T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

NREM PARASOMNİ HASTALARINDA UYKUNUN MAKROYAPISININ VE MİKROYAPISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. DAMLA KIZILTAN ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

NREM PARASOMNİ HASTALARINDA UYKUNUN MAKROYAPISININ VE MİKROYAPISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. DAMLA KIZILTAN ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İBRAHİM ÖZTURA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyimini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof.Dr. İhsan Şengün, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İbrahim Öztura, Doç.Dr. Erdem Yaka'ya ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uz.Dr. Nurhak Demir'e;

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım Prof.Dr. İbrahim Öztura'ya, tez sürecinin her adımında yardımını esirgemeyen Uz.Dr. Özlem Akdoğan'a;

Tez istatistiksel analizlerinde önemli katkıları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Alp Ergör ve Onkoloji Biriminden Dr. Ayla Açıkgöz'e;

Uzmanlık öğrenimim sırasında yaptığım rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkı ve tez sürecinde olguları bulmaktaki katkılarından dolayı başta dönemin Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı başkanı Doç. Dr. Uluç Yiş şahsında tüm bilim dalı çalışanlarına;

Tezimin yürütülmesindeki katkıları ve bu süreç boyunca güleryüzlülükle gösterdikleri ilgilerinden dolayı başta sorumlu teknisyen İlkay Alancı olmak üzere tüm Uyku bozuklukları ve Epilepsi İzlem laboratuvarı teknisyenlerine;

Yorucu ve zorlu çalışma koşullarında her zaman bana yardımcı olan Nöroloji AB. sekreteri Tülay Efe'ye, poliklinik sekreterleri Hilal Gençoğlu ve Seda Barut'a, Nörofizyoloji Laboratuvarı teknisyenlerine, birlikte çalıştığım hemşire ve personellere;

Her birinin yeri ayrı ve özel olan, hem birlikte çalışmaktan zevk aldığım iş arkadaşlarım, hem de dostlarım olan tüm sevgili asistan arkadaşlarıma;

Eğitim sürecimde desteğini hiç esirgemeyen eşime ve aileme;

Teşekkür ederim

Dr. Damla Kızıltan Çelik – 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Tablo Listesi	v
Şekil Listesi	vi
Grafik Listesi	vii
Kısaltmalar	viii
Özet	1
Abstract	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1 Parasomni Genel Bilgileri	7
2.1.1 Parasomni Tanımı	7
2.1.2 Parasomni Fizyopatolojisi	7
2.1.3 Parasomni Prevalansı	10
2.1.4 Parasomni Sınıflaması	10
2.2 NREM Parasomnileri	11
2.2.1 Konfüzyonel Uyanma	11
2.2.2 Uykuda Yürüme	12
2.2.3 Uyku Terörü	14
2.3 Parasomnide Tedavi	17
2.4 NREM Parasomnileri-NFLE Ayrımı	19
2.5 Parasomni Tanısında EEG ve PSG' nin Yeri	19
2.6 Uyku Fizyolojisi	22

2.7 Hipersenkron Delta Aktivite 23

2.8 Siklik Alternan Pattern (CAP) 24

2.9 Arousal ve CAP 32

3. GEREÇ ve YÖNTEM 35

4. BULGULAR 40

5. TARTIŞMA 56

6. SONUÇLAR 64

7. KAYNAKLAR 67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Uyku Terörü ve Kabus Bozukluğu arasındaki farklılıklar	15
Tablo 2	NREM ve REM parasomnileri arasındaki farklılıklar	17
Tablo 3	Parasomni hastalarının demografik verileri	41
Tablo 4	Kontrol olgularının demografik verileri	42
Tablo 5	Hasta ve kontrol grubunda polisomnografik parametreler	43
Tablo 6	Hasta ve kontrol grubunda CAP parametreleri	47
Tablo 7	Hasta ve kontrol grubunda CAP parametreleri (devam)	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	NREM III evresinde kayıtlanan konfüzyonel arousal atağı	21
Şekil 2	NREM III evresinde delta boşalımı	25
Şekil 3	NREM II evresinde bir CAP örneği	26
Şekil 4	NREM II evresinde bir CAP dizisi örneği	26
Şekil 5	NREM II evresinde alfa iğciği ve K kompleksi	27
Şekil 6	NREM III evresinde polifazik boşalım	28
Şekil 7	NREM II evresinde bir nonCAP dönemi	29
Şekil 8	NREM II evresinde intermittan alfa	30
Şekil 9	NREM III evresinden NREM II' ye geçiş sırasında CAP dizisi	30

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1	Gruplar arasında cinsiyet dağılımı	40
Grafik 2	Gruplarda ortalama uyku evre latansları	44
Grafik 3	Gruplarda uyku evre yüzdeleri	45
Grafik 4	Gruplarda uyku evrelerindeki CAP oranları	46
Grafik 5	Gruplarda A1-A2-A3 CAP oranları	49
Grafik 6	Gruplarda Faz A1-A2-A3 süreleri	49
Grafik 7	Parasomni hastalarında atak kayıtlanan hastalar ve atak kayıtlanmayan hastalarda cinsiyet dağılımı	51
Grafik 8	Parasomni hastalarında atak kayıtlanan hastalar ve atak kayıtlanmayan hastalarda yaş ortalaması	51
Grafik 9	Parasomni hastalarında atak kayıtlanan hastalar ve atak kayıtlanmayan hastalarda CAP dizi sayısı	53
Grafik 10	Parasomni hastaları atak kayıtlanan ve kayıtlanmayan hastalar ile kontrol grubunun NREM I oranları	54
Grafik 11	NREM parasomni hastalarının alt gruba ve cinsiyete göre dağılımı	55

KISALTMALAR

İnternational classification of sleep disorders (ICSD)

Rapid eye movements (REM)

Non - rapid eye movements (NREM)

Santral sinir sistemi (SSS)

Elektroensefalografi (EEG)

Polisomnografi (PSG)

Siklik Alternan Pattern (CAP)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Periyodik Bacak Hareketleri (PLM)

Gama aminobütirik asit (GABA)

Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)

Human lökosit antijen (HLA)

Nokturnal Frontal Lob Epilepsi (NFLE)

American Academy of Sleep Medicine (AASM)

Hipersenkron delta aktivite (HSD)

Uyku başlangıcından sonraki uyanıklık süresi (WASO)

Apne hipopne indeksi (AHI)

REM Uyku Davranış Bozukluğu (RDB)

ÖZET

NREM Parasomni Hastalarında Uykunun Makroyapısının ve Mikroyapısının Değerlendirilmesi

Dr. Damla Kızıltan Çelik
Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada NREM parasomni hastalarında uykunun makroyapısal ve mikroyapısal değişikliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Mikroyapısal değerlendirmeler siklik alternan patern (cyclic alternating pattern: CAP) parametreleri baz alınarak gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya 37 NREM parasomni hastası ve 20 sağlıklı olgu (kontrol grubu) alındı. Bütün olgulara tüm gece video EEG- polisomnografi kayıtlaması yapıldı. EEG ve polisomnografi kayıtlarının ilk değerlendirilmesi sonrasında; epilepsi, narkolepsi, bruksizm, obstruktif uyku apne sendromu ya da periyodik bacak hareketleri ile uyumlu bulgular saptanan olgular çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 25 NREM parasomni hastası ve 18 sağlıklı olgunun makroyapısal ve mikroyapısal uyku parametreleri karşılaştırıldı. Hasta grup polisomnografik kayıt sırasında atak kayıtlanan hasta grubu ve atak kayıtlanmayan hasta grubu olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grubun uyku yapısı ile ilgili verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Polisomnografik parametrelerde; parasomni grubunda kontrol grubuna göre NREM I oranı daha düşük, NREM III latansı daha kısaydı. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. İki grup arasında CAP oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama faz A1 süresi parasomni grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzundu. Parasomni hasta grubunda, atak kayıtlanan hastalarla atak kayıtlanmayan hastaların polisomnografi ve CAP sonuçları her iki grup arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Polisomnografik parametrelerde bu iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. CAP parametrelerinde ise atak kayıtlanan grupta CAP dizi sayısı atak kayıtlanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Bu iki grup kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında NREM I oranı en düşük atak kayıtlanan parasomni hastalarında en yüksek kontrol grubunda saptandı. Her iki hasta grubunun faz A1 süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzundu.

Sonuç: NREM parasomni hastalarında kontrol olgularına göre uykunun makroyapısal parametrelerinden NREM I oranı daha düşük, NREM III latansı daha kısaydı. Mikroyapısal parametrelerinden ortalama faz A1 süresi NREM parasomni hastalarında kontrollere göre daha uzundu. NREM parasomni hastalarında atak kayıtlanan hastalarda CAP dizi atak sayısı kayıtlanmayanlara göre daha yüksekti.

Anahtar kelimeler: NREM parasomni, polisomnografi, CAP

ABSTRACT

The Evaluation of Macrostructure and Microstructure of Sleep in Patients with NREM Parasomnias

Objective: The aim of this study is to determine macrostructural and microstructural changes of sleep in NREM parasomnia patients. Microstructural evaluation was based on cyclic alternating pattern (CAP) parameters.

Method: In this study, 37 NREM parasomnia patients and 20 healthy control subjects were included. All subjects were evaluated with full-night video EEG-polysomnography. After evaluation of EEG and polysomnography records, subjects diagnosed as epilepsy, narcolepsy, bruxism, obstructive sleep apnea syndrome or periodic leg movements were excluded from the study. Finally, findings of 25 patients and 18 control subjects were compared in terms of macrostructural and microstructural sleep parameters. Patients were subdivided into two groups according to polysomnographically recorded attacks, and findings about sleep structure were compared between these groups.

Results: When polysomnographic parameters compared between two groups, NREM I rate was lower, and NREM III latency was shorter in the patient group than controls. These findings were statistically significant. There was no difference at CAP rates between two groups. Mean duration of phase A1 was longer in parasomnia patients than controls. Polysomnographic and CAP parameters were compered between NREM parasomnia patients with and without recorded attack. Two groups of patient and control group were compared with each other. There was no difference in polysomnographic parameters between two groups of patients. But, number of CAP sequences was statistically higher in patients with recorded attack than not recorded. When these three groups were compared; NREM I rate was lowest in attack recorded parasomnia patienst, highest in control subjects. Phase A1 duration was statistically longer in both of patient groups than control subjects.

Conclusion: When the macrostructural parameters were compared, NREM III latency was shorter and NREM I rate was lower in NREM parasomnia patients than control subjects. Microstructurally, mean phase A1 duration was longer in NREM parasomnia patients than control subjects. Number of CAP sequences was higher in NREM parasomnias patients with recorded attack than not recorded.

Key Words: NREM parasomnia, polysomnography, CAP

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parasomniler uyku, uykuya geçiş, arousallar veya uyku evreleri arasındaki geçiş sırasında ortaya çıkan anormal hareket, emosyon, duyusal deneyim, rüya yaşantısı veya otonomik aktivite içerikli ataklardır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 2'de (ICSD-2) parasomnileri ortaya çıktığı uyku evresine göre REM ve NREM parasomnileri olarak ayrılmaktadır. NREM uyku sırasında ortaya çıkan parasomnilerden biri olan arousal parasomnileri üç alt grupta ele alınmaktadır: konfüzyonel uyanma, uykuda yürüme ve uyku terörü (1,2). Arousal bozuklukları çocuklarda en sık görülen uyku bozukluklarındandır (3). Santral sinir sistemi (SSS) miyelinizasyonunun başladığı çocukluk çağında başlayıp erişkin yaşa doğru azalarak kaybolma eğiliminde olsalar da nadiren erişkin yaşlarda da devam edebilmektedir.

NREM parasomni tanısında anamnez bilgileri, ev video kayıtları oldukça önemli olmakla birlikte her hastada yeterli tanısal bilgi sağlamayabilirler. Video EEG-polisomnografi (PSG) monitörizasyonu, uykuda motor ve davranışsal epizodları olan hastaları değerlendirmek için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (4-6). Video EEG-PSG kaydı süresince atak gerçekleşmeyen hastalarda ise tanısal sorun daha da belirginleşmektedir. Bu nedenle uykunun makroyapısal ve mikroyapısal parametrelerine bakılarak, NREM parasomni tanısında kullanılabilecek belirteçlerin saptanması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.

Uykunun makroyapısal parametrelerini başlıca NREM ve REM evreleri oluşturmaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalarda parasomni hastaların makroyapısal parametrelerinin genellikle normal dağılımda olduğu saptanmış (7), kimi çalışmalarda ise nonspesifik bulgulara rastlanılmıştır (8-10).

Uykunun en önemli mikroyapısal parametresi fizyolojik NREM uykusu içinde yer alan, döngülü bir aktivite olan siklik alternan paterndir (cyclic alternating pattern: CAP). İlk kez 1985 yılında Terzano ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu patern NREM uykusunda fizyolojik olarak ortaya çıkan bir patern iken, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve periyodik bacak hareketleri gibi uyku patofizyolojileri ile bağlantılı olarak oranı değişiklik gösterir. CAP oranı, arousal instabilitesinin bir ölçümü olup ve uykunun

mikroyapısını incelemek için en sık kullanılan parametrelerden biridir. Yüksek CAP oranı kötü uyku kalitesiyle, düşük CAP oranı iyi uyku kalitesiyle korelasyon gösterir (11).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda uykuda yürüme ve uyku terörü hastalarında CAP oranı ve CAP siklus sayısında sağlıklı kontrollere göre değişiklik saptanmıştır (7,12,13). Bu çalışmada, CAP oranını etkileyebilecek diğer nedenler (OSAS ve PLM) dışlandıktan sonra, arousal bozukluğu başlığı altındaki NREM parasomni hastalarının polisomnografik makroyapısal ve CAP parametrelerin değerlendirilmesi, benzer yaş ortalamasındaki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak NREM parasomnilerin bu alt grubunda tanısal değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Parasomni Genel Bilgileri

2.1.1 Parasomni Tanımı

Yunanca ‘para’ (eşlik eden) ve Latince ‘somnus’ (uyku) kelimelerinden oluşan parasomni sözcüğü ‘uykuya eşlik eden olaylar’ anlamındadır. Parasomni genellikle çocukluk çağında başlar. Erişkin yaşlarda azalarak kaybolma eğiliminde olsa da nadiren erişkin yaşlarda da devam edebilmekte veya ilk kez ortaya çıkabilmektedir. Uyku, uykuya geçiş, arousal veya uyku evreleri arasında geçiş sırasında ortaya çıkan anormal hareket, emosyon, duysal deneyim, rüya yaşantısı veya otonom aktivite içeren ataklardır (14). Bu bozukluklar santral sinir sistemi aktivasyonunun, otonom sinir sistemi ve iskelet kaslarına aktarılması sonucu hareket sistemi ya da bilişsel süreçlerin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Parasomniler genellikle özgül uyku evrelerinde meydana gelmektedir (15).

2.1.2 Parasomni Fizyopatolojisi

Parasomnilerin genellikle çocukluk çağında sık görülmesi ve erişkin dönemde azalması, bu bozukluğun santral sinir sistemi matürasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (16). Parasomnilerde gözlenen anormal hareket ve davranışların, kortikal yapılar ile beyinsapındaki uykuyla ilgili serotonerjik ve glutamaterjik yapılar arasındaki ilişkiyi organize eden, santral patern jeneratörlerin fonksiyonlarındaki bozulmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (17,18). Parasomniler genellikle SSS miyelinizasyonun tamamladığı ve subkortital patern jeneratörlerin aktivitesinin başladığı yaş olan iki yaş civarında semptom vermeye başlar. Bu durum, parasomnilerin fizyopatolojisinde santral patern jeneratörlerin önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir. Santral patern jeneratörleri omurgalılarda beyinsapında ve spinal kordda organize olmuş, periferik girdileri düzenleyerek kortikal ve subkortikal yanıtları sağlayan yapı olarak kabul edilmektedir (18). Serebral korteksten beyinsapına gelen GABAerjik projeksiyonların ortaya koyduğu inhibisyonun ya da spinal kordun serotonerjik inhibisyonunun, uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları ve arousal ile karakterize

parasomnilerin ortaya çıkmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (14,18,19). Nitekim çoğu parasomninin tedavisinde kullanılmakta olan benzodiyazepin gibi GABAerjik ajanların ve serotonin üzerinden etki eden antidepresanların etkinliği de bu hipotezi desteklemektedir. Serotonerjik ajanların uykuda yürüme (20,21) ve REM uyku davranış bozukluğunu (RDB) tetiklediği bilinmekte (22), buna karşın uyku terörü gibi diğer parasomnilerde etkili bir tedavi ajanı olarak kullanılmaktadırlar (23,24). Bu durum farklı parasomnilerde farklı patofizyolojik süreçlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yine migrenli çocuklarda uykuda yürümenin (somnambulizm), migreni olmayanlara göre dokuz kat fazla görüldüğü saptanmış bir diğer çalışmada serotoninin önemi vurgulanmaktadır (25). Serotonerjik hipotezi destekleyen diğer bulgu serotoninin motor nöronların aktivasyonunu kolaylaştırması (26,27) ve bunun bilinç dışı olmasıdır (28). Diğer bir hipotezde ise NREM, REM uykusu ve uyanıklık evrelerinin çakışarak önceki evrenin bir sonraki evreye sarkmasının kompleks davranışlara neden olduğu düşünülmektedir. NREM uykusu sırasında arousal gelişmesi NREM parasomnilerine neden olurken, REM uykusu ile uyanıklık periyodlarının karışmasının REM uyku davranış bozukluğu ve narkolepsiye neden olduğu düşünülmektedir (29,30).

Posterior hipotalamus, mezensefalik retiküler alan ve periventriküler gri madde gibi uyanıklıktan sorumlu alanlarda beyin lezyonlarının varlığı ile birlikte ortaya çıkan konfüzyonel uyanma vakaları bildirilmiştir (1).

Uykuda yürüme olan bir hastada atak sırasında yapılan tekli foton emisyon tomografisi (single photon emission computurized tomography: SPECT) çalışmasında talamosingulat yollarda aktivasyon ve diğer uyarıcı yollarda ise deaktivasyon durumu görülmüştür (31). Bir diğer çalışmalarında santral patern jeneratörlerinin izole aktivasyonu gözlenmiş, dorsal lateral frontal kortekste ve hipokampusta yetersiz aktivasyon saptanmıştır. Temel olarak dissosiyatif bir mekanizmanın rol aldığı öne sürülmüştür. Bu bulgular atak sırasındaki yürütücü işlevlerin zayıflığı ve atak sonrasındaki amnezi ile ilişkilendirilmiştir (32).

Parasomniler önceleri epilepsinin bir formu olarak kabul edilmiş, ancak 1968 yılında Henri Gastaut ve Roger J. Broughton ile başlayan ve son 40 yılda yapılan birçok

çalışmada, parasomni tablolarında biyoelektrik aktivite bozukluğunun olmadığı gösterilmiştir (14). Bu nedenle parasomni tabloları artık non-epileptik fenomenlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Parasomnilerde ailesel yatkınlık bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda uykuda yürüme, uyku terörü, uyku enürezisi ve kabus bozukluklarında ailesel yük açıkça gösterilmiştir (33). İkiz çalışmaları uykuda yürümenin konkordansının tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (34). Human lökosit antijeninin (HLA) alt tipi olan HLA DQB1*0501 ile uykuda yürüme arasında bağlantı saptanmış, bu bağlantının özellikle aile öyküsü olan hastalarda daha dikkat çekici olduğu bulunmuştur. Bu bulgu parasomniler için ailesel yatkınlığın ilk genetik kanıtıdır (35). Daha yakın dönemde yapılan bir çalışmada uykuda yürüme ile ilişkili ilk genetik lokus olan 20q12-q13.12 tanımlanmıştır (36).

Uykunun bütünlüğünü bozan faktörler parasomni ataklarının ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre uykuda yürüme ve uyku terörünün daha sık gözlendiği saptanmıştır (37). Yine diğer uykuyla ilişkili solunum bozuklukları ve periyodik hareket bozukluklarının varlığının uykuda yürümeyi ve uyku terörünü tetikleyebildiği; tedavi edilmeleri durumunda parasomni ataklarının ortadan kalktığı gösterilmiştir (25). Bu tabloların ortaya çıkmasında çevresel faktörler, psikososyal stres faktörleri, ateşli hastalıklar, ilaçlar, alkol ya da madde kullanımları, alkol ya da madde yoksunluklarının önemli etmenler olduğu bildirilmektedir (38,39).

NREM parasomnilerin prognozu iyi, yaşla gerileyen hastalıklar olduğu bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda diğer gelişimsel hastalıklarla bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir. Yetmiş iki parasomnili çocukta eşlik eden perinatal risk faktörleri ve gelişimsel bozukluklar araştırıldığı çalışmada hastaların %38'inde perinatal risk faktörlerinin varlığı gösterilmiştir. Hastaların %41,7'de dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, %13,9'da disleksi ve disgrafi, %9,7'de gelişimsel disfazi, %6,9'da hafif motor ve/veya entelektüel disfonksiyon eşlik eden hastalıklar olarak bildirilmiştir. Tüm hastaların %40,3'ünde ise uykuyla ilişkili solunum bozukluğunun eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu

bulgular etiyolojide perinatal risk faktörlerinin rol oynayabileceğini ve eşlik edebilecek gelişimsel bozukluklarının bu hastalarda araştırılması gerektiğini düşündürmektedir (40).

2.1.3 Parasomni Prevalansı

NREM parasomnilerin çocukluk çağındaki yaygınlığı yaklaşık olarak; konfüzyonel uyanma için %17,3; uykuda yürüme için %17; uyku terörü için %1-6'dır. Erişkinlerde yaygınlığı ise konfüzyonel uyanma için %4,2; uykuda yürüme için %2; uyku terörü için %2,2 olarak bildirilmektedir. Yirmi beş yaşından sonra bu uyku bozukluklarının görülme sıklığı anlamlı olarak azalır (41-43).

Türkiye'de 971 ergenlik dönemi öncesi okul çocuğunda yapılan bir çalışmada parasomni prevalansı %14,4 olarak bildirilmiştir. En sık görüldüğü yaşlar 9-10 yaşları olarak belirlenmiştir (44).

