonu da bildirilmiştir (94,99).

Serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık riski artışının uykuda ortaya çıkan hareket bozukluklarına mı yoksa bunların sonucu oluşan hipertansiyon ve kalp hızı artışına mı bağlı olduğunu bilmek önemlidir. Nitekim normal uykusu olan bireylerde spontan uyanıklıkların da benzer şekilde kan basıncı ve kalp atım hızını artırdığı ortaya koyulmuştur (100). Uykuda kalp hızında ve kan basıncında oluşan bu yükseklikler aterosklerotik plak formasyonuna ve rüptürüne neden olarak kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalığa yol açabilir (93). HBS özellikle pons, talamus, bazal gangliyonlar ve korona radyata lezyonlarında bildirilmiştir (101).

HBS serebrovasküler hastalığa yol açarken serebrovasküler hastalıklar da HBS'ye yol açarak insidansın artışına yol açmaktadır. HBS ve UPBH tedavisinde birinci basamak tedavi geçmişte dopamin agonistleri olarak biliniyordu. Ancak 2014'te yapılan çarpıcı bir çalışmada 300 mg pregabalin, 0,250 mg pramipeksol ile karşılaştırılmış ve pregabalin daha etkili bulunmuştur. Ekleme tedavisinde de pregabalin ile uzun dönem komplikasyonlar gözlenmemiştir (102).

Nonergotamin dopamin agonistleri, ropirinol (0,25-2,0 mg) ve pramipeksol (0,25-1 mg) oral, Avrupa'da diğer bir dopamin agonisti olan rotigotin transdermal patch olarak kullanılabilir. Diğer HBS ve UPBH tedavi seçenekleri pregabalin (100-500 mg), klonezepam (0,25-1 mg), ve levodopa/karbidopadır (125-250 mg). Kafein, alkol ve bazı ilaçların (dopamin blokörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar) HBS ve UPBH'yi şiddetlendirdiği bilinmelidir ve bunlardan kaçınılmalıdır (69).

HBS/UPBH'nin tedavisinin, hipertansiyon, kardiyovasküler olay veya inmeyi engellediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Sonuç

Uyku bozukluklarının inme üzerindeki etkileri hakkında birçok cevaplanmamış soru bulunmaktadır. Genel toplumdaki uyku bozukluklarının tedavisinin inmenin birincil korunmasında etkili olup olmayacağını belirlemek için prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Uyku bozukluklarının değiştirilebilir inme risk faktörleri arasında olabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar göz önüne alındığında, uyku bozukluklarının yönetimi ve önlenmesi konusundaki farkındalığın artması çok önemlidir. Uyku bozuklukları inmeli hastalarda ve inme riski taşıyanlarda oldukça yaygındır. Bu nedenle, uyku bozukluklarını sorgulamak, gerekirse anketler yoluyla taramak, inme kliniklerinde bakım standardı haline getirilmelidir.

İnme hastaları için bilgilendirme, hastalığı önleme ve klinik sonuçları iyileştirme stratejilerini geliştirebilmek adına inme ve uyku bozuklukları uzmanları daha ileri klinik ve araştırma işbirlikleri için teşvik edilmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Veri Toplama veya İşleme: M.B., A.K.A., Analiz veya Yorumlama: M.B., A.K.A., H.Y., Literatür Arama:M.B., Yazan:M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
2. Ekmekçi H. Uyku bozuklukları ve İnme. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014;7:109-14.
3. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1313-22.
4. Culebras A. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2009;29:438-45.
5. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB, Başoğlu C. Epworth uyukuluk ölçeği'nin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999;10:261-7.
6. Izci B, Ardic S, Firat H, Şahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.
7. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-7.
8. Erdinç OO. Solunumla ilişkili uyku bozuklukları ve serebrovasküler hastalıklar. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2010;16:1-6.
9. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
10. Kısabay A, Sarı US, Çakıroğlu Aldemir E, Oktan B, Korkmaz T, Dinç Horasan G, Yılmaz H. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Tedavisinin Oksidatif Stres ve Pro-inflamatuvar Sürece Olan Etkisi. *J Neurol Sci* 2016;33:264-77.
11. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1683-92.
12. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
13. Sedeek MH, Llinas MT, Drummond H, Fortepiani L, Abram SR, Alexander BT, Reckelhoff JF, Granger JP. Role of reactive oxygen species in endothelin-induced hypertension. *Hypertension* 2003;42:806-10.
14. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:469-75.
15. Lee LA, Chen NH, Huang CG, Lin SW, Fang TJ, Li HY. Patients with severe obstructive sleep apnea syndrome and elevated high sensitivity C-reactive protein need priority treatment. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2010;143:72-7.
16. Dzievas R, Ritter M, Kruger L, Berger S, Langer C, Kraus J, Dittrich R, Schabitz WR, Ringelstein EB, Young P. C-reactive protein and fibrinogen in acute stroke patients with and without sleep apnea. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:412-7.
17. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
18. Sarıbaş O. Serebral iskemide inflamasyon ve sitokinler. *Türk J Neurol* 1999;1:9-16.
19. Zhang ZG. Ischemic stroke: From basic mechanisms to new drug development. In: Hsu CY (ed). *Monographs in Clinical Neuroscience* Karger Basel, 1998;46-64.
20. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke* 1994;25:1481-8.
21. Özdağ F, Bek S, Ulaş ÜH, Eroğlu E, Gökçil Z, Demirkaya Ş, Şengül A, Vural O. Erken dönem deneysel strokta sitokinler. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:114-6.
22. Lavie L. Sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular morbidity. *Sleep* 2004;27:1053-5.
23. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-50.
24. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13:355-62.
25. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010;137:95-101.
26. Surani S, Subramanian S. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control. *World J Diabetes* 2012;3:65-70.
27. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-86.
28. Etzioni T, Pillar G. Sleep, sleep apnea, diabetes, and the metabolic syndrome: the role of treatment. *Sleep* 2012;35:591-2.
29. Ip MS, Lam B, NG MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
30. Punjabi NM, Sorkin JD, Katz LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
31. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-800.
32. Kallianos A, Trakada G, Papaioannou T, Nikolopoulos I, Mitrakou A, Manios E, Kostopoulos K, Kostopoulos C, Zakopoulos N. Glucose and arterial blood pressure variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1932-7.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu, 2014.
34. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1336-42.
35. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-76.
36. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increase in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:234-7.
37. Rimoldi FS, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who and how to screen. *Eur Heart J* 2014;35:1245-54.
38. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
39. Paris JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
40. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
41. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998;10:227-65.
42. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment. *Int J Hypertens* 2011;2011:236-9.
43. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2018-20.

44. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
45. Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, Moon Y, Elkind MS, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jul 1;5(4):500-7.
46. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
47. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, de Aauri JD, Terán J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718-26.
48. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
49. Steffanina A, Proietti L, Antonaglia C, Palange P, Angelici E, Canipari R. The Plasminogen System and Transforming Growth Factor- β in Subjects With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment. *Respir Care* 2015;60:1643-51.
50. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:36-41.
51. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011;140:534-42.
52. Svatikova A, Chervin RD, Wing JJ, Sanchez BN, Migda EM, Brown DL. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011;12:262-6.
53. Momomura S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea in patients with heart failure. *J Cardiology* 2012;59:110-6.
54. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberk Toraks* 2002;50:104-18.
55. Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med* 2005;1:159-65.
56. Rupperecht S, Hoyer D, Hagemann G, Witte OW, Schwab M. Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk. *Sleep* 2010;33:327-33.
57. Thomas RJ. Alternative approaches to treatment of Central Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2014;9:87-104.
58. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: 510 Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine; Westchester, IL: 2005.
59. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 2007;30:213-8.
60. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 2008;31:473-80.
61. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
62. Benbir G, Demir AU, Aksu M, Ardic S, Firat H, İtil O, Ozgen F, Yilmaz H, Karadeniz D. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:543-52.
63. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007;3:489-94.
64. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491-7.
65. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980-5.
66. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
67. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007;30:1667-73.
68. Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:90-7.
69. TND Uyku Bozukluklarında Tanı Tedavi Kılavuzu, 2014.
70. Dauvilliers Y, Buquet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:347-56.
71. Arpa J, Rodriguez-Albarino A, Izal E, Sarriá J, Lara M, Barreiro P. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report. *Neurologia* 1995;10:140-4.
72. Forcadas MI, Zarranz JJ. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma. *Neurologia* 1995;10:307-10.
73. Blanco M, Espinosa M, Arpa J, Barreiro P, Rodríguez-Albariño A. Hypersomnia and thalamic and brain stem stroke: a study of 535 seven patients. *Neurologia* 1999;14:307-14.
74. Tezer FI, Pektezel MY, Gocmen R, Saygi S. Unusual presentation of hypothalamic hamartoma with hypersomnia in an adult patient. *Epileptic Disord* 2014;16:366-9.
75. Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology* 2001;56:1751-3.
76. Elliot WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-6.
77. Lo SH, Lin LY, Hwang JS, Chang YY, Liau CS, Wang JD. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. *Chronobiol Int* 2010;27:1454-68.
78. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol* 2009;169:1370-7.
79. Hannerz H, Albertsen K, Nielsen ML, Tuchsen F, Burr H. Occupational factors and 5-year weight change among men in a danish national cohort. *Health Psychol* 2004;23:283-8.
80. Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Promot Health* 2007;127:265-7.
81. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Kido T, Nogawa K. A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1887-93.
82. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int* 2009;26:926-41.
83. Pathophysiology of Parasomnias In book: Parasomnias, 2013;9-15.
84. Ma C, Pavlova M, Liu Y, Liu Y, Huangfu C, Wu S, Gao X. Probable REM sleep behavior disorder and risk of stroke: A prospective study. *Neurology* 2017;88:1849-55.
85. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs

- syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
86. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007;28:37-46.
87. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
88. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti?Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014;2:139-51.
89. Öge, E. Baykan, B. Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2011.
90. Karadeniz D. Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:48-54.
91. Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurologic Clin* 2012;30:1137-66.
92. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006;7:545-52.
93. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Associations of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42.
94. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:103-7.
95. Billars L, Hicks A, Bliwise D. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *Sleep*. 2007;30:A297-98
96. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213-8.
97. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001;16:1159-63.
98. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 2006;129:76-80.
99. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589-97.
100. Ekstedt M, Akerstedt T, Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom Med* 2004;66:925-31.
101. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord* 2009;24:77-84.
102. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, Knapp L, Winkelman JW. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-3.