2.1.4 Parasomni Sınıflandırması

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2) (1) parasomnileri üç ana başlıkta sınıflandırmıştır; arousal bozuklukları, genellikle REM uykusu ile ilişkili parasomniler ve diğer parasomniler. Alt başlıkları aşağıda belirtilmiştir.

A) Arousal Bozuklukları
    1- Konfüzyonel uyanma
    2- Uykuda yürüme (somnambulizm, uyurgezerlik)
    3- Uyku terörü
B) Genellikle REM Uykusu ile İlişkili Olan Parasomniler
    1- REM uykusu davranış bozukluğu
    2- Rekürren izole uyku paralizisi
    3- Kabus bozukluğu
C) Diğer Parasomniler
    1- Uyku ile ilişkili dissosiyatif bozukluklar
    2- Uykuda enürezis
    3- Uyku ile ilişkili inleme (katatreni)

4- Patlayan baş sendromu
5- Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar
6- Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu
7- Parasomni, sınıflandırılmamış
8- İlaç ya da madde kullanımına bağlı parasomni
9- Tıbbi durumlara bağlı parasomniler

2.2 NREM Parasomnileri (Uyanma Bozuklukları)

2.2.1 Konfüzyonel uyanma

Parasomilerin en hafif şekli olan konfüzyonel uyanma, gece uykusundan ya da gündüz şekerlemelerinde uyanma veya arousal reaksiyonları sırasında ortaya çıkan, yineleyici mental konfüzyon ya da konfüzyonel davranışlardır (1). Konfüzyonel uyanma gecenin ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusu sırasında ortaya çıkar. Ataklar uyandırılma ile tetiklenebilir; uykuda yürüme ve uyku terörünün parçası olarak da gözlenebilir (1,45).

Atak sırasında bireyin yer ve zaman oryantasyonu bozulmuştur. Sorulara yetersiz ve yavaş cevap verebilir. Konuşma ve düşünce hızı yavaşlamıştır. Bağırma, ağlama ve dövünme şeklinde ajite davranışlar sergilenebilmekteyse de fiziksel zarar görme çok sık değildir. Atak sırasında bireyi tamamen uyandırmak zordur. Atak süresi 5-15 dakika arasında olup, 30-40 dakikaya kadar uzayabilir. Geriye dönük olayla ilişkili amnezi vardır (45).

Genel popülasyondaki yaygınlığı %4,2 olarak bildirilmiştir (46). Bazı çalışmalarda; 3-13 yaş arasındaki prevalansı %17,3; 15 yaş üzerindeki prevalansı %6,9 olarak bildirilmiştir (47). Özellikle yürüme çağındaki çocukların %20 ile %50'sini etkilemektedir (2,48). Cinsiyet farkı olmadığı gösterilmiş, birçok olguda ailesel öykünün mevcut olduğu saptanmıştır (1). Çocukluklarda genellikle iyi seyirli olup yaşla birlikte sıklığı azalarak kaybolur. Konfüzyonel uyanmaları olan küçük çocuklarda sıklıkla adölesan dönemde uykuda yürüme gelişir. Erişkinlerde konfüzyonel uyanmanın iki alt tipi tanımlanmıştır;

şiddetli sabah uyku mahmurluğu ve uyku ile ilişkili anormal seksüel hareketler. Remisyon olmaksızın uzun dönem devam eder ve uyku ile ilişkili yaralanma ve şiddet içerikli davranış, okul ya da iş performansında düşüş gibi bir dizi komplikasyonla birlikte olabilirler. Erişkinlerde prognoz predispozan faktörlere bağlıdır. Predispozan faktörler uyku deprivasyonu (uyku yoksunluğu), sirkadiyen ritim bozuklukları, ensefelopati, SSS depresan ilaçları veya alkol kullanımı olarak bildirilmektedir.

Tanı kriterleri: (ICSD-2) (1)

A. Gece uykusu ya da gündüz şekerlemesinden uyanma ya da arousal reaksiyonu sırasında ortaya çıkan, tekrarlayan mental bulanıklık ya da konfüzyonel davranışlar görülür.

B. Bu bozukluklar başka bir uyku bozukluğu ya da nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç ya da madde kullanımına bağlı bozuklukları ile açıklanamaz.

Polisomnografik kayıtlar tipik olarak yavaş dalga uykusundan uyanma sırasındaki konfüzyonel uyanma varlığını göstermektedir. Konfüzyonel uyanmalar sıklıkla gecenin ilk üçte birlik kısmında görülür, ancak gecenin ilerleyen dönemlerindeki NREM uyku evrelerinde hatta gündüz şekerlemelerinde bile görülebilmektedir. Konfüzyonel uyanmalar sırasında EEG kısa süreli delta aktivitesi, teta paterni, tekrarlayan kısa uyanıklıklar ya da yaygın ve zayıf olarak reaktif alfa ritmini gösterebilir. Polisomnografi tanıya destek amaçlı kullanılıyorsa eş zamanlı video temel ihtiyaçtır. Polisomnografide atağın kayıtlanmamış olması konfüzyonel uyanma tanısını dışlamaz.

2.2.2 Uykuda yürüme (Somnambulizm)

Derin yavaş uykuda gecenin ilk üçte birlik bölümünde ortaya çıkan yataktan kalkma ve gezinme gibi ani motor aktiviteyle karakterize bir tablodur. Hareketler amaçsız olmakla birlikte organizedir. Bu hastalar; pencere açma, cam kırma, evden dışarı çıkma, atlama, zıplama, araç kullanma gibi kompleks ve bazen tehlikeli olabilecek davranışlar sergileyebilirler (1,25,42). Ancak bu kompleks davranışlar sert karakterde ve robotik görünümdedir. Bu aktivitelere bağlı yaralanmalar olabilir. Erişkinlerde özellikle erkeklerde şiddet içeren epizotlar görülebilir. Nadiren; cinayet, intihar, uykuyla ilişkili cinsel

davranışlar, yeme davranışı bildirilmiştir (41,43,52). Epizotlar sırasında yasanın suç kabul ettiği eylemde bulunulması halinde bu olgular için ceza sorumluluğunda azalma ya da ceza sorumluluğunun olmaması söz konusu olabilir.

Epizot sırasında uyku devam eder, kişinin uyandırılması güçtür, sonrasında bu olaya ait amnezi gelişir. Olgular genellikle atak bittiğinde yataklarına dönüp uykularına devam ederler. Uykuda yürüme epizotlarında taşikardi ve taşipne gözlenir; rüya deneyimlenmez (2). Uykusuzluk, yorgunluk, alkol ya da madde kullanımı epizotları arttırır.

Uykuda yürümenin genel popülasyonda prevalansı %2,5-5; erişkin popülasyonda %1,6-2,4; çocuk popülasyonda ise %2-14 olarak bildirilmektedir (41,50). Beş yaş civarında başlar, 12 yaş civarında en yüksek görülme sıklığına ulaşır. Yaşın ilerlemesi ile sıklığı giderek azalır. Beş-on iki yaş arasında çocukların %15'i en az bir kez uykuda yürüme epizodu öyküsüne sahiptir (50). Genellikle 15 yaşından sonra epizotlar sonlanır, 18 yaşından sonra başlaması nadirdir. Ergenlik döneminden sonra devam eden uykuda yürüme atakları, yüksek oranda mental hastalık insidansı ile bağlantılıdır (2). Yetişkinlerde ortaya çıkan uykuda yürümenin etiyolojisinde psikojenik faktörlerin rol oynadığı düşünülmekle birlikte, çoğu çocuklukta başlayıp devam eden olgulardır.

Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından farklılık yoktur. Uykuda yürüme hastalarında ailesel yatkınlık belirgindir. Hastaların %80'inde diğer aile üyelerinde uykuda yürüme ya da uyku terörü gözlenir (34,51). Uykuda yürüme hastalarında HLA alt tipi olan HLA DQB1*0501 arasında pozitif ilişki saptanmıştır (35).

Tanı kriterleri: (ICSD-2) (1)

A. Uyku sırasında hareketlilik görülür.

B. Hareket sırasında uykunun devamı, bilinç durumunda değişiklik ya da muhakeme yeteneğinde bozulma aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile gösterilir:

i. Kişinin uyanıklık aktivitesinde bozulma
ii. Epizottan uyanıldığında mental konfüzyon
iii. Epizot ile ilgili (tam ya da kısmi) amnezi

iv. Uygunsuz zamanlarda görülen olağan davranışlar
v. Uygunsuz ve yersiz davranışlar
vi. Tehlikeli ya da potansiyel olarak tehlikeli davranışlar

C. Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç ya da madde kullanımına bağlı bozuklukları ile açıklanamaz.

Ayırıcı tanıda nokturnal epilepsi, psikojenik fügler ve REM uyku davranış bozukluğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ergenlik döneminde uykuda yürüme atağı ile prezante olan düşük gradeli beyin tümörlü olgular bildirilmiştir. Bu nedenle atipik öyküye sahip veya geç başlangıçlı olgularda beyin görüntülemesi önerilmektedir (53).

Tipik davranışa eşlik eden yavaş dalga uykusundaki ya da NREM evre 2 uykusundaki arousal reaksiyonları tanı için güçlük destek sağlar. Polisomnografi kaydı esnasında atağın gösterilmemiş olması uykuda yürüme tanısını dışlamaz. Bununla birlikte, tipik davranışın olmadığı durumlarda artmış arousal reaksiyonlarının bulunması klinik tanıya katkıda bulunabilir. Polisomnografi ayrıca RDB tanısını dışlamak amacıyla, REM uykusu sırasında kas tonusunun normal olduğunu göstermede de yararlıdır.

2.2.3 Uyku terörü

Genellikle uykunun ilk 90 dakikası içerisinde; yavaş dalga uykusu sırasında ortaya çıkan, çığlık atma ve ağlama ile birlikte yoğun korkunun eşlik ettiği ve birlikte otonomik değişikliklerle karakterize bir bozukluktur. Uykudan uyanmada zorluk, atak sırasında mental konfüzyon, atak sonrasında olayla ilişkili amnezi (tam ya da kısmi), tehlikeli ya da potansiyel olarak tehlikeli olabilecek davranışlardan en az biri eşlik eder (54). Uyanma bozukluklarının en dramatik formudur (2). Atak sırasında çocuk alert ve gözleri açık görünmesine rağmen, ebeveynlerini tanıyamaz. Ailenin avutma çabası fayda sağlamayabileceği gibi atak süresinde uzamaya neden olabilir (41,55,56). Atak genellikle 5 dakikadan uzun sürmez. Atak sonunda çocuk rahatlayarak yatağa geri döner. Atak bitmeden uyandırılması durumunda olgular korku tanımlayabilmekte birlikte rüya içeriğine sahip yaşantı aktarılmaz. Uyku teröründe motor aktivite belirgindir, her epizotta korku ile birlikte taşikardi, taşipne, terleme gibi otonomik belirtiler vardır (2).

Çocukluk çağında, ileri yaşlara göre daha sıktır ve zirve yaptığı yaşlar 5-7 yaşlardır. Tipik olarak ergenlik döneminden önce düzelir. Uyku terörünün yaygınlığının çocuklarda %1-6, yetişkinlerde %1'den az olduğu tahmin edilmektedir (41,43). Bin yetişkin kişiyle telefonla görüşülerek yapılan bir çalışmada; uyku terörünün hayat boyu prevalansı %10,4; son üç aylık döneme ait prevalansı %2,7 olarak bildirilmiştir (47).

Birinci derece akrabalarda görülme riski 10 kat daha fazladır. Uyku terörü tanısı alan bireylerin aile bireylerinde uykuda yürüme öyküsü de daha sıktır (57).

Etiyolojisinde SSS matürasyonu ile ilişkili faktörler olduğu düşünülmektedir. Erişkinlerde ani başlayan uyku terörü ataklarında, epilepsi başta olmak üzere organik etiyoloji mutlaka araştırılmalıdır. Erişkinlerde uyku terörüne kişilik bozuklukları, posttravmatik stres bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik komorbid hastalıklar daha sık eşlik etmektedir (54,57).

Ayırıcı tanıda kabus bozukluğu başta olmak üzere diğer parasomniler ve epilepsi atakları düşünülmelidir. Tanı sorunu teşkil eden uyku terörü ve kabus bozukluklarının ayırt edici özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda dışlanması gereken REM ile ilişkili diğer bir parasomni olan REM uykusu davranış bozukluğunu (RDB) uyku teröründen ayıran başlıca özellik ise, REM uykusunda ortaya çıkması ve atak esnasında rüya içeriği ile ilişkili motor aktivite sergilemesidir.

Tablo 1: Uyku terörü ve kabus bozukluğu arasındaki farklılıklar (58)

	Uyku Terörü	**Kabus Bozukluğu**
Yaş	3-8 yaş arası	Her yaşta
Cinsiyet	Erkeklerde daha fazla	Fark yok
Görüldüğü uyku fazı	NREM	REM
Uyandırılabilme ihtimali	Yok	Var
Amnezi	Hayır	Evet
Stresin tetikleyici etkisi	Var	Var

Yatak odasının güvenliğinin sağlanması tedavide ilk basamaktır. Epizotların ergenlik dönemine kadar devam etmesi durumunda psikiyatrik etiyoloji açısından psikiyatri ile konsülte edilmelidir (59).

Tedavide serotonin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar yararlı sonuç verir. Medikal tedavide ergenlik döneminin sonlarından itibaren yetişkinlikte de hipnotiklerin yeri bulunmaktadır (60).

Tanı kriterleri; (ICSD-2) (1)

A. Uyku terörü epizodu uyku sırasında aniden, sıklıkla yoğun korkuyu yansıtan davranışsal bulguların ve otonom sinir sistemi aktivitesinde artmanın eşlik ettiği ağlama ya da yüksek sesli bir çığlık ile başlar.

B. Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:

i. Kişinin uyanmasında zorluk

ii. Epizottan uyanıldığında bilinç bulanıklığı

iii. Epizoda yönelik amnezi (tam ya da kısmi)

iv. Tehlikeli ya da potansiyel tehlikeli davranışlar

D. Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç ya da madde kullanımına bağlı bozuklukları ile açıklanamaz.

Polisomnografik olarak atak tipik olarak yavaş dalga uykusunda ani uyanıklık reaksiyonu ile başlar. Atağın kayıtlanmadığı normal bir polisomnografi sonucu uyku terörü tanısını dışlamaz.

Arousal bozuklukları başlığı altında ele alınan NREM parasomnileri ve RDB arasındaki farklar aşağıda tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: NREM ve REM uyku davranış bozukluğu arasındaki farklılıklar (61)

	NREM parasomniler	**REM uykusu davranış bozukluğu**
Başlangıç yaşı	Çocukluk çağında başlangıç, adölesan dönemde azalır	Genellikle 50 yaş sonrası başlangıç
Cinsiyet	Fark yok	Erkeklerde daha sık
Tetikleyici faktörler	Uyku deprivasyonu, ateşli hastalık	Yok
Uykuda ortaya çıkma dönemi	Gecenin ilk üçte birlik döneminde	Gecenin daha geç dönemlerinde
Epizot sıklığı	Aynı gece epizot tekrarlamaz	Genellikle gecede bir epizot olur, dörde kadar çıkabilir
Epizot süresi	Uzun (dakikalar)	Kısa (saniyeler-dakikalar)
Polisomnografik özellikler	Yavaş dalga uykusunda arousal	Atonisiz REM
Epizottaki motor aktivite özellikleri	Uykuda gelişen ani arousal, değişken derecelerde motor aktivite, çığlık atma, ağlama, verbalizasyon, korku	Rüya içeriği ile uyumlu motor davranışlar, insanlara hayvanlara saldırma, kavga etme
Epizottaki otonomik aktivasyon	Belirgin	Az ya da yok
Olayı hatırlama	Genellikle hatırlanmaz	Rüya anlatır

2.3 Parasomnide Tedavi

Sağlıklı çocuklarda ve ergenlik döneminde gözlenen parasomni atakları nadiren tedavi gerektirir. Kimi olgular psikiyatrik yaklaşıma olumlu yanıt verir (62). Uykuda

yürüme ve uyku terörü atakları olan hastaların ailelerine çevre güvenliğinin olabildiğince sağlanması anlatılmalıdır (güvenlikli pencere, alarm sistemi vb.) (14). Parasomni ataklarının sık ortaya çıkması, hastanın kendisi ya da çevresi için tehlike oluşturması durumunda farmakoterapi başlanması düşünülmelidir.

Erişkin NREM parasomili hastalar için davranışsal stratejiler (62):

1- Düzenli uyku uyanık siklusunu korumak, uyku yoksunluğundan kaçınmak
2- Arousal'a neden olarak parasomni atağını tetikleyebilecek uyaranlardan kaçınmak (yüksek ses, ışık, ağrı, noktüri vb.)
3- Ağır egzersiz, bitkinlik ve emosyonel stresten uzak durmak
4- Eşlik edebilecek uyku apne sendromu, huzursuz bacak sendromu ve gastroözafagial reflü gibi hastalıklar araştırılarak tedavi etmek
5- Alkol, antipsikotik, antidepresan, antihistaminik ve sedatif hipnotiklerden kaçınmak

Nadiren farmakoterapi gerektiren konfüzyonel uyanma bozuklukları için spesifik bir farmakoterapi yoktur. İmipramin, klomipramin gibi trisiklik antidepresanlar ve düşük doz klonazepamın bazı hastalarda yararlı olduğu bildirilmektedir (39).

Uykuda yürüme bozukluğunun farmakoterapisinde randominize kontrollü yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavide birinci basamakta destekleyici yaklaşım ve öneriler yer alır (63). Birçok olguda diyazepam (2-5 mg/gün) gibi benzodiyazepinlerin yaralı olduğu bildirilmiştir (50). Çift kör yapılmış bir çalışma da ise plaseboya üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (64). Klonazepam (0,5-2 mg/gün) etkinliği en çok gösterilmiş olan ilaçtır (65,66). Triozolam (0,25 mg/gün) ve flurozepam gibi diğer benzodiyazepinlerin de tedavide etkili oldukları gösterilmiştir. Ayrıca 20-100 mg/gün dozunda imipramin birçok hastada uykuda yürüme ataklarını azalttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. İzole olgu bildirilerinde paroksetinin de etkili olduğunu saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise uyku zamanından yarım saat önce 5 mg dozunda melatonin alımı önerilmektedir (63).

Uyku terörü tedavisinde de hasta ve yakınlarına öncelikle davranışçı yaklaşımlar anlatılmalı, güvenlik önlemlerinin sağlanması bildirilmelidir. Farmakolojik tedavide diyazepam (5-10 mg/gün), klonazepam (0,5-2 mg/gün), imipramin ve klomipramin etkili

olduğu; paroksetin, trazadon, melatonin ve serotonin prekürsörü olan L-5 hidroksitriptanın da uyku terörü ataklarını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (63).

2.4. NREM Parasomnileri – Nokturnal Frontal Lob Epilepsi (NFLE) Ayrımı

Uykuda oluşan motor davranışsal epizotların; NREM parasomnisi olduğu kanısına varmak için en önemli nokta; ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanmasıdır. Ayırıcı tanıda başta epilepsiler yer almaktadır. NFLE, NREM parasomnileri ile en sık karışan epilepsi tipidir. Klinik özellikler iki durum arasında çokça benzer özellik sergileyebileceği gibi, her iki tablo aynı kişide görülebilir. Anamnez ve ev video kayıtları ile bu epizotlar tanısal açıdan ayırt edilmeye çalışılır.

NFLE'de ortalama başlangıç yaşı 11-12 yaşları olmakla birlikte daha erken ve daha geç başlangıçlar da görülmektedir. NREM parasomnileri genellikle 10 yaşından daha önce başlar. NFLE'de ataklar genellikle haftada birkaç kez ile her gün sıklığındadır. NREM parasomnilerinde ise ataklar genellikle ayda birkaç kez görülür. NFLE gecenin herhangi bir zamanında görülebilirken, NREM parasomnileri gecenin ilk 1/3 döneminde ortaya çıkar. Atak genellikle NFLE'de bir dakikadan daha kısa sürede sonlanır, NREM parasomnilerinde ise atak birkaç dakika sürme eğilimindedir (67).

Uyanıklık EEG'leri parasomnide normal iken, NFLE'de de anormallik saptanmayabilir. NFLE'de, interiktal uyku EEG'leri %50 normal saptanır. Her iki formda da iktal EEG anormal saptanabilir; zemin aktivitesinde teta ve delta fokal ritmik aktivite, atak başlangıcında, sonunda delta boşalımları her iki formda da tanımlanmıştır. Bu nedenle doğru tanıya gidilmesi için EEG değil video-polisomnografi kaydı önerilmektedir (67).

2.5. Parasomni tanısında EEG ve polisomnografinin yeri

Uykuda anormal hareket ve davranışlarla karakterize motor olayların yaşandığı parasomni ve nokturnal nöbetlerin ayırıcı tanısı tedavi planlaması açısından oldukça önem taşır. Bu ayrımı için anamnez bilgileri ve ev video kayıtları değerli veriler sağlar.

Polisomnografi uyku ile ilgili fizyopatolojik parametrelerin eş zamanlı kayıtlanması işlemidir. Çok tipik anamnez bilgileri olan parasomni hastalarında video polisomnografi tetkiki önerilmemektedir (2).

Yapılan birçok çalışmada parasomni tablolarında EEG'de biyoelektrik aktivite bozukluğunun olmadığı gösterilmiştir (14). EEG parasomni tanısında kullanılmamakla birlikte, özellikle uyku EEG nokturnal epilepsilerin ayırıcı tanısı için kullanılmaktadır.

Video EEG-polisomnografi monitörizasyonu, gece uykuda motor ve davranışsal epizotları olan hastaları değerlendirmek için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (4-6). Video EEG-polisomnografi'de yer alan EEG kanallarından elde edilen veriler epileptik odak varlığını incelemede yardımcı olmaktadır. Video-polisomnografik kayıt sırasında atak gerçekleşmesi, parasomnileri değerlendirmede yararlı olmaktadır (69). NREM instabilitesine bağlı olarak, parasomni atağından hemen sonrasında polisomnografide 10 saniyeden uzun süren hipersenkron delta aktivite kayıtlanabilir. Ardından arousal sonrası EEG'de yavaş kortikal aktivite saptanır (9). Parasomni hastalığının intermittan doğasının yanı sıra yabancı çevre koşulları nedeniyle evdeki uykuya göre laboratuvar ortamında gerçekleşen uykuda yavaş dalga uykusu oranı düşeceği içindir ki rutin koşullarda polisomnografide parasomni atağı kayıtlanma şansı azalacaktır (70). Bu koşullarda polisomnografide NREM uyku instabilitesi saptanması NREM parasomni tanısı koymaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (69).

Parasomnide polisomnografik değerlendirmenin diğer bir rolü, nokturnal davranışlara neden olabilecek uykuyla ilişkili solunum bozukluklarını dışlamaktır. NREM ve REM uykusu sırasında OSAS'ın neden olduğu uyku bölünmeleri konfüzyonel uyanma ve uykuda yürümeye neden olabileceği bildirilmiştir (39,71).

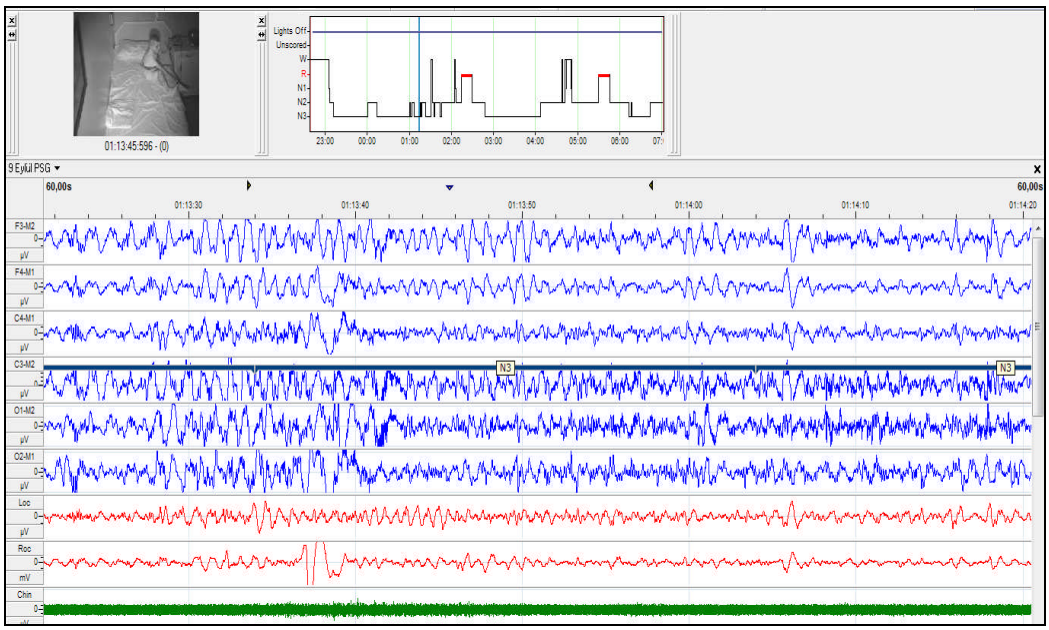
Bazı merkezlerde tanıyı olasılığını arttırmak için, 25 saatlik uyku deprivasyonu sonrası gerçekleştirilen polisomnografi kaydında yavaş derin uyku sırasında hastayı uyandırarak NREM parasomni atağı tetiklenmeye çalışılmıştır. Uykuda yürüme öyküsü olan hastalarda uyku deprivasyonu olmaksızın gerçekleşen yavaş derin uykudan uyandırılan hastaların yalnızca %30'unda atak kayıtlanabilirken, uyku deprivasyonu sonrası ortaya çıkan yavaş derin uykudan uyandırılan hastaların tamamında uykuda yürüme atağı kayıtlanmıştır. Kontrol vakalarına aynı protokol uygulanmasından sonra hiçbirinde NREM parasomni atağı kayıtlanmadığı için sensitivitenin %100 olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak tanıyı kolaylaştırabileceği için bu yöntemin uygulanabileceği belirtilmiştir (72).

ICSD-1'de NREM parasomnilerin tanı kriterlerinde polisomnografik verilere dayalı özellikler yer almaktaysa da, ICSD -2'de ise NREM parasomnilerin tanı kriterleri arasında polisomnografi kaydından elde edilen veriler yer almamıştır (1, 49). Ancak uykuda motor ve davranışsal epizotlar tanımlayan hastalara ayrıcı tanı açısından altın standart yöntem olan video polisomnografi kaydının gerçekleştirilmesi öneri olarak belirtilmiştir.

Parasomnide polisomnografi kaydı üç nedenle önemlidir:

1. Uykuda tanımlanan motor ve/veya davranışsal olayın parasomni atağı olup olmadığını saptamak,
2. Parasomniyi tetikleyebilecek diğer uyku bozukluklarını saptamak (OSAS, PLM),
3. Uykunun makroyapısını ve mikroyapısını incelemek.

Şekil 1'de PSG ile konfüzyonel uyanma tanısı alan bir olgununun epok örneği gösterilmiştir.



Şekil 1: Yavaş dalga uykusu sırasında kayıtlanan konfüzyonel uyanma atağı. Gecenin ilk yarısında kayıtlanan bu atakta hasta yatağa oturup, boş gözlerle duvara bakmıştır. Bu sırada EEG kanallarında uykunun devam ettiği gözlenmiştir (F3-M2, F4-M1, C4-M1, C3-M2, O1-M2, O2-M1, sağ-sol elektrookülogram (EOG), çene elektromiyogram (EMG), video kaydı, tüm gece hipnogram)

2.6. Uyku Fizyolojisi

Uyku; aktif, kompleks, organize, yüksek düzeyde düzenlenmiş, farklı nöron gruplarının etkilendiği, amacı tam olarak bilinmeyen, yaşam için gerekli bir durumdur (73). Yaşamımızın 1/3'ünü geçirdiğimiz uykunun işlevleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konudaki teoriler; uyku sırasında vücut ve beyin dokularının onarılması, enerji korunması, farklı çevre şartlarına uyum sağlanması, belleğin güçlendirilmesi, sinaptik nöral ağın bütünlüğünün sağlanması, gen protein sentezi ve termoregülasyon sağlanması olarak sıralanabilir (74).

Uykunun başlaması için sempatik regülasyondan parasempatik regülasyona doğru kayma gerçekleşir. Uyku başlangıcında; ventrolateral preoptik nukleusta nöronlar ateşlenir, talamokortikal nöronlar hiperpolarize olur. Beyinsapı, hipotalamus ve bazal önbeyin aktive edici sistemler baskılanır. Ventrolateral preoptik nukleustaki nöronların ateşlemesi arttıkça uyku derinliği artar. Aksine uyanıklık veya REM uykusuna dönüşü sağlamak amacıyla beyin sapındaki eksitatör inputlar talamokortikal nöronları depolarize eder (75,76).

1930'lu yıllarda EEG kayıtlarının yapılmaya başlamasından sonra Berger ilk defa insanda uyku EEG kaydı yapmış, uyku ve uyanıklıkta beynin farklı elektroensefalografik aktivitelerini ortaya koymuştur. Bunun ardından 1950'lerde Aserinsky ve Kleitman ilk kez REM uykusunu tanımlamışlardır. 1968'de ise Rechtschaffen ve Kales başkanlığında toplanan komite tarafından normal erişkin bireylerde uyku skorlamasının kuralları belirlenmiştir (76).

2007 yılından itibaren AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) önerdiği yeni skorlama kuralları uygulanmaya başlanmıştır (77).

Normal uykunun başlıca iki dönemi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı dönem NREM, hızlı göz hareketlerinin olduğu dönem ise REM olarak adlandırılır. İki dönemin oluşturduğu bir döngü yaklaşık 90 dakika sürer ve gece boyu dört-altı kez tekrarlar.

NREM dönemi, uykunun %75-80'ini oluşturur ve üç evreye ayrılır. Evre I total uyku süresinin %2-5'ini, Evre II %45-55'ini, Evre III %20-25'ini oluşturur. NREM döneminde nöronal aktivite, vücut sıcaklığı ve metabolik hız düşer; sempatik aktivite, kan

basıncı ve kalp hızı azalır, parasempatik aktivite artar, kas tonusu ve refleksler azalsa da normal sınırlar içindedir. Evre 1**;** uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Evre 2**;** toplam uyku süresinin %45-55'ini oluşturan, daha derin bir uyku evresidir. Bu dönemde kas tonusu azalmaya devam eder, EEG'de uyku iğcikleri ve K kompleksleri belirgindir. Evre 1 ve 2'si birlikte yüzeyel uyku dönemini oluşturmaktadır. Evre 3 ise kas tonusunun daha önceki evrelere göre daha da düştüğü, uykunun en derin safhasıdır. Daha önce derin uyku dönemi evre 3 ve 4 olarak adlandırılırken, 2007 yılında AASM'nin önerisiyle, uyku ve ilişkili olayların skorlaması değiştirilmiştir. Evre 3 ve 4 birleştirilerek evre 3 olarak kabul edilmiştir. Evre 3 derin uyku dönemi olarak adlandırıldığı gibi yavaş dalgalı uyku adını da alır. Evre 3, toplam uykunun ancak %20-25'ini oluşturmakta (77,78) ve yaşla birlikte oranı azalmaktadır (79).

REM dönemi toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. Polisomnografide göz hareketlerinin kayıtlandığı kanallarında hızlı göz hareketleri yazdırılır. EEG'de düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite gözlenir. Tüm vücutta kas tonusu azalır, kalp atımları ve solunum düzensizleşir. Bu dönem 90 dakikada bir 5-30 dakikalık süreçler halinde ortaya çıkmakta, uykunun ilerleyen dönemleri ile birlikte daha uzun sürelerle devam etmektedir (73,77,78).

2.7. Hipersenkron Delta Aktivitesi

Hipersenkron delta aktivitesi (HSD) EEG'de; derin yavaş uyku sırasında sürekli yüksek voltajlı (>150 microvolt) delta aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (7,10,71,80). İlk kez 1965'de Jacobson ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (80). Daha sonra yapılan çalışmalarda erişkinlerde uykuda yürüme ve uyku terörünün bazen (10,71), genellikle (81) ya da her zaman (10, 83) bu aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

HSD; derin yavaş uyku ya da parasomni epizodundan hemen önce yalnızca yetişkinlerde tanımlanmıştır (9,10,81,82). Bu bulgulara karşılık olarak bebeklerde ve çocuklarda C3-A2 ya da C4-A1 EEG kanallarından 100-500 microvolt yavaş dalga aktivitesi kayıtlanmış bu dalgaların HSD olabileceği düşünülmüştür (83).

Uykuda yürüme ya da diğer parasomni öyküsü olmayan kişilerde HSD görülebileceği gibi, aksine şiddetli parasomni öyküsü olan hastalarda HSD saptanmayabilir. Bu nedenle HSD, NREM parasomni tanısı için düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (84).

CAP tanımlandıktan sonra bu hipersenkron yavaş delta; CAP'ın fazlarından olan A1 ve olasılıkla A2'nin parçası olarak kabul edilmektedir (85).

2.8 Siklik alternan pattern (CAP)

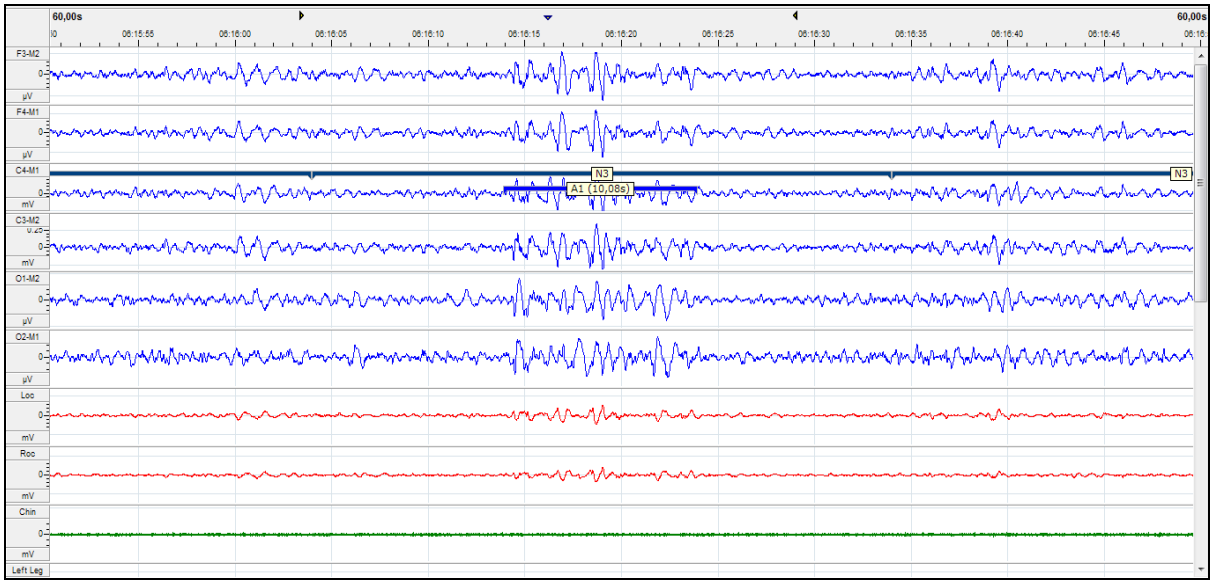
Elektroserebral ritimler (delta, teta, alfa, beta, iğcikler); kesintisiz, tonik biyoelektriksel osilasyonlar olup periyodik EEG aktiviteleri tarafından kesintiye uğratılırlar. Periyodik EEG aktiviteleri; saniyeler içinde düzenli aralıklarla tekrarlayan elektrokortikal olaylardır. Bu aktiviteler ani frekans ya da amplitüd değişikliği ile zemin ritminden ayırt edilebilirler (86).

CAP, NREM uykuda ortaya çıkan periyodik EEG aktivitesidir. Zemin ritminden ayırt edilebilen geçici, maksimum bir dakika aralıklarla tekrarlayan elektrokortikal olaylarla karakterize sekanslardır. CAP; uyku instabilitesi, uyku bozukluğu ya da her ikisinin varlığını göstermektedir. NREM uykuda fizyolojik olarak ortaya çıkmakta, ancak uykuda solunum bozuklukları ve periyodik bacak hareketleri gibi uyku patofizyolojileri ile ilişkili olarak oranı artmaktadır. Fizyolojik NREM uykusu içinde yer alan CAP ritmi ilk kez 1985'te Terzano ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (87). CAP hem yetişkinlerde hem de çocuklarda mevcut olduğu için hayat boyu uyku patofizyolojilerin araştırılmasında sensitif bir araç olarak kullanılabilir (11).

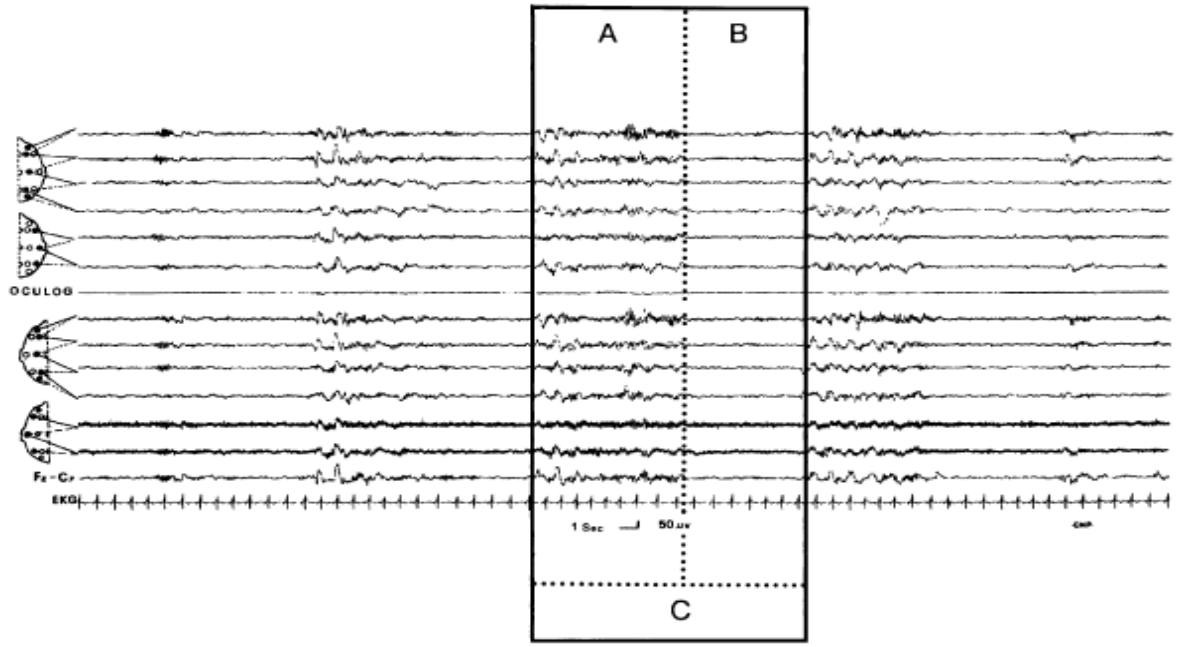
Bu konuda kayıtlama ve skorlamanın kolaylaştırılması ve bir ortak terminoloji oluşturulması amacı ile 2002'de konsensus raporu yayınlanmıştır (86). Buna göre periyodik EEG aktiviteleri üç parametre ile karakterizedir; tekrarlayan kısım (faz A), ara dönemdeki zemin ritmi (faz B), periyod ya da siklus (faz A ve faz B'nin toplamı). Her bir faz 2-60 sn arasındadır. CAP dizisi birbirini izleyen en az iki CAP siklusundan oluşur; mutlaka A fazı ile başlar, B fazı ile sonlanır. CAP dizileri için süre ve CAP siklus sayısı açısından üst sınır yoktur.

A fazı frekans ve amplitüd farklılığı ile zemin aktivitesinden kolaylıkla ayrılabilen tipik olarak NREM uykuda gözlenen geçici aktivitelerden oluşur. B fazı ile karşılaştırıldığında yavaş-yüksek voltajlı ritimler, hızlı-düşük voltajlı ritimler ya da her ikisini de içeren mikst patternlerden oluşur. Bir A fazı; delta dalgaları, verteks keskinleri, K-kompleksleri (uyku iğciği ile birlikte veya değil), polifazik boşalımlar, K-alfa, intermittan alfa ve EEG arousallarını içerebilir. B fazı bulunduğu evreye uygun zemin aktivitesinden oluşur.

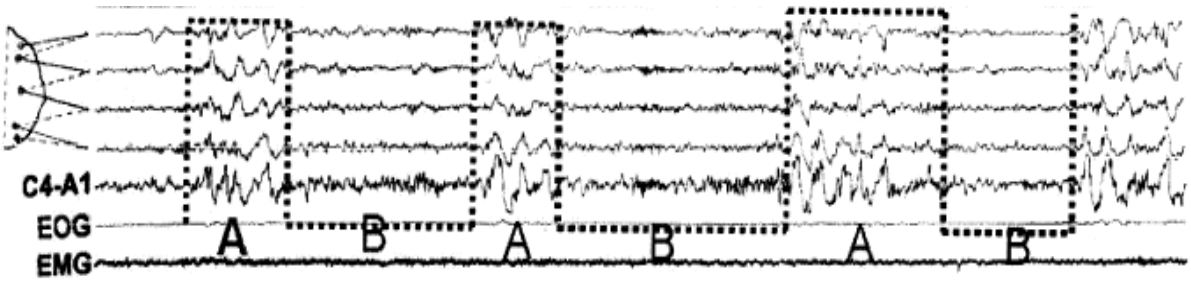
Delta dalga boşalımları; en az iki dalgadan oluşan, 0,5-4 Hz aralığında, amplitüdü zemin amplitüdünün 1/3'ünden yüksek aktivitelerdir. Frontotemporal bölgelerde en belirgin olarak ortaya çıkar. NREM evre 2'de de görülebilirken, daha sıklıkla NREM evre 3'te görülürler (Şekil 2). Delta dalga boşalımları, derin yavaş delta ritmine göre daha yavaş frekanslıdır.



Şekil 2: NREM evre 3'te zemin aktivitesinden kolaylıkla ayırt edilebilen delta dalga boşalımlarından oluşan A fazı. (F3-M2, F4-M1, C4-M1, C3-M2, O1-M2, O2-M1, sağ-sol elektrookulogram (EOG), çene elektromiyogram (EMG). (DEÜTF Uyku Boz. ve Epilepsi İzlem Lab. kayıtlarından alınmıştır.)



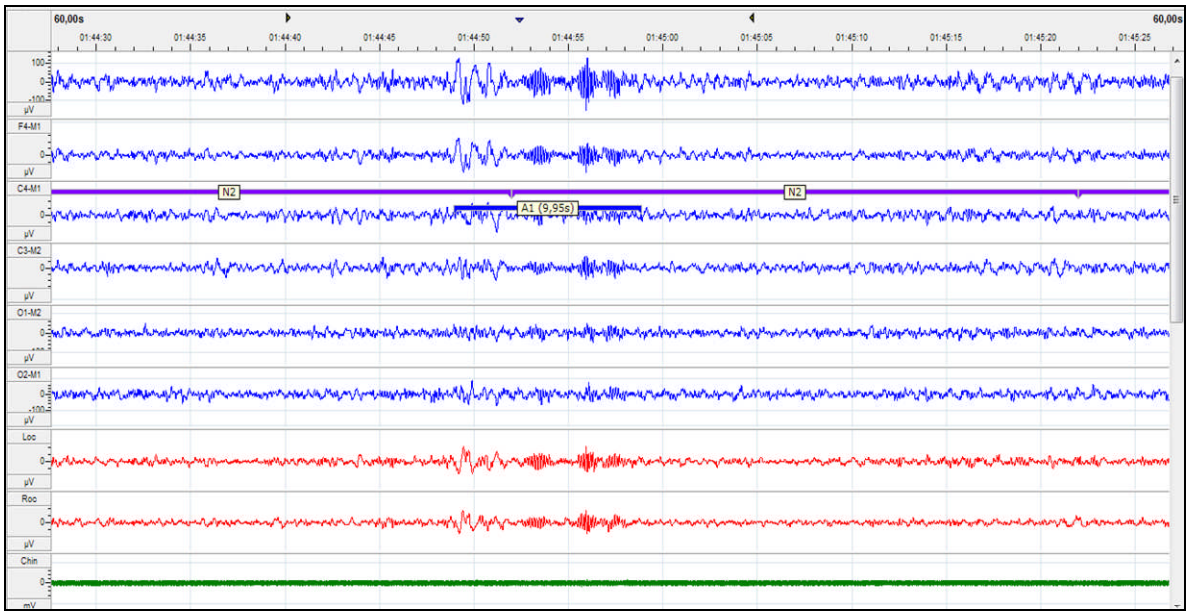
Şekil 3: NREM evre 2'ye ait CAP örneği. Faz A (A) ve onu takip eden faz B (B) bir CAP siklusunu (C) oluşturur. (Fp2–F4, F4–C4, C4–P4, P4–O2, F8–T4, T4–T6; Fp1–F3, F3–C3, C3–P3, P3–O1, F7–T3, T3–T5, Fz–Cz montajlar; OCULOG: Okulografi; EKG: Elektrokardiografi) (Terzano MG et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern in human sleep, Sleep Medicine 3, 2002;187-199'dan alınmıştır.)



Şekil 4: NREM evre 2'de üç CAP siklusundan oluşmuş CAP dizisi örneği. (EOG: Okulografi; EMG: elektromiyografi) (Halasz P et al. The nature of arousal in sleep, J. Sleep Res 13, 2004; 1-23'ten alınmıştır.)

Verteks keskin dalgaları; 50-200 msn. süreli, değişken amplitüdlü, maksimal amplitüd santral derivasyonlardan kayıtlanan aktivitelerdir. Verteks keskin dalga dizileri; 2 saniyeden daha uzundur, iki ya da daha fazla tekrar içerir ve NREM I' den NREM II' ye geçişte sık rastlanır.

K - kompleks grupları; iki ya da daha sık K - kompleks içeren serilerdir. Her K-kompleks bifazik -trifazik patterne sahiptir, önce hızlı negatif sonrasında yavaş pozitif komponenti vardır (Şekil 5). K-kompleks süresi 0,5-2 sn. arasındadır, K-kompleks dizileri genellikle 2 saniyeden uzundur. NREM II – III evrelerinde görülür.

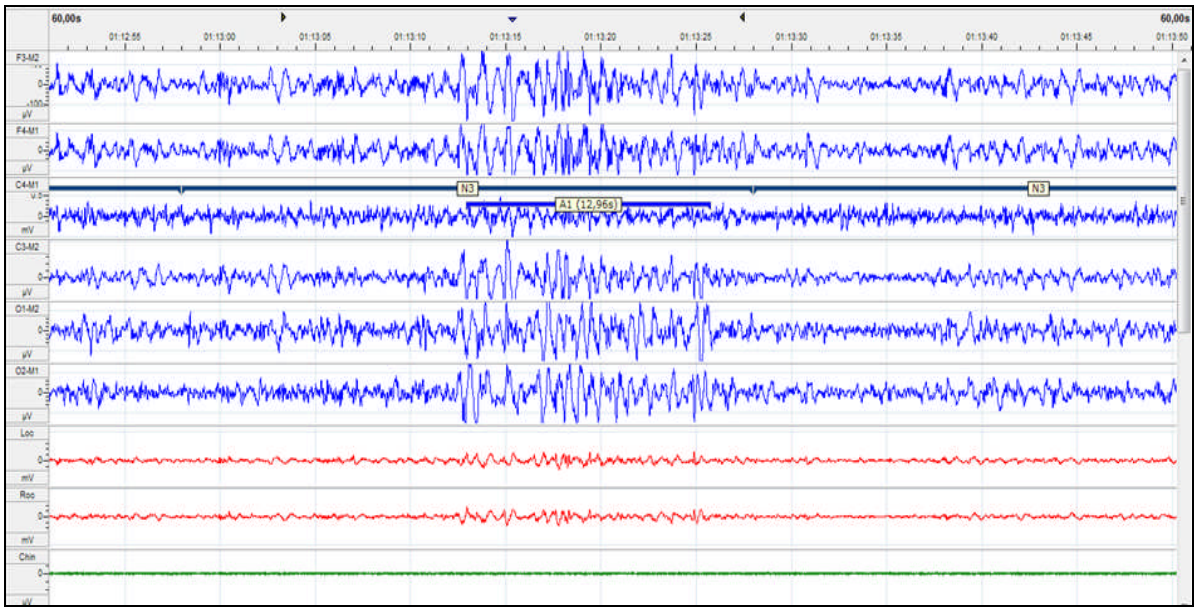


Şekil 5: NREM evre 2'de gözlenen alfa iğciği ile birlikte K-kompleksi (DEÜTF Uyku Boz. ve Epilepsi İzlem Lab. kayıtlarından alınmıştır)

Polifazik boşalımlar; teta, delta ya da beta ritimlerine karışan yüksek voltajlı delta dalgalarıdır. İki ya da daha fazla delta aktivitesi içerir (Şekil 6). NREM evre 2'de, özellikle REM uyku evresinden önce görülür. NREM evre 3 evresinde de görülebilir.

K-alfa paterni; K-kompleks aktivitesini izleyen, 2 sn ya da daha uzun süreli delta dalga boşalımıdır.

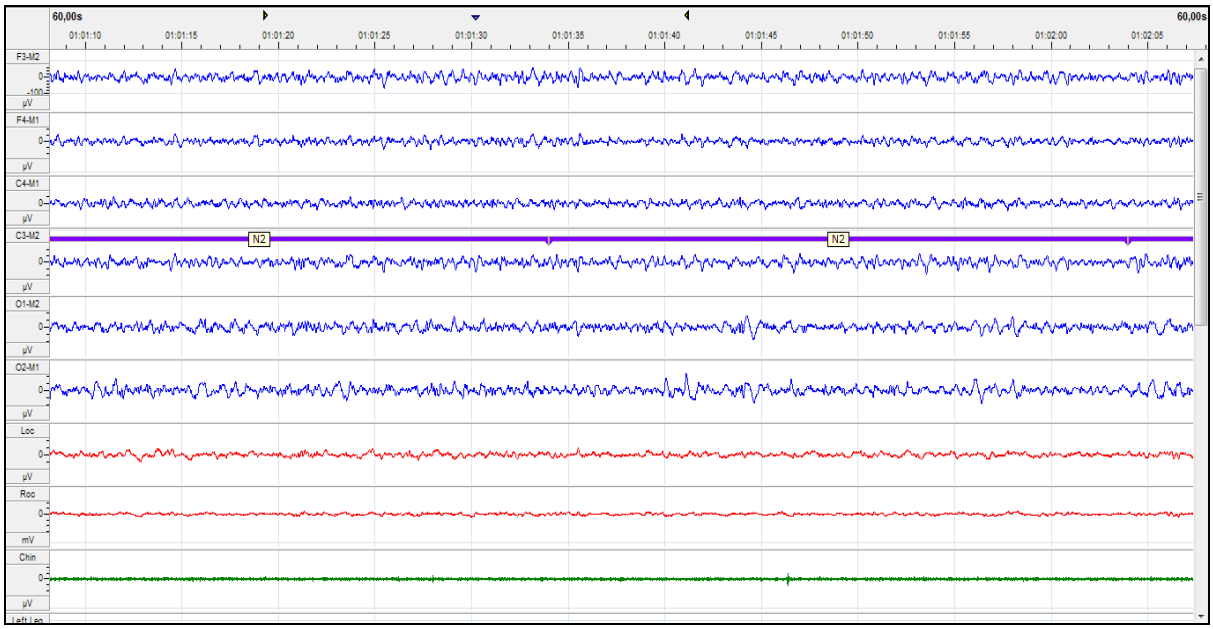
Alfa ritmi, 8-13 Hz genellikle arka derivasyonlardan kayıtlanan ritimdir. İntermittan alfa; uyanıklıktan NREM I uykuya geçişte görülen aralıklı alfa aktivitesidir. Uyku derinleştikçe görülmez. Kaybolmadan hemen önce amplitüdü artar, frekansı azalır. Uyku başlangıcında, NREM evre 1 ve REM uyku evrelerinde görülebilir.



Şekil 6: NREM evre 3'te ortaya çıkmış olan polifazik boşalım (DEÜTF Uyku Boz. ve Epilepsi İzlem Lab. kayıtlarından alınmıştır.)

EEG arousalları; 3 sn. ve/ veya daha uzun süren, ani frekans değişimleridir (teta, alfa, beta ritimlerini içerir, ancak uyku iğciği dışarıda bırakılmalıdır).

Arousal komplekslerin gözlenmediği 60 saniyeden uzun süren ritmik ve stabil olan bölümler non-CAP olarak adlandırılır (Şekil 7). İzole bir faz A non-CAP olarak kabul edilir. Bir CAP dizisinin faz A ile sonlanması halinde de non-CAP olarak kabul edilir ve CAP dizisinden non-CAP'a geçişi sağlar.

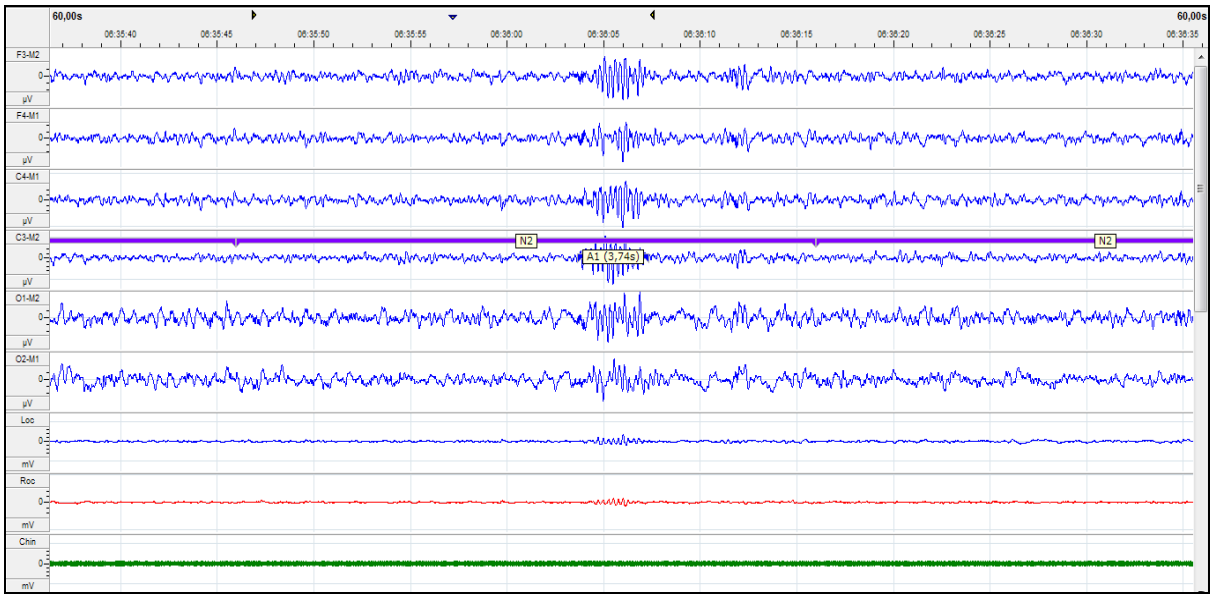


Şekil 7: NREM evre 2 ye ait bir non-CAP dönemi (DEÜTF Uyku Boz.ve Epilepsi İzlem Lab. kayıtlarından alınmıştır.)

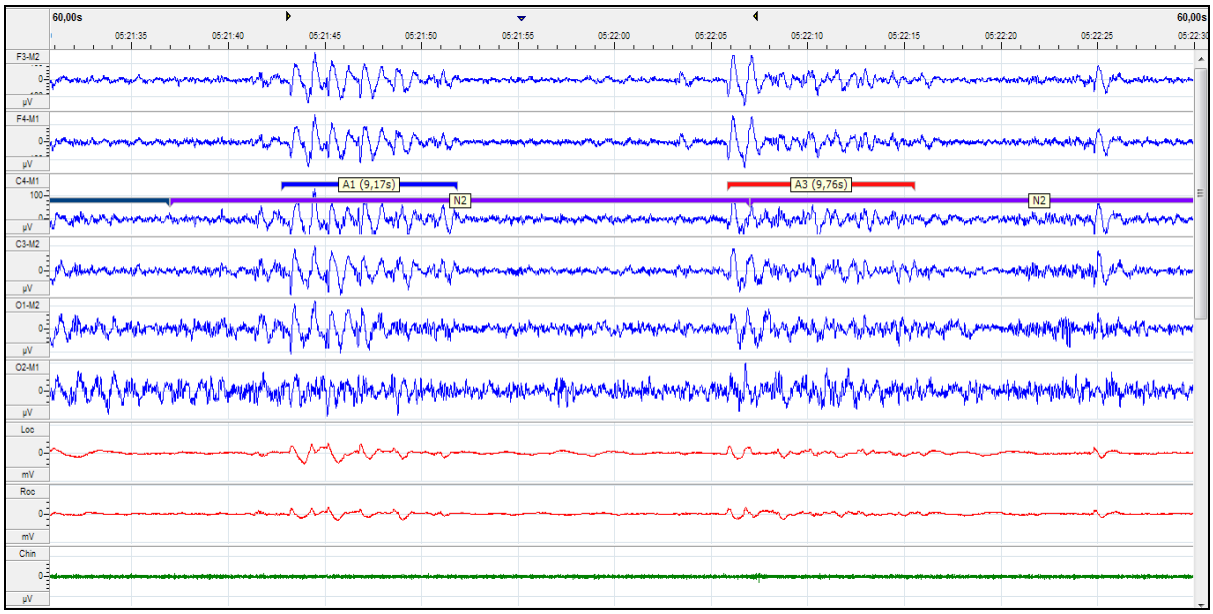
CAP dizisinin başlangıcından önce en az 60 sn süren non-CAP dönemi olmalıdır. Bu kuralın geçerli olmadığı üç istisna vardır;

- NREM uykunun hemen başlangıcındaki ilk CAP dizisi
- Uyanıklıktan uykuya geçişin hemen sonrasındaki dönem
- REM'den NREM uykuya geçişin hemen sonrasındaki dönem

A fazı EEG senkronizasyon derecesine göre 3 alt tipe (A1, A2 ve A3 alt tipleri) ayrılır. Alt tip klasifikasyonunda yüksek voltajlı yavaş dalgalar EEG senkronizasyonunu, düşük amplitüdlü hızlı ritim ise EEG desenkronizasyonunu gösterir. A1 alt tipinde EEG senkronizasyonu temel aktivitedir. Senkronizasyonun göstergesi olan delta dalga boşalımları, K-kompleksi dizileri, verteks keskin dalgaları %80'in üzerinde, polifazik boşalımlar ise %20'nin altındadır. A2 alt tipinde desenkron EEG %20-50 arasında, A3 alt tipinde ise %50'nin üzerindedir. A3 fazında temel aktivite düşük voltajlı, hızlı ritimdir; K-alfa, EEG arousalları ve polifazik boşalımlardan oluşur. CAP dizisi içindeki hareket artefaktı faz A3 olarak skorlanır. Alfa aktivitesinin yüksek senkronizasyon özelliği nedeniyle, NREM evre 1 ve REM döneminin temel aktivitesi olmakla birlikte NREM evre 2 ve 3'te de görülebilen intermittant EEG alfa, alt tip A1 olarak skorlanır (Şekil 8).



Şekil 8: NREM evre 2'de gözlenmiş olan intermittan alfa A1 olarak skorlanmıştır (DEÜTF Uyku Boz.ve Epilepsi İzlem Lab.kayıtlarından alınmıştır.)



Şekil 9: NREM evre 3'ten NREM evre 2'ye geçiş sırasında farklı faz A tipleri içeren bir CAP dizisi (DEÜTF Uyku Boz.ve Epilepsi İzlem Lab. kayıtlarından alınmıştır)

Aynı CAP dizisi içinde farklı faz A alt tipleri olabilir (Şekil 9). EEG senkronizasyonu arttıkça (hafif uykudan derin NREM uykuya geçiş sırasında) ve

senkronizasyonun baskın olduğu NREM evre 3'te en sık A1 alt tipi görülür. A2 ve A3 alt tipleri ise genellikle uyku sırasında beyin aktivitesinin senkronizasyondan desenkronizasyona ilerlediği dönemlerde (örneğin, REM öncesindeki NREM evre 2) ortaya çıkar.

NREM uykusunda uyku evre değişikliği CAP dizisini etkilemez; çünkü aynı CAP dizisinde farklı faz A aktiviteleri içerebilir. CAP dizileri genellikle NREM uykudan REM uykuya geçişten hemen öncesinde gözlenir, REM uykusu başlangıcında sonlanır. Normal koşullarda CAP, REM uykusunda görülmemekle birlikte; 60 saniyeden kısa, tekrarlayan faz A ile karakterize patofizyolojilerde (REM ile ilişkili periyodik uyku apne sendromunda) REM uykuda CAP dizileri izlenebilmektedir (11). Vücut hareketleri CAP'ı tetikleyebilir ya da CAP dizisi içinde yer alabilirler. Diğer kriterler CAP'ı karşılıyorsa vücut hareketi CAP içerisinde skorlanabilir (86).

Genç erişkinlerde ortalama bir CAP dizisi 2,5 dk sürer ve CAP dizisi ortalama altı CAP siklusu içerir (88).

CAP oranı; toplam CAP zamanının toplam NREM uyku süresine oranıdır. CAP oranı, arousal instabilite indeksidir ve uykunun mikroyapısını incelemek için en sık kullanılan parametrelerden biridir (11, 89). Yüksek CAP oranı, kötü uyku kalitesiyle; düşük CAP oranı, iyi uyku kalitesiyle koreledir (11). CAP oranı normal uykuya sahip kişilerde geceden geceye düşük bir değişkenlik gösterir (90). Normal yaşam boyunca U-eğrisi şeklindedir; ortalama, ergenlik döneminde %43,4; genç erişkinlerde %31,9; erişkinlerde %37,5; yaşlılarda %55,3'tür (91).

Geleneksel uyku skorlamasının (REM, NREM evre 1,2,3); uykunun tüm önemli yönlerini yansıtmadığı bilinmektedir. Bazı çalışmalarda NREM uykudaki mikroyapısal parametrelerin öğrenmeyi pekiştirme ve nörokognitif performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uykunun mikroyapısı; tekrarlayan elektriksel beyin aktivitesi CAP ölçümleri ile belirlenmektedir (93).

Sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek CAP A1 oranının yüksek nörokognitif performans, yüksek CAP A2 ve A3 oranın düşük nörokognitif performans ile ilişkili olduğu saptanmış (94,95). Sağlıklı çocuklarda uyku instabilitesini araştıran bir

çalışmada ise total uyku ve derin yavaş uykudaki artmış CAP A1 oranının yüksek kognitif performans ile ilişkili olduğu saptanmış. Bu da daha önce genellikle uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda yapılan çalışmalarda yüksek CAP oranının kötü kognitif performans bulgularının aksine bir bulgu olarak değerlendirilmiş. Özellikle derin yavaş uykudaki CAP değişikliğinin, kognitif hasarı tamir için CAP oranını arttırabileceğini düşündürmüş (96).

CAP nadiren komadaki hastalarda görülebilen bir EEG paternidir. Komanın nedeninden bağımsız olarak CAP varlığı iyi prognoz göstergesidir (92).

İki dekattan fazla süredir incelenmesine rağmen, CAP'ın serebral hemodinami ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Periyodik bacak hareketleri olan üç hastanın eş zamanlı polisomnografi, doppler ultrasonografi ve near-infrared spektroskopi ile incelendiği bir çalışmada; serebral hemodinamik değişikliklerin sabit bir paternde olduğu ve değişim amplitüdlerinin serebral aktivite ile eş zamanlı olduğu saptanmıştır (97). CAP faz A'da prefrontal kortekste kortikal serebral kan oksijenizasyonu ve volümünün arttığı, faz B'de geçici kortikal hipoksi geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular stabil olmayan uykunun serebral vaskülariteyi ve nöronal fonksiyonları etkileyerek zararlı etkiler ortaya çıkardığını düşündürmüştür (93).

2.9. Arousal ve CAP

AASM'nin tanımına göre arousal; tüm uyku evrelerinde (NREM evre 1,2,3 ve REM) frekansında alfa, beta, teta ve/veya 16 Hz'den yüksek frekanslı (ama uyku iğciği şeklinde olmayan) ve 3 saniyeden uzun 15 saniyeden kısa süren; öncesinde en az 10 sn. süreli sabit uyku fazının olduğu durum olarak tanımlanır (77). Sadece REM uyku evresinde ek olarak submental EMG kaydında en az 1 sn. süreli genlik artışı olması beklenir. Saatte ondan fazla arousal olması patolojik kabul edilmektedir.

Arousal ve CAP'ın birbiri ile benzer ve örtüşen özellikleri olduğu gibi, birbirinden bariz farklılıkları da mevcuttur. Her iki fenomen de uykunun dinamik organizasyonu ile yakından ilişkilidir. NREM uyku süresince (özellikle evre 1 ve 2 sırasında) arousalların büyük kısmı (%87,4) bir CAP sekansı ile birlikte olur ve her zaman faz A ile çakışır (89). Başlıca farklılıkları arousalın tek bir olaydan meydana gelmesi, CAP'ın ise bir ritim

olmasıdır. Arousal hem uykunun REM hem de NREM evrelerinde de görülebilmekle birlikte, CAP sadece NREM evresine özgü bir ritimdir. Arousal yalnızca sayı ile belirtilirken, CAP sayı, zamanlama ve oran olarak hesaplanabilmektedir.

Uyku yapısı hakkında bilgi veren bilgi veren bu parametrelerden; CAP uyku instabilitesini, arousal ise uyku fragmantasyonunu yansıtır. (89). Sağlıklı kişilerde yaşam boyu arousal süresinde değişiklik olmaz, ancak arousal sayısı artar; ilerleyen yaşlardaki uyku frajilitesi ile ilişkilidir (98).

Uykunun makroyapısal parametreleri başlıca NREM ve REM evreleridir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda; parasomni hastaların makroyapısal parametreleri genellikle ya normal dağılımda saptanmış (7) ya da NREM evre 2 evresinde hafif azalma, NREM evre 3'te hafif artış saptanmıştır (8-10,80). Bazı çalışmalarda uyanma sayısının arttığı, uyku etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir (80). Bu yıl yayınlanan bir çalışmada ise NREM parasomni ve epilepsi hastalarında kontrollere göre NREM evre 1 oranı düşük saptanmıştır (99).

Uykunun mikroyapısal parametrelerinden olan HSD; derin yavaş uyku sırasında ve parasomni epizodundan hemen önce yalnızca yetişkinlerde tanımlanmış bir aktivitedir (9,10,81,82). HSD'nin NREM parasomni tanısı için düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bilinmektedir (84). CAP tanımlandıktan sonra bu hipersenkron yavaş delta; CAP A1 parçası olarak kabul edilmektedir (85). Diğer bir mikroyapısal parametre arousal, daha çok uyku fragmantasyonunu yansıtmaktadır (89).

Bu nedenle mikroyapısal parametrelerin araştırıldığı çalışmalarda en sık değerlendirilen CAP oranları olmuştur. CAP, uyku yapısını bozan birçok hastalıkta araştırılmıştır. İlk kez 1989'da Terzano ve arkadaşları primer jeneralize epilepsili hastalarda CAP üzerinde çalışmış ve ortalama CAP oranının yüksek olduğunu bulmuşlardır (100). Yine fokal epilepsilerde de CAP oranlarının yükseldiği görülmüştür (101).

Yirmi bir NREM parasomni ve altı sağlıklı kontrolde tüm gece video EEG çekimi ile CAP skorlamaları yapılmış, parasomnilerin değişen CAP oranı ile ilişkili olabileceği ilk kez bildirilmiştir. Uykuda yürüme ve uyku terörü hastalarında CAP oranı, CAP siklus

sayısı ve A1 indeksinde artış, faz B süresinde azalma saptamıştır (7). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda ise CAP oranı, A2 ve A3 indeksinde artış, A1 indeksinde ise azalma saptanmıştır (12,13).

2008'de Bruni ve arkadaşları tarafından 10 uyku terörü tanılı çocukla yaş uyumlu 11 sağlıklı kontrol grubunda tüm gece video polisomnografi kayıtlaması yapılmış; CAP oranlarında uyku terörü olan grupta NREM evre 1'de ve derin yavaş uykuda artmış CAP oranı saptanmıştır. A1 indeksi hasta grupta artmış bulunurken, A2 ve A3 indekslerinde anlamlı farklılık gösterilmemiştir. CAP dizi sayısı ve CAP siklus süresi hasta grupta daha kısa iken, CAP dizi süresi daha uzun bulunmuştur (80). CAP ve NREM parasomnilerinin araştırıldığı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Yakın dönemde Türkiye'de yapılan bir çalışmada 27 NREM parasomni hastası, 22 frontal ve temporal epilepsi hastası ve yaş uyumlu 20 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre ortalama CAP dizi ve siklus sayısı anlamlı yüksek saptanmış. Parasomni hastalarında total CAP süresi epilepsi hastalarına göre yüksek saptanırken, epilepsi hastalarında CAP indeksi parasomni hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır (99).

Yine uyku yapısını bozan OSAS ve PLM gibi hastalıklarda da CAP oranlarının değiştiği bilinmektedir (107-109).

Günümüzde CAP skorlamanın zorluğu nedeniyle rutin kullanımda olmamasına rağmen, son dönemde artan otomatik skorlama çalışmaları ile ileride rutin uygulamaya geçilebileceği düşünülmektedir (102).

Bu bilgilerden yola çıkarak bizim çalışmamızda konfüzyonel uyanma, uykuda yürüme ve uyku terörü hastalarının değerlendirilmesi, PSG ve CAP parametrelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Amacımız NREM parasomni hastalarında PSG bulgularının ve CAP parametrelerinin sağlıklı kontrol gruba göre değişip değişmediğini göstermek ve saptanabilecek değişikliklerin NREM parasomni tanısında kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları polikliniğine başvuran ya da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Nöroloji polikliniğinden Uyku Bozuklukları polikliniğine yönlendirilen toplam 37 NREM parasomni hastası ve benzer yaş grubunda 20 sağlıklı olgu (kontrol grubu) alınmıştır. Hasta ve kontrol olguların tamamında tüm gece video EEG monitörizasyon ve polisomnografi kayıtlaması yapılmıştır. Elde edilen kayıtlarda EEG değerlendirmesi, polisomnografik değerlendirme ve CAP analizleri yapılmıştır. Parasomni hastaları öykü özellikleri, ev video kayıtları ve polisomnografi kayıtlamalarına göre konfüzyonel uyanma, uyku terörü ve uykuda yürüme alt gruplarına ayrılmış, hastalığın doğası gereği bazı hastalar birden fazla gruba dahil edilmiştir.

Hasta Seçimi

Araştırmaya alma kriterleri

1. 2–55 yaş arasında olma
2. ICSD-2'ye göre parasomni tanılarını karşılama
3. Nörolojik muayenenin normal olması

Dışlama kriterleri

1. Epilepsi tanısı olması
2. Son bir ayda uyku yapısının bozacak ilaç kullanıyor olması
3. Nörolojik muayenede anormalliğin olması
4. Major psikiyatrik anormalliğin eşlik etmesi

Yöntem

Polisomnografi

Tüm kayıtlar DEÜTF Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Laboratuvarında aynı odada gerçekleştirilmiştir. Çekimler hastaların normal uyku saatleri göz önüne alınarak 21.30–23.30 arasında başlatılmış, ertesi gün saat 07.00–08.00 arasında sonlandırılmıştır. Çocuk hastalar ebeveynleri eşliğinde odada kalmışlardır.

Uyku EEG-polisomnografi incelemesinde yapılan kayıtlar:

- Video-PSG 10 EEG kanalı (10-20 International System, F3-C3, C3-O1, F4-C4, C4-O2, C3-M2, C4-M1, F3-M2, F4-M1, O1-M2, O2-M1)
- İki elektrookülografik (EOG) kayıtlama kanalı
- Submental kas elektromiyografik (EMG) kayıtlama
- Bilateral tibialis anterior kas elektromiyografik (EMG) kayıtlama
- Termistör ve nazal kanülle hava akımı kayıtlama
- Göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletismografik kayıtlanması
- Laringeal mikrofon ile horlama kaydı
- Parmak oksimetresi ile oksijen satürasyonu kayıtlanması
- EKG kayıtlanması (bir derivasyon)
- Yatış pozisyonu kayıtlanması
- İnfra-red ışıklı kamera ile video kaydı

  Kayıtlama Embla S4000 Polisomnografi cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Değerlendirilen Polisomnografi parametreleri

Makroyapısal Parametreler:

- Total kayıt zamanı
- Uyku periyodu zamanı (uyku başlangıcı ile kayıt sonlanması arasındaki süre)
- Uyku başlangıcından sonra uyanıklık süresi (WASO), uyanma sayısı
- Total uyku zamanı (uyku başlangıcından uyku sonuna kadar olan zamandan uyanıklığın çıkarılması)
- Uyku latansı (ışık kapandıktan sonra ardışık 2 epok NREM evre 1 ya da bir epok diğer her hangi bir evre)
- Uyku evre latansları (REM ve NREM evre 1,2,3 için)
- Uyku etkinliği [(total uyku zamanı/total kayıt zamanı)x100]
- Tüm NREM ve REM uyku evrelerinin uyku zamanına oranı
- Periyodik bacak hareketleri
- Apne Hipopne İndeksi (AHI)
- Parasomni atak varlığı/sayısı

Mikroyapısal Parametreler:

- CAP oranı [(toplam CAP zamanı/nonREM uyku süresi)x100] NREM'in totali ve evreleri için ayrı ayrı hesaplanmıştır)
- A1 CAP oranı (A1 içeren CAP'ların toplam süresinin total NREM süresine oranı) (A2 ve A3 için de aynı şekilde hesaplamıştır)
- Ortalama faz A1 süresi (A2 ve A3 için de ayrı ayrı hesaplanmıştır)

- A1 indeks (NREM uykunun 1 saatindeki faz A1 sayısı)
- A2 indeks (NREM uykunun 1 saatindeki faz A2 sayısı)
- A3 indeks (NREM uykunun 1 saatindeki faz A3 sayısı)
- Ortalama Faz B süresi
- CAP dizisi sayısı ve ortalama süresi

Tüm parasomni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun uyku skorlaması AASM 2007'ye göre yapılmıştır (77). Sonrasında 2002'de yayınlanan CAP konsensus raporuna göre CAP parametreleri skorlanmıştır (86).

Çalışmaya katılacak hasta ve sağlıklı olgular (18 yaşından küçük hasta ve sağlıklı olguların için ebeveynleri) yapılacak incelemeler konusunda bilgilendirilmiş ve gönüllü katıldıklarına ilişkin onam formu okutularak imzaları alınmıştır.

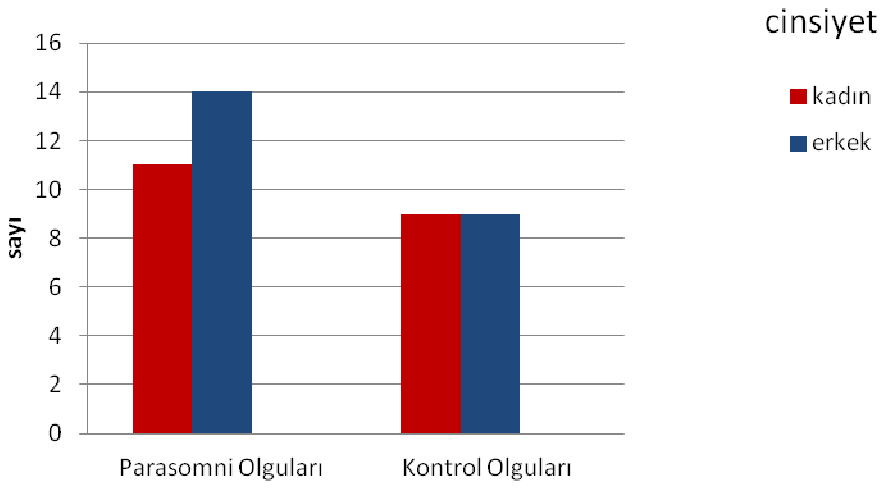
Bu çalışmaya Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları polikliniğine başvuran ya da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Nöroloji polikliniğinden Uyku Bozuklukları polikliniğine yönlendirilen toplam 37 NREM parasomni hastası alınmıştır. Bir hasta çekimi tamamlayamamış, bir hasta eşlik eden davranım sorunları nedeniyle Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı bölümü tarafından uykuyu etkileyebilecek antipsikotik ilaç başlandığı için çalışma dışında bırakılmıştır. Parasomni öntanısı ile tüm gece uyku kaydı gerçekleştirilen hastaların değerlendirilen video EEG ve polisomnografik özelliklerine göre beş hasta epilepsi, bir hasta narkolepsi, bir hasta bruksizm tanıları aldığı için çalışmaya dahil edilmemişlerdir. AHI için normalin üst sınırı 12 yaşından küçük hastalar için bir, 12 yaşından büyük hastalar için EEG özelliklerine göre beş kabul edilmiştir (116-117). Parasomni tanılı hastalardan, ölçülen CAP oranlarını etkileyebileceği düşünülerek AHI değeri yaşlarına göre patolojik kabul edilen üç hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan 20 sağlıklı olgudan ikisinde yaşına göre AHI değeri yüksek saptandığı

için çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Sonuç olarak çalışma 25 NREM parasomni hastası ve 18 sağlıklı olguya ait verilerle gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler için veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak girilmiştir. Gruplardaki olgu sayısı 30'dan az olduğu için non-parametrik istatistiksel değerlendirmeler uygulanmıştır. İkili grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. İkiden fazla grup analizleri Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Gruplar arasında iki değişkenin ilişkisi için Ki-Kare testi yapılmıştır. Yapılan istatistiklerde $p<0.05$ olması durumunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 parasomni hastasının 11'i kadın, 14'ü erkekti. Hasta grubun yaş ortalaması 12,9 ± 10 (3-45) olarak saptandı. 18 sağlıklı olgunun dokuzu kadın, dokuzu erkekti. Sağlıklı grubun yaş ortalaması 12,6 ± 4 (8-19) olarak saptandı. Hasta ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Grafik 1: Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

Parasomni olgularında ortalama kayıt süresi 493 ± 62 dakika saptandı. Kontrol grubunda ortalama kayıt süresi 489 ± 46 dakika olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama kayıt süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,78).

Parasomni olgularında ortalama uyku periyodu 471 ± 71 dakika saptandı. Kontrol grubunda ortalama uyku periyodu 471 ± 50 dakika saptandı. Gruplar arasında ortalama uyku periyodu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,25).

Tablo 3: Parasomni hastalarının demografik verileri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Alt grup
1	14	Erkek	Konfüzyonel uyanma
2	3	Kadın	Uyku terörü
3	8	Erkek	Uykuda yürüme
4	8	Erkek	Konfüzyonel uyanma
5	4	Kadın	Konfüzyonel uyanma
6	33	Erkek	Uyku terörü ve uykuda yürüme
7	10	Erkek	Uyku terörü
8	4	Erkek	Uyku terörü
9	4	Erkek	Konfüzyonel uyanma
10	8	Kadın	Uyku terörü
11	23	Kadın	Konfüzyonel uyanma
12	18	Erkek	Uyku terörü ve uykuda yürüme
13	19	Erkek	Konfüzyonel uyanma ve uyku terörü
14	45	Kadın	Uyku terörü ve uykuda yürüme
15	5	Erkek	Uyku terörü
16	10	Erkek	Konfüzyonel uyanma ve uykuda yürüme
17	4	Kadın	Konfüzyonel uyanma
18	21	Kadın	Konfüzyonel uyanma
19	11	Erkek	Uyku terörü
20	9	Erkek	Uyku terörü
21	22	Kadın	Konfüzyonel uyanma
22	7	Kadın	Konfüzyonel uyanma
23	15	Kadın	Konfüzyonel uyanma
24	11	Erkek	Uykuda yürüme
25	8	Erkek	Uyku terörü

Tablo 4: Kontrol olgularının demografik verileri

Kontrol Olgu	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Yaş	13	7	8	8	16	15	15	13	19
Cinsiyet	E	K	K	E	K	E	E	E	K

Tablonun devamı

Kontrol Olgu	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Yaş	15	19	16	8	8	13	13	6	16
Cinsiyet	E	K	K	E	E	E	K	K	K

K: kadın E: erkek

Kontrol olgularında ortalama uyku başlangıcından sonra uyanıklık süresi (WASO) 38 ± 27dakikaydı. Parasomni hastalarında ortalama WASO 53 ± 57 dakika olup kontrol grubuna göre daha uzundu. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,82).

Diğer polisomnografi parametrelerinden ortalama total uyku süresi, ortalama uyku başlangıcı ve ortalama NREM evre 1 latansı açısından parasomni grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

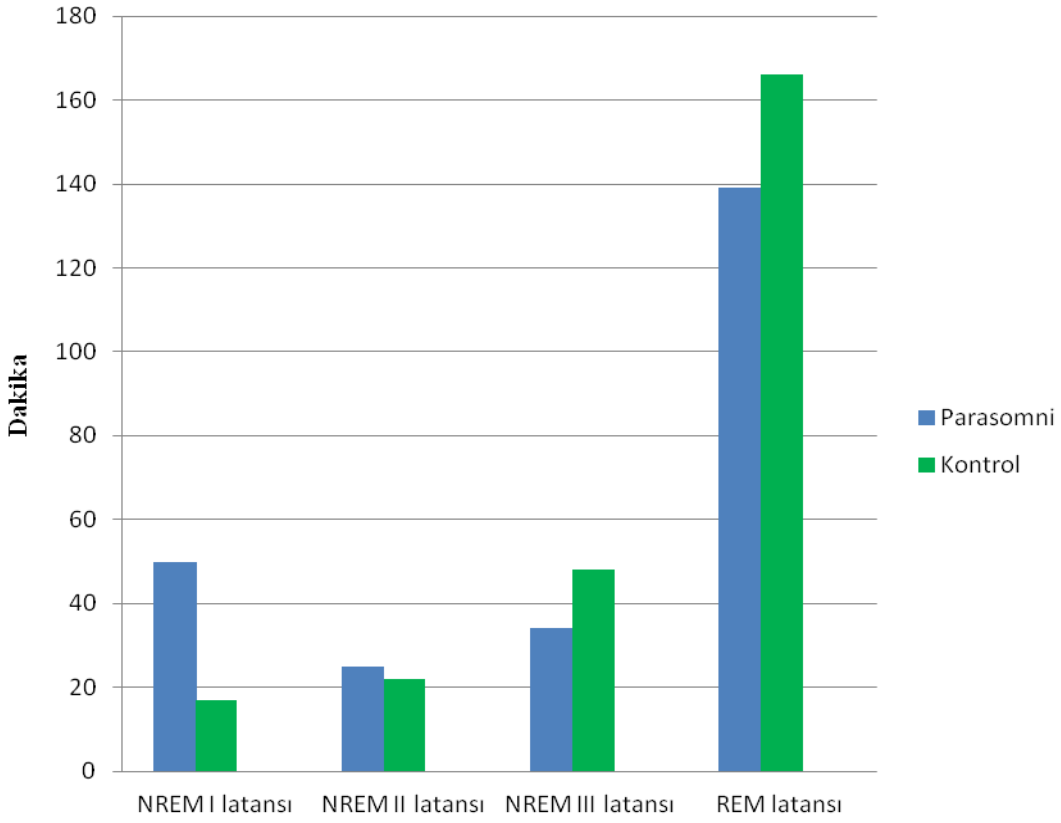
Parasomni grubunda ortalama NREM evre 2 latansı 25 ± 16 dakika, kontrol grubunda ortalama NREM evre 2 latansı 22 ± 17 dakika olarak saptandı. Ortalama NREM evre 2 latansı açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,86).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda polisomnografik parametreler

		Kayıt Süresi (dk.)	Uyku Periyod (dk.)	WASO (dk.)	Total Uyku Süresi (dk.)	Uyku Latansı (dk.)	NREM II Latansı (dk.)	NREM III Latansı (dk.)
Parasomni N = 25	**Mean**	493,65	471,91	53,44	418,59	23,27	25,22	34,12
	Median	500,50	478,9	28,00	441,80	13,0	16,8	26,4
	Sd deviasyon	62,64	71,92	57,27	76,89	32,29	30,83	33,75
	Minimum	276,40	276,40	2,50	269,1	0	0	0
	Maksimum	586,60	583,9	208,9	536,0	144,4	150,4	166,4
Kontrol N = 18	**Mean**	489,38	471,69	38,2	430,16	17,73	22,68	48,92
	Median	505,35	490,15	32,75	434,15	14,4	18,1	44
	Sd deviasyon	46,9	50,59	27,94	55,73	16,4	17,88	28,99
	Minimum	372,90	341,8	1	321,3	0	3,5	12,9
	Maksimum	544,10	531,1	113,1	503	65,4	66,4	104,1
		REM Latansı (dk.)	**Uyku Etkinliği (%)**	**Uyanma Sayısı (n)**	**NREM I (%)**	**NREM II (%)**	**NREM III (%)**	**REM (%)**
Parasomni N = 25	**Mean**	139,58	85,07	11,24	3,49	47,78	33,9	14,72
	Median	126,3	88,7	9	2,9	50,4	28,8	14,9
	Sd deviasyon	70,15	12,62	9,1	2,86	10,16	12,32	5,83
	Minimum	11,6	53,1	1	0,4	23,7	17,1	4,2
	Maksimum	282	97,9	38	10,9	64,4	64,5	27,7
Kontrol N = 18	**Mean**	166,01	87,74	13,38	5,37	49,25	29,03	16,93
	Median	165,5	87,3	12	4,6	47,8	28,75	18,55
	Sd deviasyon	69,128	5,98	7,26	3,28	8,16	6,7	4,29
	Minimum	67	76,7	2	0,5	36,3	16	8,4
	Maksimum	309	97,9	31	13,5	68,4	39,6	23,3

Ortalama NREM evre 3 latansı kontrol grubunda 48 ± 33 dakika; parasomni grubunda ise 34 ± 28 dakikaydı, hastalarda kontrollere göre daha kısa saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı (p=0,05).

Ortalama REM latansları parasomni grubunda 139 ± 70 dakika, kontrol grubuna göre 166 ± 69 dakikaydı. Parasomni grubunda daha kısa olan REM latans farklılığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,25).



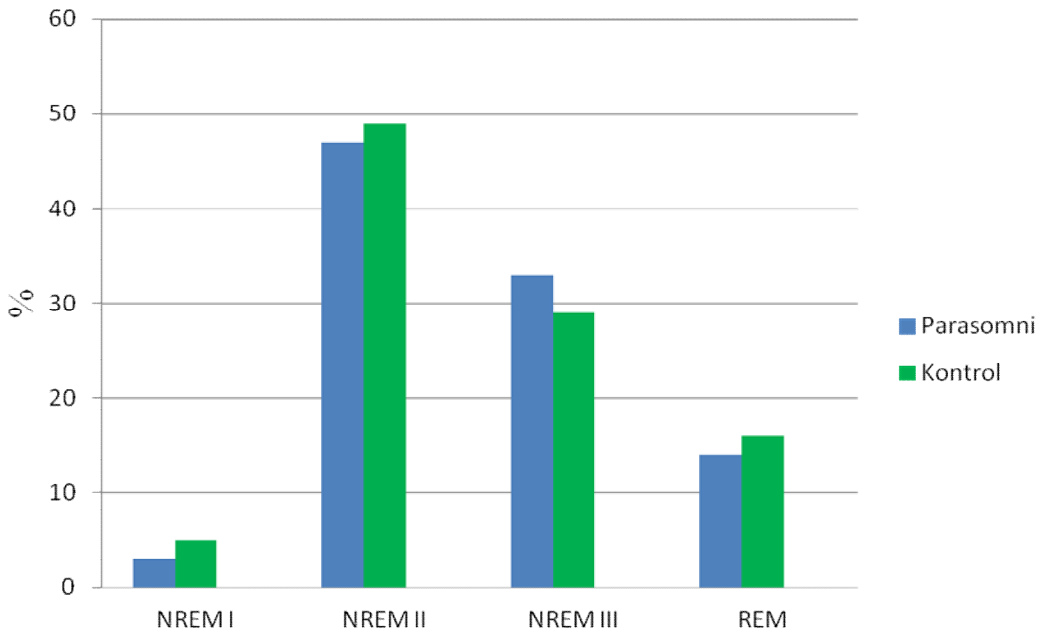
Grafik 2: Gruplar arasında ortalama uyku evre latansları

Parasomni grubunda ortalama uyku etkinliği %85 ± 12, kontrol grubunda ortalama uyku etkinliği %87 ± 5 idi. Gruplar arasında ortalama uyku etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,96).

Uyku periyodu sırasında ortalama uyanıklık sayısı parasomni grubunda 11 ± 9, kontrol grubunda 13 ± 7 olarak saptandı. Ortalama uyanma sayısı gruplar arasında benzerdi (p=0,22).

Parasomni olgularının ve kontrol olgularının NREM ve REM evre oranları arasındaki farklılıklar araştırıldı. Kontrol grubunda ortalama NREM evre 1 oranı % 5,3 ± 3,2; parasomni grubundaki ortalama NREM evre 1 oranı %3,4 ± 2,8 saptandı. Parasomni ortalama NREM evre 1 oranı kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,03).

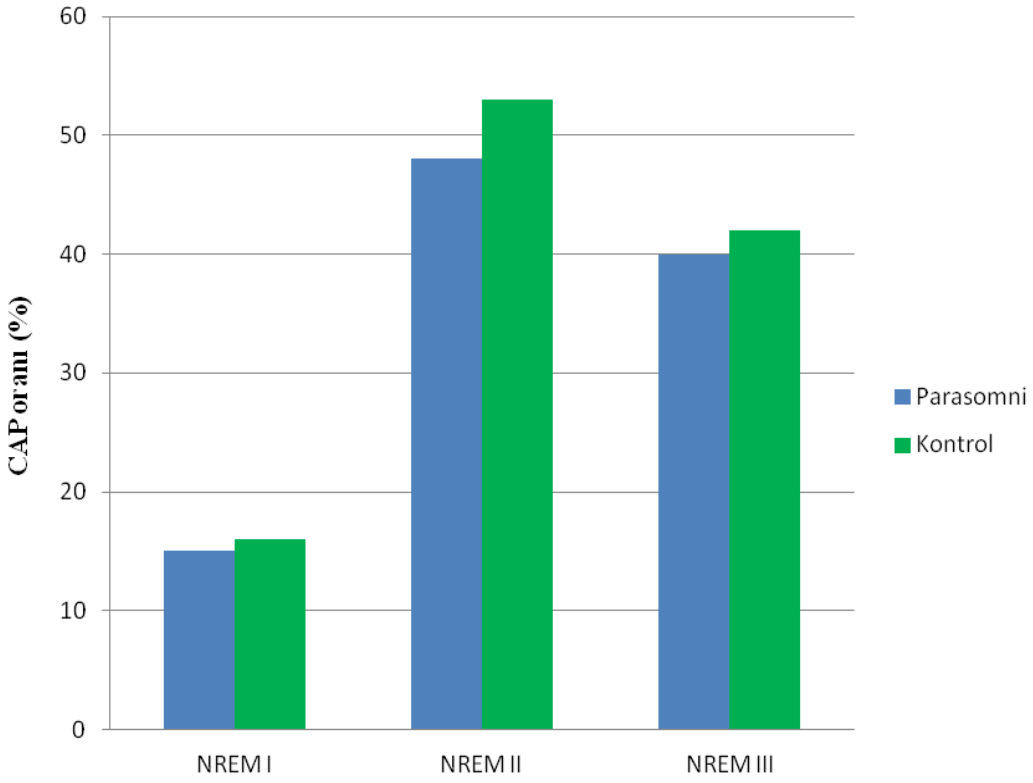
Parasomni olgularının ortalama NREM evre 2 oranı %47 ± 10, ortalama NREM evre 3 oranı %33 ± 12, ortalama REM oranı %14 ± 5 saptandı. Kontrol olgularının ortalama NREM evre 2 oranı %49 ± 8, ortalama NREM evre 3 oranı %29 ± 6 saptandı, ortalama REM oranı %16 ± 4 saptandı. Ortalama NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (NREM evre 2 için p=0,95; NREM evre 3 için p=0,25; REM için p=0,1).



Grafik 3: Gruplarda uyku evre yüzdeleri

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında CAP parametreleri karşılaştırıldığında NREM uykusunda ortalama CAP oranı parasomni olgularında 44,26 ± 14,34; kontrol olgularında 46,78 ± 21,36 saptandı. Gruplar arasında ortalama CAP oranı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,27).

NREM evre 1, 2 ve 3'teki ortalama CAP oranları açısından parasomni ve kontrol olguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (NREM evre 1 için p=0,74; NREM evre 2 için p=0,13; NREM evre 3 için p=0,6).



Grafik 4: Gruplarda uyku evrelerindeki CAP oranları

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun CAP parametreleri

		CAP ORANI (NREM)	CAP ORANI (NREM I)	CAP ORANI (NREM II)	CAP ORANI (NREMIII)	A1-CAP ORANI
Parasomni N = 25	**Mean** **Median** **Sd deviasyon** **Minimum** **Maksimum**	44,26 40,5 14,34 23 86,4	15,26 15,4 14,54 0 47,9	48,46 43,5 16,20 23,8 90,4	40,01 38,3 18,22 10 86,7	35,98 33,4 12,45 13,2 71,3
Kontrol N = 18	**Mean** **Median** **Sd deviasyon** **Minimum** **Maksimum**	46,78 49,15 21,36 0,7 76,3	16,90 15,15 15,83 0 59,1	53,56 52,55 22,73 1,3 83,5	42,33 42,5 24,68 0 94,2	35,75 37,2 16,61 0 58,3
		A2-CAP ORANI	**A3-CAP ORANI**	**MEAN FAZ A1 SÜRESİ (sn.)**	**MEAN FAZ A2 SÜRESİ (sn.)**	**MEAN FAZ A3 SÜRESİ (sn.)**
Parasomni N = 25	**Mean** **Median** **Sd deviasyon** **Minimum** **Maksimum**	4,75 3,9 3,45 0,4 14	3,52 2,8 3,19 0 13,3	5,71 5,8 ,59 4,5 6,8	7,35 7,5 2,0 1 11,2	5,21 5,3 2,06 0 8,7
Kontrol N = 18	**Mean** **Median** **Sd deviasyon** **Minimum** **Maksimum**	6,26 7 4,25 0,4 14,6	4,77 3,55 3,94 0 11,88	5,24 5,05 ,56 4,4 6,4	6,77 6,7 1,51 4,4 11,3	5,05 5 1,8 0 8,6

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda CAP parametreleri (devam)

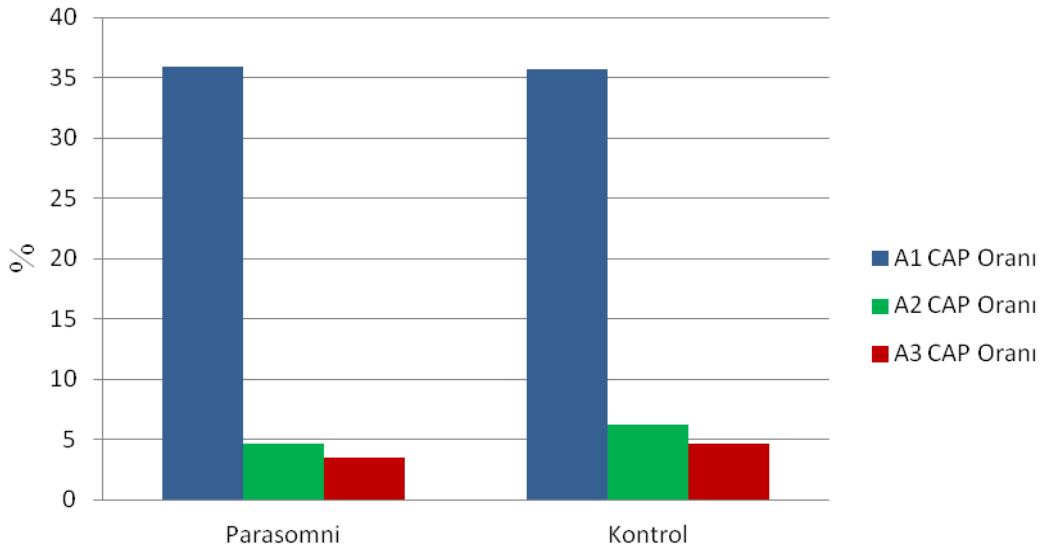
		CAP DİZİ SAYISI (n)	MEAN CAP DİZİ SÜRESİ (dk.)	MEAN FAZ B SÜRESİ	A1 İNDEKSİ	A2 İNDEKSİ	A3 İNDEKSİ
Parasomni N = 25	**Mean**	38,43	6,14	20,94	51,65	5,83	5,09
	Median	36	3,8	21,6	47,6	5,7	4,3
	Sd deviasyon	13,95	9,65	3,74	22,75	4,3	4,58
	Minimum	6,8	2,3	6,3	18,4	0,3	0
	Maksimum	62	51	24,9	121,1	17,34	19,3
Kontrol N = 18	**Mean**	34,22	4,75	20,83	53,4	7,81	6,31
	Median	39	4,5	21,4	53,95	8,55	5,3
	Sd deviasyon	13,07	2,27	2,96	27,21	5,31	5,47
	Minimum	2	1	15,6	0,2	0,8	0
	Maksimum	49	11	27,9	97,1	19,4	17,9

Ortalama faz A1, A2 ve A3 indeksleri (NREM uykunun 1 saatindeki ortalama faz A1, A2 ve A3 sayısı) açısından parasomni ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

A1 CAP oranları; parasomni hastalarında ortalama %35 ± 12; kontrol olgularında %35 ± 16 olarak saptandı. Ortalama A1 CAP oranı gruplar arasında benzerdi (p=0,68).

A2 CAP oranları; parasomni hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,27).

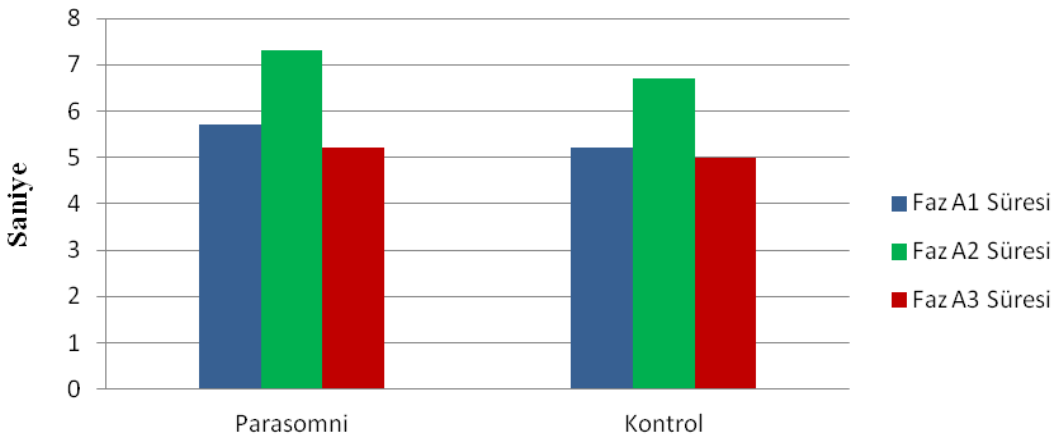
A3 CAP oranları; parasomni hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,31).



Grafik 5: Gruplarda A1-A2-A3 CAP oranları

Ortalama faz A1 süresi parasomni hastalarında 5,7 ± 0,5 sn; kontrol olgularında 5,2 ± 0,5 sn saptandı. Parasomni hastalarında, kontrol grubunda ortalama faz A1 süresi açısından istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p=0,01).

Ortalama faz A2 ve faz A3 süreleri 2 grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Grafik 6: Gruplarda Faz A1-A2-A3 süreleri

Ortalama faz B süresi her iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Ortalama CAP dizi sayısı kontrol hastalarında 34,22 ± 13; parasomni hastalarında 38,43 ± 13,9 olarak parasomni hastalarında daha yüksek saptandı. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,37).

Ortalama CAP dizi süresi her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

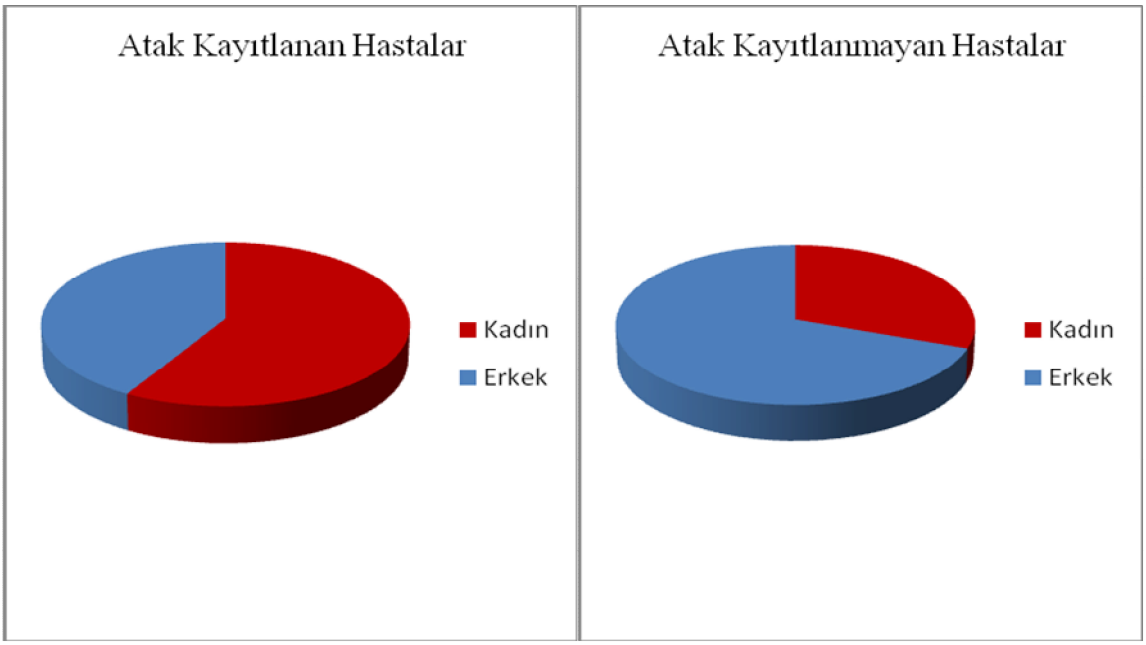
CAP oranlarını etkileyebilecek AHI ve periyodik bacak hareketi (PLM) skorları parasomni ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Ortalama AHI ve PLM skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (AHI için p=0,45; PLM için p=0,4).

Parasomni hastalarının video polisomnografik kayıtları sırasında atak kayıtlanan hastalarla atak kayıtlanmayan hastalar iki gruba ayırılarak polisomnografik ve CAP parametreleri karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında istatistiksel analizler Mann Whitney U testi ile yapıldı ve $p<0.05$ olması durumunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

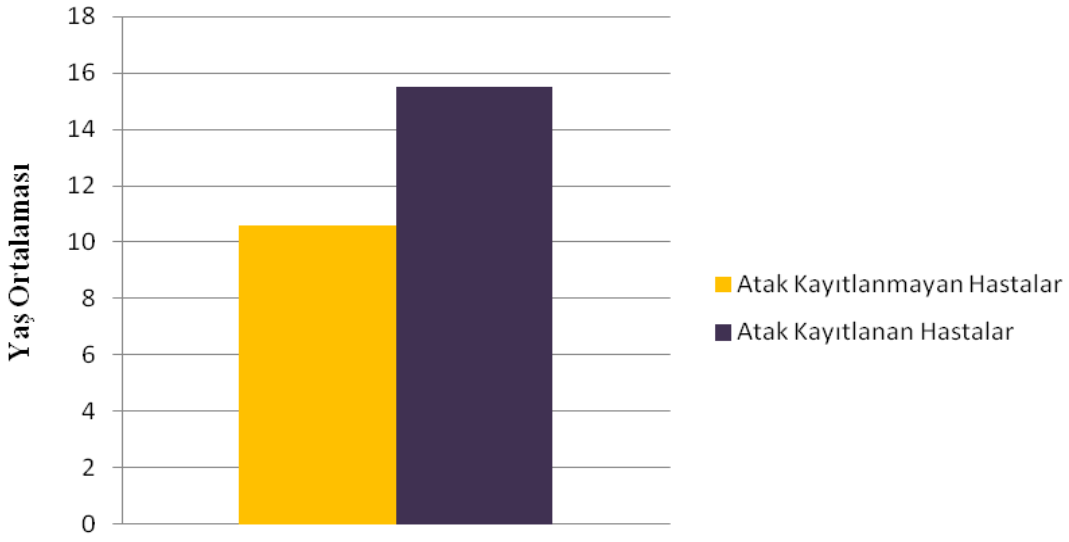
Yirmi beş parasomni hastasından 12 hastada video polisomnografik çekim sırasında parasomni atağı kayıtlandı, 13 hastada atak kayıtlanmadı. Atak kayıtlanan hastaların yedisi kadın, beşi erkekti. Atak kayıtlanmayan hastaların dördü kadın dokuzu erkekti. Atak kayıtlama ile cinsiyet arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,16).

Atak kayıtlanan hastaların yaş ortalaması 15,5; atak kayıtlanmayan hastaların yaş ortalaması 10,6 olarak saptandı. Parasomni hastalarında atak kayıtlanan ile kayıtlanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farklılığı saptanmadı (p=0,47).

Hastalarda video EEG-polisomnografi kaydı sırasında bir ile yedi arasında atak kayıtlanmıştır. Ortalama atak sayısı 2,25 olarak saptanmıştır. Kadınlarda ortalama 2,14 atak kayıtlanırken, erkeklerde ortalama 2,4 atak kayıtlanmıştır.



Grafik 7: Parasomni hastalarında atak kayıtlanan ve kayıtlanmayan hastalarda cinsiyet dağılımı



Grafik 8: Parasomni hastalarında atak kayıtlanan ve kayıtlanmayan hastalarda yaş ortalaması

Kayıtlanan parasomni atakları konfüzyonel uyanma ve uyku terörü şeklindeydi. Çekimler sırasında uykuda yürüme atağı kayıtlanmadı.

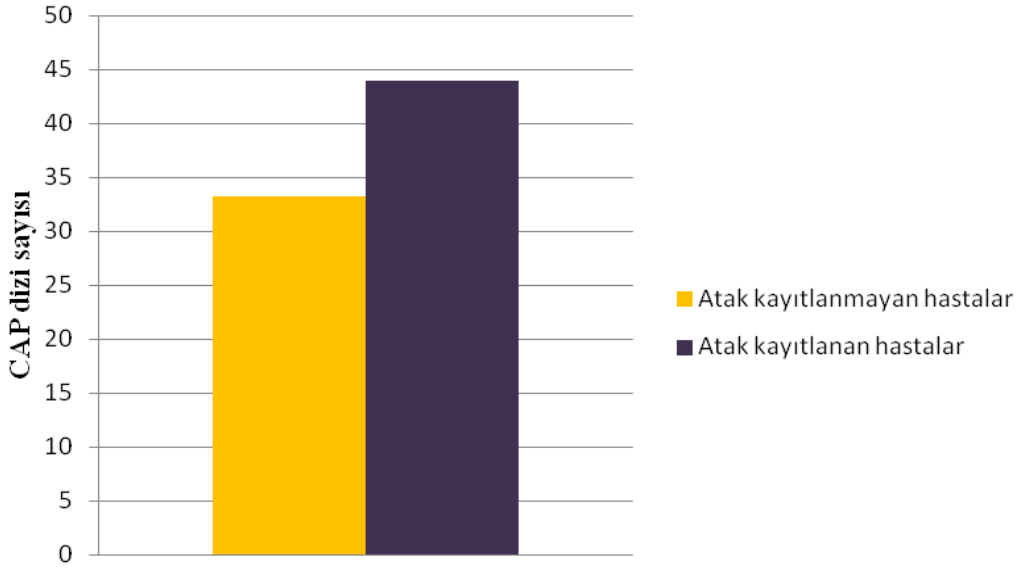
Atak kayıtlanan parasomni hastaları ile kayıtlanmayan hastalar arasında polisomnografik parametrelerden; ortalama uyku kayıt süresi, uyku periyodu, WASO, total uyku süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Atak kayıtlanan parasomni hastaları ile atak kayıtlanmayan hastalar arasında; uyku latansı, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM latansları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Diğer polisomnografik parametrelerden; NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3, REM oranları ve uyku etkinliği, uyanıklık sayısı açısından atak kayıtlanan grup ve kayıtlanmayan grup karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

CAP parametrelerinden; CAP oranı ve NREM evre 2'deki CAP oranı atak kayıtlanan hastalarda kayıtlanmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Diğer NREM evre 1 ve NREM evre 3'teki CAP oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Ortalama CAP dizi sayısı atak kayıtlanan grupta 44, atak kayıtlanmayan grupta 33,2 saptandı. Atak kayıtlanan grupta saptanan bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,03$).



Grafik 9: Parasomni hastalarında atak kayıtlanan ve kayıtlanmayan hastalarda CAP dizi sayısı

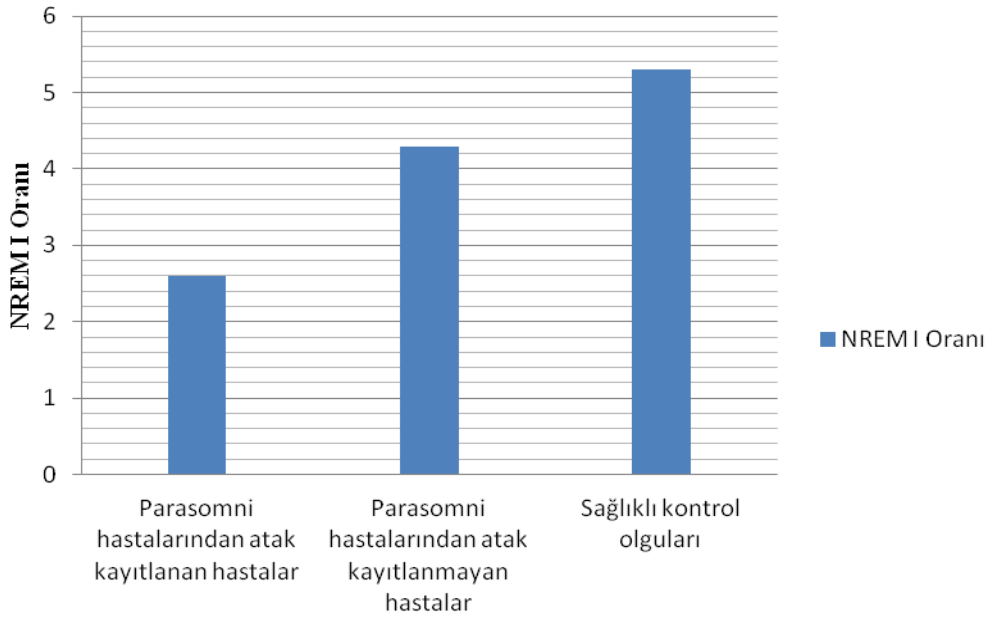
Diğer CAP parametrelerinden; uyku etkinliği, uyanıklık sayısı, A1 – A2 – A3 CAP oranları, ortalama faz A1 – A2 – A3 süreleri, A1 – A2 – A3 indeksleri, ortalama faz B süresi ve CAP dizi süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Parasomni hastalarından atak kayıtlanan grup ile kayıtlanmayan grup arasında AHI ve PLM indeksleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (AHI için p=0,89; PLM için p=0,68).

Parasomni hastalarından video–polisomnografi çekimi sırasında atak kayıtlanan 12 hasta, atak kayıtlanmayan 13 hasta ve 18 sağlıklı kontrol olgusuna ait yaş, PSG bulguları ve CAP bulguları Kruskal – Wallis testi ile istatistiksel değerlendirmesi yapıldı.

Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

PSP bulgularından NREM evre 1 oranı üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,05). Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi yapıldığında; parasomni hastalarından atak geçiren hastalarda kontrol grubunda göre NREM evre 1 oranı istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p=0,01) ve parasomni hastalarından atak kayıtlanmayan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,27).



Grafik 10: Gruplarda NREM evre 1 Oranları

Diğer PSG bulgularından kayıt süresi, uyku periyodu, WASO, total uyku süresi, uyku başlangıcı, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3, REM latansları, uyku etkinliği, uyanma sayısı, NREM evre 2, NREM 3, REM oranları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Üç grup arasında değerlendirilen CAP parametrelerinden ortalama faz A1 süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,03). Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi yapıldığında atak kayıtlanmayan parasomni hastalarında kontrol grubuna göre ortalama faz A1 süresi istatistiksel olarak daha uzun saptandı (p=0,02), ayrıca atak kayıtlanan parasomni hastalarında da kontrol grubuna göre ortalama faz A 1 süresi daha uzun saptandı (p=0,05).

Diğer CAP parametrelerinden CAP oranı, NREM evre 1,2,3 CAP oranları, A1 – A2 – A3 CAP oranları, CAP dizi sayısı, ortalama CAP dizi süresi, ortalama A2 – A3 süresi, A1 – A2 – A3 indeksi, ortalama faz B süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

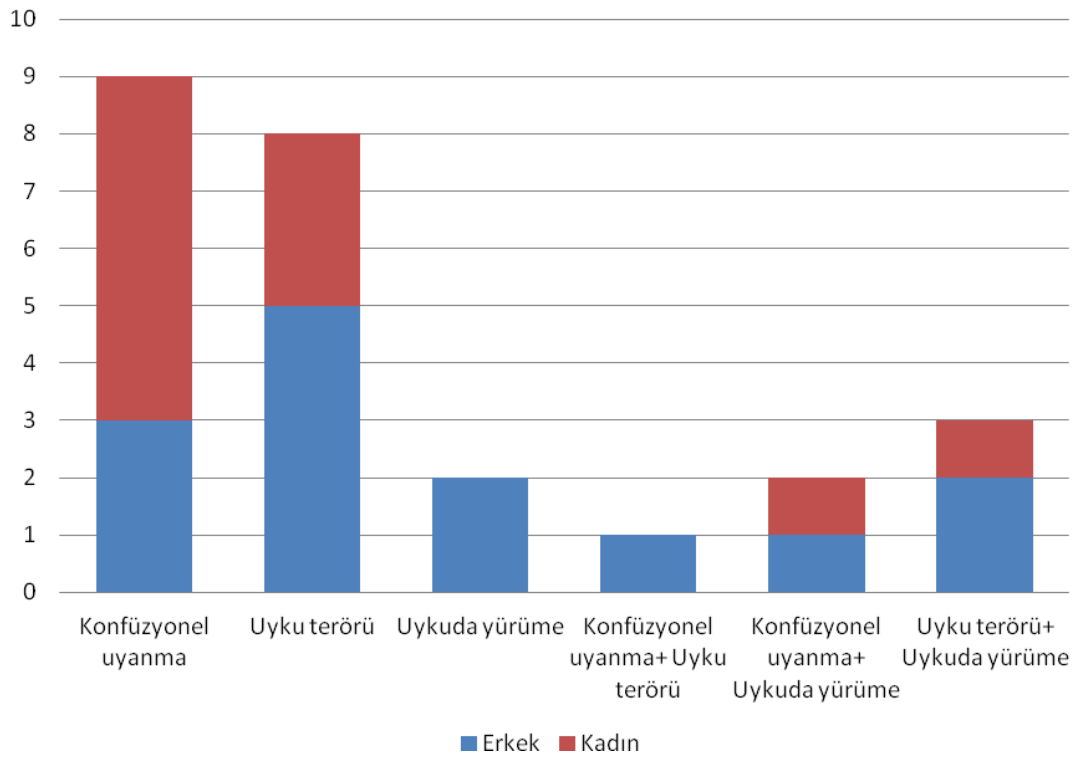
Parasomni hastaları anamnez özellikleri, ev video kayıtları ve video PSG özelliklerinde göre ICSD-2 sınıflamasına göre uyanma bozukluklarından konfüzyonel uyanma, uyku terörü ve uykuda yürüme alt gruplarına ayrıldı. Bazı hastalarda iki uyanma

bozukluğu birden saptandı. Bu nedenle hastalar konfüzyonel uyanma, uyku terörü, uykuda yürüme, konfüzyonel uyanma ve uyku terörü, konfüzyonel uyanma ve uykuda yürüme, uyku terörü ve uykuda yürüme şeklinde altı alt grup içinde incelendi.

Alt gruplar arasında Kruskal – Wallis testi ile yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,1).

Alt gruplar arasında Kruskal – Wallis cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,28).

Alt gruplardaki kişi sayılarının çok düşük olması nedeniyle PSG ve CAP parametreleri istatistiksel olarak incelenmedi.



Grafik 11: NREM parasomni hastalarının alt gruba ve cinsiyete göre dağılımı

5. TARTIŞMA

NREM parasomnileri çocukluk çağında en sık görülen uyku bozukluklarındandır. Erişkin yaşa doğru azalması bu hastalıkların kendiliğinden kaybolan ve iyi huylu hastalıklar olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastalıkların sanıldığı kadar iyi huylu olmayabileceği ve daha çok tanınması gerektiği vurgulanmaktadır. Bunun nedenlerinden biri uyku niteliğini ve niceliğini bozması olarak açıklanmıştır. Diğer bir neden olarak ise özellikle erişkinlerde, atak sırasında kendine ve yatak arkadaşına potansiyel tehlike oluşturabilmesi ve bu nedenle oluşabilecek medikolegal sorunlar olarak belirtilmiştir. Yine NREM parasomnilerinin, epileptik nöbet olarak yanlış tanı almasıyla gereksiz ilaç kullanımının da önemi vurgulanmaktadır (61).

Parasomni tanısında anamnez bilgileri ve ev video kayıtları tanıya katkı sağlamaktadır. Ancak çok az hasta bu aşamada kesin tanı alır. Video EEG-polisomnografi monitörizasyonu, gece uykuda motor ve davranışsal epizotları olan hastaları değerlendirmek için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (4-6). Hastalığın intermittan doğası ve PSG çekimindeki ilk gece etkisi nedeniyle atak kayıtlanmayan hastalarda ayırıcı tanıda yine zorlanılmaktadır. Bu hastalardaki uykunun makroyapısı ve mikroyapısının incelenmesi ile saptanabilecek ipuçları tanıya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu fikirden yola çıktığımız çalışmamızda uyanma bozukluğu başlığı altındaki NREM parasomnili hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait PSG ve CAP parametrelerini karşılaştırdık. Toplam 25 parasomni, 18 kontrol olgusu dahil ettiğimiz çalışmada yaş ortalaması ve cinsiyet oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Polisomnografi; uyku ile ilişkili fizyolojik verilerin eş zamanlı olarak kayıtlanması, analizi ve yorumlanması işlemidir. Uykunun makroyapısal parametreleri; temel olarak REM ve NREM uykusudur.

Bu konuda yapılmış çalışmalarda; parasomni hastaların makroyapısal parametreleri genellikle ya normal dağılımda saptanmış (7) ya da NREM evre 2'de hafif azalma, NREM evre 3'te hafif artış bildirilmiştir (8-10,80). Yalnızca uyku terörü hastalarının dahil edildiği

bir çalışmada yine REM ve NREM uyku evrelerinin oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (80).

Bizim çalışmamızda polisomnografik parametrelerden uyku evre oranları değerlendirildiğinde ortalama NREM evre 1 oranları kontrol grubunda %5,3; parasomni grubunda %3,4 saptandı. Parasomni grubunda kontrol grubuna göre NREM evre 1 oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Parasomni hastalarında NREM evre 1 oranı düşüklüğü ilk kez bu yıl yayınlanmış bir çalışmada gösterilmiştir. NREM parasomnileri, frontal ve temporal epilepsi hastalarının verileri sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış, her iki hasta grubunda NREM evre 1 oranı sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır (99). Genel olarak uyanıklıktan uykuya geçiş dönemi olarak bilinen NREM evre 1 en az önem verilen uyku evresidir. Bazı çalışmalarda epilepsi hastalarında kontrollere göre NREM evre 1 evresinde uzama ve gece nöbetten sonrada NREM evre 1 oranında artış gözlenmiştir (103,104). Bu bulgular parasomni ve epilepsinin farklı fizyopatolojik süreçleri tetikleyerek NREM evre 1 oranında değişikliğe neden olduğunu; bilinenin aksine NREM evre 1 uykusunun tüm uyku yapısı içinde daha önemli bir rol oynadığını düşündürtebilir.

Bizim çalışmamızda diğer uyku evre oranları (REM, NREM evre 2, NREM evre 3) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda ortalama kayıt süresi ve uyku periyodu açısından parasomni ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Literatürde uyku terörü hastalarıyla benzer yaş grubundaki hastaların polisomnografik ve CAP parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada; WASO kontrol grubuna göre daha yüksek ve uyanıklık sayısı daha fazla saptanmıştır (80). Bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, parasomni grubunda WASO kontrol grubuna göre daha yüksekti (parasomni hastalarında ortalama WASO 53 dk, kontrol grubunda 38 dk). Bu bulgu literatür ile uyumluluk taşımaktaydı. Uyanma sayısı açısından bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Daha önceki çalışmalarda uyku latanslarından genellikle uyku başlangıcı ve REM latansları incelenmiştir. Bizim çalışmamızda uyku başlangıcı, NREM evre 1, 2, 3 ve REM latansları ayrı ayrı araştırıldı. Ortalama NREM evre 3 latansı kontrol grubunda 48 dk; parasomni grubunda ise 34 dk olup, hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak daha

kısaydı. Bu bulgu literatürde daha önce bildirilmemiş bir bulgudur. Daha önce derin yavaş uykuya geçmek, gecenin ilk üçte birlik döneminde derin yavaş uyku sırasında ortaya çıkan NREM parasomni ataklarını tetiklediğini düşündürtebilir.

Çalışmamızda diğer uyku evre latansları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Uykunun mikroyapısı incelendiğinde, NREM uykusunda CAP ve non-CAP olarak isimlendirilen iki farklı fenomen karşımıza çıkar. CAP, fazik olaylardan oluşan A fazı ve bunu izleyen inhibisyon döneminin (B fazı) periyodik olarak tekrarlaması ile oluşur. CAP fenomeninin gözlenmediği dönemler de non-CAP olarak adlandırılmaktadır (86).

Fizyolojik NREM uykusu içinde yer alan CAP ritmi, çeşitli uyku patofizyolojilerinde oranları değişmektedir. Uykunun instabilitesini yansıttığı bilinen bu patern, uyku kalitesi ile yakından ilişkilidir. Yüksek CAP oranı, kötü uyku kalitesiyle; düşük CAP oranı, iyi uyku kalitesiyle koreledir (11). CAP oranı normal uykuya sahip kişilerde geceden geceye düşük bir değişkenlik gösterir (90). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda saptanabilen CAP, hayat boyu uyku patofizyolojilerini araştırmak için sensitif bir araç olarak kullanılabilir (11).

Tanımlanmasının ardından sağlıklı kişilerde olması gereken CAP değerlerini belirlemek amacıyla sağlıklı gönüllülerde yapılan ilk çalışmada genç erişkinlerde ortalama CAP oranı %23 saptanmıştır (105). Normal yaşam boyunca U-eğrisi şeklindedir; ortalama CAP oranı; ergenlik döneminde (10-19 yaş) %43,4; genç erişkinlerde (20-39 yaş) %31,9; orta yaşlılarda (40-59 yaş) %37,5; yaşlılarda %55,3 saptanmıştır (91). Daha küçük yaş grubunun alındığı başka bir çalışmada ise 14 okul öncesi çocuk (yaş ortalaması 5,0), 18 okul çağında çocuk (yaş ortalaması 7,8), 16 erişkin (yaş ortalaması 30,7) çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama CAP oranları sırasıyla % 34; % 37,5; % 34,8 saptanmıştır (106).

Bu sonuçlar CAP oranının fizyolojik olarak yaşla birlikte değişiklik gösterdiğini, ergenlik dönemden sonra düşüşe geçtiği ve orta yaştan itibaren tekrar arttığını göstermektedir. Ayrıca yaşla birlikte CAP içeriğinde de değişiklik gerçekleşmektedir. Bu nedenle CAP analizi yapılan bir çalışmada gruplar arasında yaş uyumunun olması çok önemlidir.

Bizim çalışmamızda yaş ortalamaları parasomni hasta grubunda 12,9; kontrol grubunda 12,6 saptandı. Her iki grup arasında ortalama yaşları açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada OSAS (107,108), PLM (109), bruksizm (13) gibi uyku bozukluklarında CAP oranlarının değiştiği gösterilmiştir. Parasomni hastalarında PSG ve CAP parametrelerindeki değişiklikleri saptamak için yaptığımız çalışmada, CAP oranlarını etkileyebilecek diğer uyku bozuklukları ve epilepsi saptanan hastalar (5 epilepsi, 3 OSAS, 1 bruksizm) çalışmaya dahil edilmemiştir. AHI ve PLM indeksleri tanı için belirlenen sınırın altındaki hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

İlk kez Zuccuni ve ark. parasomnilerin değişen CAP oranı ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Uykuda yürüme ve uyku terörü hastalarında CAP oranı, CAP siklus sayısı ve A1 indeksinde artış, faz B süresinde azalma saptamışlardır (7). 2005 ve 2006'da Guilleminault ve ark. yaptığı çalışmalarda CAP oranı, A2 ve A3 indeksinde artış A1 indeksinde ise azalma saptanmıştır (12,13). Bu çelişkili sonuçlardan sonra 2008'de Bruni ve ark. uyku terörü hastalarında yaptığı çalışmada NREM evre 1 ve derin yavaş uykuda artmış CAP oranı saptanmıştır. A1 indeksi hasta grupta artmış bulunurken A2 ve A3 indekslerde anlamlı farklılık gösterilmemiştir. CAP dizi sayısı ve CAP siklus süresi hasta grupta daha kısa iken CAP dizi süresi daha uzun bulunmuştur (80).

Çalışmaya dahil edilen 25 parasomni, 18 kontrol hastasının CAP oranlarında literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. NREM uykusunda ortalama CAP oranı parasomni olgularında 44,26 ± 14,34; kontrol olgularında 46,78 ± 21,36 saptandı. Literatürde benzer yaş aralığındaki sağlıklı bireylerdeki CAP oranı %43,4 olarak bildirilmiş (106). Hem parasomni grubunda hem de kontrol grubunda literatürdeki benzer yaş grubundaki sağlıklı bireylerdeki CAP oranları ile benzerdi. Yine NREM uyku evrelerinde CAP oranlarında (NREM evre 1, 2, 3'teki CAP oranları) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde NREM parasomnilerinin mikroyapısal parametrelerini inceleyen çalışmalara bakacak olursak; 21 NREM parasomni altı sağlıklı kontrolde tüm gece video EEG kaydı ile CAP skorlamaları yapılmış; CAP oranı ve CAP siklus sayısında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Uyku

instabilitesinin ve arousal osilasyonların delta uykusu sırasında artışının, delta uyku parasomnileri için tipik özellik olarak kabul edilmiştir. Bu bulgular CAP siklusun faz A bölümünün motor fenomeni tetiklediğini düşündürmüştür (7). Yine başka çalışmalarda da uykuda yürüme ve uyku terörü olan hastaların CAP siklus sayısı ve CAP oranı yüksek bulunmuştur (12,13). Bu çalışmalara dahil edilen hastaların çoğu klinik olarak daha ağır kabul edilebilen uyku terörü ve uykuda yürüme tanılı hastalardan oluşmuş, buna karşın bizim çalışmamızda klinik olarak daha hafif kabul edilebilen konfüzyonel uyanma hastaları bu çalışmalara göre daha fazla sayıda yer almıştır. CAP oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasının nedeni, çalışmamıza konfüzyonel uyanma hastalarının sayısının diğer çalışmalar göre daha fazla sayıda olması olabilir.

CAP siklusundaki A fazı EEG senkronizasyon derecesine göre 3 alt tipe (A1, A2 ve A3 alt tipleri) ayrılır. Yüksek voltajlı yavaş dalgalar EEG senkronizasyonunu, düşük amplitüdlü hızlı ritim ise EEG desenkronizasyonunu gösterir. A1 alt tipinde EEG senkronizasyonu temel aktivitedir. Desenkrenizasyon oranı arttıkça A2 alt tipi ve A3 alt tipi olarak adlandırılır.

Literatürdeki çalışmalarda A1 indeksi açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada uykuda yürüme ve uyku terörü hastalarında A1 indeksinde artış saptanmış, diğer bir çalışmada A1 indeksinde azalma saptamışlar. Uyku terörü hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise A1 indeksinde artış bulunmuştur. Parasomni hasta grubunda kontrollere kıyasla A2 ve A3 indekslerde anlamlı farklılık görülmemiş (7,12,13,80). Bizim çalışmamızda A1, A2 ve A3 indeksleri açısından hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Ortalama faz A1 süresi parasomni hastalarında 5,7 saniye; kontrol olgularında 5,2 saniye saptandı. Literatür ile uyumlu olarak; bizim çalışmamamızda ortalama faz A1 süresi, hastalarda kontrollere oranla istatistiksel olarak daha uzun saptandı (80). Bu bulgu, arousal ve kortikal aktivasyon ile ilişkili faz A dönemindeki uzamanın NREM parasomnilerini tetiklediğini düşündürtmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama faz A2, faz A3 ve faz B süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde uyku terörü hastalarında, CAP siklus süresi kontrollere göre daha kısa, CAP dizi süresi daha uzun, CAP dizi sayısı daha az saptandığı belirtilmiş (80). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte CAP dizi sayısı NREM parasomni hastalarında kontrollere göre daha fazla saptandı. CAP dizi süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hem parasomni hastalarında hem de epilepsi hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama CAP dizi ve siklus sayısı anlamlı yüksek saptanmıştır (99).

Literatürde ilk CAP ile epilepsi ilişkisini inceleyen çalışmalarda epileptik nöbetlerin CAP siklusunu arttırdığı saptanmış ve uyku ve epilepsi arasındaki ilişki anlaşılmaya başlanmıştır (110,111). Hem primer jeneralize hem fokal epilepsilerde interiktal epileptik deşarjların CAP'ın özellikle A fazı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, jeneralize epileptik hastalarda uykunun instabilitesinin arttığı ve epileptiform deşarjların stabil olmayan uykuda aktive olduğunu düşündürmüştür (100). Akgün ve arkadaşları tarafından yapılan primer jeneralize epilepsili, parsiyel epilepsili hastaların ve sağlıklı olguların değerlendirildiği çalışmada; primer jeneralize epilepsili olgularda EEG patolojisi olan ve olmayan grupta sağlıklı olgulara göre CAP oranı belirgin olarak yüksek saptanmış, parsiyel epilepsili hastalarda CAP oranı sağlıklı olgulara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (112).

Uyku instabilitesine neden olan diğer bir hastalık periyodik bacak hareketlerinin periyodisitesi CAP siklus tekrarları ile bağlantılı saptanmıştır. PLM'li hastaların %96'sında bacak hareketleri CAP'ın A fazı ile bağlantılı bulunmuştur (109).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada; idiyopatik REM uyku davranış bozukluğu (RDB) tanılı hastalarda kontrollere göre NREM uyku instabilitesini ölçmek için CAP analizleri yapılmıştır. CAP siklus, CAP sekansı ve CAP oranında; RDB'li hastalarda kontrollere göre anlamlı artmış saptanmıştır. CAP sekanslarında; A2 ve A3 alt tipinde artış saptanırken A1 alt tipindeki azalma gözlenmiştir. Bu bulgular RDB'li hastalarda REM uykusunun yanı sıra, NREM uykusunun da etkilendiği göstermiştir (113).

Yine yakın dönemde Türkiye'de yapılan bir çalışmada 27 NREM parasomni hastası, 22 frontal ve temporal epilepsi hastası ve yaş uyumlu 20 sağlıklı kontrolde yapılan

çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre ortalama CAP dizi ve siklus sayısı anlamlı yüksek saptanmıştır. Parasomni hastalarında total CAP süresi epilepsi hastalarına göre yüksek bulunmuş; CAP indeksinin epilepsi hastalarında parasomni hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. NREM parasomnili, frontal ve temporal epilepsili hastalarda saptanan CAP farklılıkları; parasomnilerin spesifik beyin bölgelerinin hafif derecede uyarılması ile ilişkili olduğunu, epilepsilerin ise daha güçlü bir uyarı ile beynin daha geniş ağ yapısının etkilenmesi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (99).

Literatürde CAP oranlarının araştırıldığı diğer hastalıklar primer insomni ve majör depresif bozukluktur. Primer insomni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre faz A3 süresine artış saptanmıştır (114). Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre hastalarda CAP oranı, CAP süresi, CAP siklus sayısı ve faz A süresinde artış saptanmıştır (115).

Uyku yapısını bozan birçok hastalıkta CAP oranında etkilenmektedir. CAP oranı uyku instabilitesini gösteren sensitif bir araçtır ancak hastalığa spesifik değildir (11). Bizim çalışmamızda parasomni hastalarında kontrol grubuna göre CAP analizlerinde bazı parametreler literatürle uyumlu saptandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda polisomnografi çekimi sırasında atak kayıtlanan hastalarla kayıtlanmayan hastalar arasında PSG ve CAP parametreleri incelenmemiştir. Bizim çalışmamız atak kayıtlama ile PSG ve CAP parametrelerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Atak kayıtlanan hastalarda atak kayıtlanmayan hastalara göre CAP parametrelerinden ortalama CAP dizi sayısı, atak kayıtlanan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. CAP dizisi sayısındaki artışını parasomni atağını tetiklediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza aldığımız hasta ve kontrol grubunu, atak kayıtlanan parasomni hastaları, atak kayıtlanmayan parasomni hastaları ve kontrol grup olarak üç grup altında tekrar istatistiksel olarak değerlendirdik. PSG parametrelerinden; hasta ve kontrol grubu arasındaki NREM evre 1 oranındaki istatistiksel farklılığın atak kayıtlanan parasomni hastalarından kaynaklandığını saptadık. Bu bulgu da daha önce literatürde olmayan bir bulgudur.

CAP parametrelerinden atak kayıtlanan ve kayıtlanmayan her iki parasomni grubunda da kontrol grubuna göre CAP faz A1 süresinde istatistiksel olarak daha uzun saptandı.

CAP 1985'ten itibaren bilinmesine rağmen rutin PSG skorlamalarında manuel skorlamanın zorluğu nedeniyle yer almamaktadır. Son yıllarda otomatik skorlama çalışmalarına yoğunluk verilmiştir (2). Otomatik skorlama yöntemleri geliştirilmesi ile CAP analizi uyku EEG değerlendirmelerinde rutin kullanıma geçebilecektir. Bu durumda video-EEG polisomnografinin parasomni hastalarında tanı ve izlemdeki önemi artacaktır.

6. SONUÇLAR

Polisomnografik değerlendirme sonuçları;

- Uyku başlangıcından sonraki uyanıklık süresi (WASO), parasomni hastalarında kontrol grubuna göre daha uzundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- Ortalama NREM I oranı parasomni hastalarında, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- NREM evre 1 oranı atak kayıtlanan parasomni hastalarında en düşük, kontrol grubunda en yüksekti. Atak kayıtlanan parasomni hastaları ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Ortalama NREM evre 3 latansı parasomni hastalarında, kontrol grubuna göre daha kısaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

CAP analiz sonuçları;

- Parasomni hastalarında ve kontrol grubunda ortalama CAP oranı açısından farklılık saptanmadı.

- Parasomni hastalarında, kontrol grubuna göre ortalama faz A1 süresi daha uzun saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Ortalama faz A1 süresi en uzun atak kayıtlanmayan parasomni hastalarında, en kısa kontrol grubunda saptandı. Hem atak kayıtlanan parasomni hastalarında hem de atak kayıtlanmayan parasomni hastalarında, kontrol grubuna göre ortalama faz A1 süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

- Ortalama CAP dizi sayısı parasomni hastalarından atak kayıtlanan grupta, parasomni hastalarından atak kayıtlanmayan grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bu çalışmada NREM parasomni hastalarında, sağlıklı kontrollere göre uykunun makroyapısında ve mikroyapısında bazı değişiklikler saptanmıştır. Ancak saptanan bu değişikliklerin tanısal açıdan değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN GETİRİLERİ

- Çalışmamız NREM parasomni hastaları ve kontrol grubunun PSG ve CAP parametrelerini değerlendirmiş; ayrıca parasomni hastalarında atak kayıtlanması açısından iki gruba ayırarak kendi aralarında ve kontrol grubuna göre tekrar PSG ve CAP parametrelerindeki farklılıkları değerlendirmiş olması nedeniyle özgün bir çalışmadır.

- Başlangıçta kayıtlama yapılan olguların (toplam 37 olgu) video EEG-polisomnografik değerlendirmeleri sonrasında sonuçları etkileyebileceği düşünülen epilepsi, OSAS ve bruksizm hastaları ve uyku yapısını bozabilecek ilaç başlanan hastaların kayıtları değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle PSG ve CAP parametrelerini etkileyebilecek ek patolojiler ekarte edilmiştir.

- Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde parasomni hastalarında kontrol grubuna göre ortalama faz A1 süresinin parasomni hastalarında kontrol gruba göre daha uzun olması literatür ile uyumlu bir bulgudur. Ayrıca parasomni hastalarında, kontrol grubuna göre NREM evre 1 oranının daha düşük olması, literatürde yeni saptanan ve bizim çalışmamızın sonuçları ile de uyumlu olan bir bulgudur. NREM evre 3 latansının daha kısa saptanması, daha önce literatürde tanımlanmamış olması açısından değerlidir.

ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

- Tüm hastaların ve sağlıklı olguların çekimleri tek gece yapılmıştır. Laboratuvar ortamına bağlı olarak uyku yapısında gelişebilecek ilk gece etkisini ortadan kaldırmak amacı ile iki gece kayıtlama yapılabilirdi. Ancak çalışmamızda tüm olgular aynı koşullarda kayıtlandığı ve değerlendirildiği için gruplar arasındaki karşılaştırmayı etkilemediğini düşünmekteyiz.

- Hem parasomni hasta grubunun hem de kontrol olgularının sayıları parametrik testleri uygulamak için yeterli değildi. Bu nedenle parametrik testler saptanabilecek bazı bulgular saptanamamış olabilir. Benzer konuda daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubundan oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. ICSD-2. Diagnostic and Coding Manual. 2. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005. ICSD-2-İnternational classification of sleep disorders

2. Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugare E Arousal disorders. Sleep Medicine, 2011; 12: 22-26

3. Lehmkuhl G, Wiater A et al Sleep disorders in children begining school: their causes and effects Dtsch Arztebl İnt. 2008; 105(47): 809-814

4. Aldrich MS, Jahnke B. Diagnostic value of video-EEG polysomnography. Neurology 1991; 42: 1060-1066

5. Meierkord H, Fish DR et al. Is nocturnal paroxysmal dysyonia a form of frontal lobe epilepsy? Mov Dis 1993; 8: 252-253.

6. Zuccuni M, Oldani A et al. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behaviors during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? J Clin Neurophysiol 1997; 14: 513-522

7. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. J Clin Neurophysiol 1995;12: 147–54.

8. Tachibana N, Susita Y et al Polysomnographic characteristics of healthy elderly subjects with somnambulism-like behaviors. Biol Psychiatry 1991; 30:4-14

9. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. J Clin Neurophysiol 1998;15: 159–66.

10. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. Clin Neurophysiol 2000;111:929–39

11. Parrino L, Ferri R, Bruni O, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. Sleep Medicine Reviews 2012; 16: 27-45

12. Guilleminault C, Kirisoglu C, Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. Sleep Med 2006; 7: 163–70

13. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang Y, Da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. Sleep Med 2005a;6: 515–21.

14. Kotagal S. Parasomnias in childhood. Sleep Medicine Reviews 2009; 13: 157-68

15. Culebras A. Clinical Handbook of Sleep Disorder. Butterworth-Heinman, Newton 1996

16. Messerschmitt P, The parasomnias . Soins 1985; 464: 19-22

17. Cazalets, J.R., Sqalli-Houssaini Y, Clarac F, Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat. J Physiol. 1992;455 : 187-204

18. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. Sleep Med. Rev. 2006:10; 267-85

19. Schmidt BJ, Jordan LM, The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in mammalian spinal cord. Brain Res. Bull. 2000 ; 53: 689-710

20. Kawashima T, Yamada S. Paroxetine – induced somnambulism J. Clin. Psychiatry 2003; 64:483

21. Landry P, Warnes H et al. Somnambulistic-like behavior in patients attending a lithium clinic İnt Clin Psycopharmacol 1999; 14:173-175

22. Hoque R, Chesson AL, Jr Pharmacologically induced/exacerbated restless legs sendrom, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/ REM sleep without atonia: literatüre rewiev J Clin Sleep MED 2010; 6: 79-83

23. Lillywhite AR, Wilson SJ, Nutt DJ. Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine Br. J Psychiatry 1994; 164:551-554

24. Wilson SJ, Lillywhite AR, et al. Adult night terrors and paroxetine. Lancet 1997; 350:185

25. Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin R. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them? Pediatrics 2003;111: 17–25.

26. Jacobs BL, Martin –Cora FJ, Fornal CA. Activity of medullary serotonegic neurons in freely moving animals. Brain Res Rev 2002; 40:45-52

27. Rekling JC, Funk GD et al Synaptic control of motoneuronal excitability. Phsiol Rev. 200;80:767-852

28. Juszczak GR, Swiergiel AH. Serotonergic hypothesis of sleep-walking Med Hypotheses 2005;64:28-32

29. Mahowald MW, Ettinger MG. Things that go bump in the night: the parasomnias revisited. J Clin Nerophysiol 1990;7:119-43

30. Mahowald MW, Borneman MC, Schenck CH. Parasomnias. Semin Neurol 2004; 24:283-92

31. Bassetti C, Vella S et al SPECT during sleepwalking. The Lancet 2000; 356: 484-485

32. Braun AR, Balkin TJ et al. Regional cerebral blood fow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. Brain 1997;120:1173-1197

33. Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. Sleep Med. Rev. 2003; 5: 413-21.

34. Hublin C, Kaprio J et al. Prevalence ang genetics of sleepwalking: a population-based twin study. Neurology 1997;48:177-181

35. Lecendreux M. Bassetti C et al. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. Mol. Psychiatry 2003; 8 114-7

36. Licis AK, Desruisseau DM et al. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. Neurology 2011; 76: 49-52

37. Owens J, Spirito A, Nobile C, Arrigan M İncidence of parasomnias in children with obstructive sleep apne. Sleep 1997; 20: 1193-96

38. D'cruz ONF, Vaughn BV, Parasomnias- an update Seminars in Pediatric Neurology 2001; 8: 251-257

39. Mahowald MW, Schenck CH, Non-rapid eye movement sleep parasomnias. Neurol Clin 2005;23:1077-106

40. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Skibova J, Childhood parasomnia- a disorder of sleep maturation? Eur J Pediatr Neurol 2013;15

41. Mason, T.B and Pack, A.I. Pediatrik parasomnias. Sleep 2007; 30 141-151

42. Plante, D.T., Winkelman,J.W.,Parasomnias Psychiatr Clin North Am 2006;29; 969-87

43. Pressman M.R. Factors that predispose, prime and NREM parasomnias in adults: Clinical and forensic implications .Sleep Med Rev 2007; 11:5-30

44. Agargun MY, Cilli AS et al. The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: a Turkish sample. Sleep 2004: 4; 701-4

45. Yamane H, Okawa M. Confusional arousals, Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 2003;39:154-6

46. Thorpy MJ. Handbook of Sleep Disorders New York: Markel Dekker 1990

47. Bjorvatn B, Gronli J, Pallesen S. Prevalence of different parasomnias in the general population. Sleep Med. 2010; 11(10):1031-4

48. Stores G, Confusional arousals. In:Thorpy MJ, Plazzi G, editors. The parasomnias and other sleep-related movement disorders. New York: Cambirdge University Press; 2010: 99-108

49. American Sleep Dissorders Assosiation. Internal Clasification of Sleep Dissorders, Revised : Diagnostic and Coding Manual . Rochester, MN: American Sleep Dissorders Assosiation 1997

50. Remulla A, Guilleminault C Somnambulism (sleepwalking) Expert Opin Pharmacother 2004; 5:2069-74

51. Ohanyon MM, , Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking and confusional disorders. J Clin Psychiatry 1999; 60(4):268-76

52. Howell MJ, Schenk CH, Crow SJ. A review nighttime eating disorders. Sleep Med. Rev. 2009; 13:23-34

53. Prashad PS, Marcus CL. et al. Brain tumor presenting as somnambulsim in an adolescent. Pediatr Neurol 2013;49(3): 209-12

54. Kohyama J. Sleep terrors. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 2003; 39: 160-2

55. Meltzter LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. Psychiatr Clin N Am 2006;29: 1059-76

56. Moore M, Allison D, Rosen CL. A review of pediatric nonrespiratory sleep disorders Chest 2006; 130:1252-62

57. Crisp AH, Matthews BM, Oakey M, Crutchfield M. Sleepwalking, night terrors and consciousness BMJ 1990; 300: 360-2

58. Thiedke CC. Sleep disorders and sleep problems in childhood. Am. Fam. Physician 2001;63: 277-84

59. Sadeh A. Cognitive-behavioral treatment for childhood sleep disorders. Clin Psychol. Rev. 2005;25: 612-28

60. Szucs A,Janszky J.Treatment of sleep disorders. Orv Hetil. 2005; 146:659-64

61. Tinuper P, Bisulli F, Provini F. The parasomnias: mechanisms and treatment. Epilepsia 2012;53 :12-19.

62. Grigg- Daberger M, Ralls F. Primary sleep disorders and paroxysmal nocturnal nonepileptic events in adults with epilepsy fromth perspective of sleep specialists. J Clin Neurophysiol 2011;28:120-140

63. Attarian H. Treatment options for parasomnias. Neurol Clin 2012;28 1089-1106

64. Reİd WH, Haffke EA, Chu cc. Diazepam in intractable sleepwalking: a pilot study. Hillside J Clin Psychiatry 1984;6:49-55

65. Schenck CH, Mahowald MW. Long term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. Am J Med 1996; 100:333-7

66. Schenck CH, Milner DM, et al. A polysomnographic and clinical report on sleep related injury in 100 adult patients. Am J Psychiatry 1989; 146:1166-73

67. Zucconi M, Ferini-Strambi L, NREM parasomnias: arousal disorder and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. Clinical Neurophysiology 2000: 2; 129-135

68. Arino H, Iranzo A, Gaig C, Santamaria J. Sexomnia: parasomnia associated with sexual behaviour during sleep. Neurologia: 2013:13;19-4

69. Howell MJ, Parasomnias: an update reviewed, Neurotherapeutics 2012:9; 753-775

70. Edinger JD, Fins AI et al. Sleep in the laboratory and sleep at home: comparsion of older insomniacs and normal sleepers. Sleep 1997; 20:1119-1126

71. Guilleminault C, Kirisoglu C et al. Adult choronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. Brain 2005; 128: 1062-1069

72. Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. Neurology 2008; 70: 2284-2290

73. Shneerson JM. A guide to sleep and its disorders Sleep Medicine 2005 (second edition): p. 1-22, 229-262

74. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic. Neurology in clinical practice 2008 Türkçe çeviri (5. Baskı) s:1959

75. Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D. Sleep– walking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. Brain Res 1998;803: 178–88

76. Kaynak H, Ardıç S. Uyku fizyolojisi ve hastalıkları s:3-8

77. American Academy of Sleep Medicine, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 2007 17-21

78. Schulz, H. Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. J Clin Sleep Med, 3(7): p. 752

79. Malhotra RK, Avidan AY, Parasomnias and their mimics. Neurol Clin 2012: 30; 1067-1094

80. Bruni O, Ferri R et al. NREM instability in children with sleep terrors: the role of slow wave activity interruptions . Clinical Neurophysiology 2008:119; 985-992

81. Guilleminault C, Leger D, Philip P, Ohayon MM. Nocturnal wandering and violence: review of a sleep clinic population J Forensic Sci 1998;43: 158-63

82. Guilleminault C, Poyares D, Abat F, Palombini L. Sleep and wakefulness in somnambulsim: a spectral analysis study. J Psychosom Res 2001; 51: 411-6

83. Grigg- Damberger M, Gozal D et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. J Clin Sleep Med 2007;3: 201-40

84. Pilon M, Zadra A, Joncas S, Montplaisir J. Hypersynchronous delta waves and somnambulizm: brain topography ang effect of sleep deprivation Sleep 2006; 29: 77-84

85. Guilleminault C. Hypersynchronous slow delta, cyclic alternating pattern and sleepwalking (Editorial). Sleep 2006;29: 14-5

86. Terzano MG et al. Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern in human sleep, Sleep Medicine 3, 2002;187-199

87. Terzano MG et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985;8: 137-45

88. Smerieri A, Parrino L et al. Cyclic alternating pattern sequences and non-cyclic alternating pattern periods in human sleep. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2305-13

89. Terzano MG, Parrino L, Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). Sleep Medicine Reviews 2000;4: 101-123

90. Terzano et al. Morphologic and functional features of cyclic alternating pattern (CAP) sequences in normal NREM sleep. Funct Neurol 1986;1: 26-41

91. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. Electroenceph clin Neurophysiol 1998; 107: 439–450

92. Kassab MY, Farooq MU et al. The clinical significance of EEG cyclic alternating pattern during coma. J Clin Neurophsiol 2007;24: 425-428

93. Nasi T, Virtanen J et al. Cyclic alternating pattern is associated with cerebral hemodynamic variation: a near- infrared spectroscopy study of sleep in healthy humans

94. Arico D, Drago V et al. Effect of NREM sleep instability on cognitive processing. Sleep Med 2010;11: 791-8

95. Ferri R, Drago V, et al. The effects of experimental sleep fragmetional on cognitve processing Sleep Med 2012;11: 378-85

96. Bruni O, Kohler M et al. The role of NREM sleep in child cognitive performence. Sleep 2012; 35(5):649

97. Pizza F, Biallas M et al. Periodic leg movements during sleep and cerebral hemodynamic changes detected by NIRS. Clin Neurophsi 2009; 120: 1329-1334

98. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age EEG arosals in normal sleep. Sleep 1998;21: 361-367

99. Benbir G, Kutlu A, Gozubatık-Celik G, Karadeniz D. CAP characteristics differ in patients with arousal parasomnias and frontal and temporal epilepsies. J Clin Neurophysiol 2013; 30: 396-402

100. Terzano MG et al. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. Epilepsia, 1989;30: 772-781

101. Terzano MG et al. Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep, Epilepsia, 1991;32: 616-628

102. Rosa A et al. Visual and automatic cyclic alternating pattern (CAP) scoring. Inter-rater reliabilitiy study. Arq Neuropsiquiatr 2006;64(3-A):578-581

103. Crespel A. et al. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: Practical and physiopathologic considerations. Epilepsia 1998; 39(2): 150-157

104. Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS Diurnal and nocturnal seizures reduce REM sleep in patients with temporale lobe epilepsy. Arch. Neurol, 2000;57: 363-368

105. Terzano MG, Parrino L, Piroli A, Spaggiari MC, Anelli S, Arcelloni T. Comparison of cyclic alternating pattern (CAP) parameters in normal sleep of young and aged adults. In: Koella WP, Obal H, Schulz H, Visser P, eds. Sleep Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1988:290-2

106. Ferri, R et al. All-night EEG power spectral analysis of the cyclic alternating pattern components in young adult subjects, Clin. Neurophysiology 2005;116: 2429-2440

107. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. J Clin Neurophysiol 1996;13: 145–55

108. Parrino L, Smerieri A, Boselli M, Spaggiari MC, Terzano MG. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. Neurology 2000;54: 1633–40

109. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. J Clin Neurophysiol 1996; 13: 314–23

110. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC. Activation of motor seizures during cyclic alternating pattern in sleep. Epilepsy Res 1991;10: 166-173

111. Zuccuni M, Oldani A, Smire S, Ferini-Strambi L. The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. JClin Neurophysiol 2000;17: 77-86

112. Akgün Ö, Baklan B. Epilepsi hastalarında polisomnografik parametrelerde siklik alternan pattern sıklığında ortaya çıkan değişikliklerin saptanması

113. Kutlu A, İşeri P, Selekler M, Benbir G, Karadeniz D. Cyclic alternating pattern analysis in REM sleep behavior disorder. Sleep Breath 2013;17-209-215

114. Chouvarda I et al. Cyclic alternating patterns in normal sleep and insomnia: structure and content differences IEEE 2012;20: 642-52

115. Lopes MC, Guilleminault C. et al. Non-REM sleep instability in patients with majör depressive disorder: subjective improvement and improvement non-REM sleep instability with treatment (agomelatine). 2007 Sleep Medicine;9: 33-41

116. Beck SE, Marcus CL. Pediatric polysomnography Sleep Med Clin. 2009; 4(3):393-406

117. Tapia IE, Karamessinis L. Et al. Polysomnographic values in children undergoing puberty: pediatric vs. adult respiratory rules in adolescents. Sleep 2008;31: 1737-44