

# Multipl Sklerozda Görülen Uyku Bozuklukları

## Sleep Disorders in Multiple Sclerosis: Review

Uz.Dr. Şule ŞAHİN ONAT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Ankara Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 21.12.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Şule ŞAHİN ONAT  
Ankara Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sahinsulester@gmail.com

**ÖZET** Multipl skleroz, santral sinir sisteminin yaygın demiyelinizan lezyonları ile karakterize üreten çağdaki bireylerin sağlığını tehdit eden, önemli sorunlara ve iş gücü kaybına neden olan, kronik ilerleyici bir hastalıktır. Uyku bozuklukları multipl sklerozlu hastalarda yüksek oranlarda bildirilen hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen durumlardandır. Bu hastalığın seyrinde görülen uyku bozuklukları; insomni, sirkadiyen ritim anormallikleri, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, uyku sırasındaki solunum anormallikleri, narkolepsi, REM uykusunda olan davranışsal bozukluklar ve ilaçların yol açtığı uyku bozuklukları başlıkları altında incelenebilmektedir. Bu uyku bozuklukları yorgunluk, duyu durum bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir. Multipl skleroz hastaları uyku bozukluğu yaşadıklarında anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk ortaya çıkmakta ve bu durumlar uyku bozukluğunu daha da arttırmaktadır. Bu nedenle uyku bozukluğunun tedavi edilmesiyle bu kısır döngü kırılıp hastalardaki psikiyatrik bozukluklar ve yorgunluğun azaltılması, dikkat ve konsantrasyonun artırılarak yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanmaktadır. Sonuç olarak, uyku anormallikleri multipl skleroz hastalarında normal popülasyondan çok daha sık görülen ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen durumlardır. Bu konuda hem anket yapısında değerlendirmenin olduğu subjektif komponenti hem de polisomnografik değerlendirmenin olduğu objektif komponenti içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu yazıdaki amacımız da multipl skleroz hastalarında görülen uyku bozukluklarını incelemek, nedenlerine dikkat çekip tedavideki prensipleri gözden geçirmek ve böylece nörodejeneratif bu hastalığın yol açtığı yaşam kalitesi bozukluğunu azaltmaktır. Bunun için yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik en iyi sonuçları elde etmek amacıyla multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz; uyku bozuklukları

**ABSTRACT** Multiple sclerosis characterized with wide demyelinating lesions in central nervous system, and usually treats people's health while productive age. Besides, it causes important issues and work force loss and unfortunately it is chronic progressive disease. Sleep disorders, observed in high rate, affect seriously patients' life quality in multiple sclerosis patients. Sleep disorders, seen in the course of this disease, are studied as follows: insomnia, circadian rhythmic abnormalities, restless leg syndrome, periodic leg movements, breathing abnormalities in sleeping, narcolepsy, behavioral disorders in REM sleeping and medicine caused sleep disorders. These sleep disorders cause tiredness, mood disorders, attention and concentration deficit, memory loss and prevent patients' daily activities. When multiple sclerosis patients have sleep disorders, it leads to anxiety, depression, tiredness, pain and cognitive disorders which all increase sleep disorders as well. For these reasons, with successful treatment in sleep disorders, this vicious circle is broken and life quality is increasing via reduction of psychiatric disorders and tiredness and increasing attention and concentration. As a result, sleep abnormalities are observed in multiple sclerosis more frequently than normal population and this affects life quality of patients. In this subject, large scale studies consisting of not only subjective components including evaluation in survey body but also objective component including polysomnographic evaluation are needed. In this study, our aim is to examine sleep disorders observed in multiple sclerosis patients, to review treatment procedures with taking attention to causes and thus to decrease impaired quality of life due to this disease. For this aim, so as to get best result on increasing life quality, multidisciplinary treatment approach is suggested.

**Key Words:** Multiple sclerosis; sleep disorders

**M**ultipl skleroz santral sinir sisteminin yaygın demiyelinizan lezyonları ile karakterize, genellikle üretken çağdaki bireylerin sağlığını tehdit eden, önemli sorunlara ve iş gücü kaybına neden olan, kronik ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın süreci farklılık göstermekle birlikte mobilitede azalma, yorgunluk, spastisite, depresyon, ağrı ve kognitif bozulma ortak semptomlardır.<sup>1</sup> Uyku bozuklukları ise bu hastalarda %25 ile %54 arası değişen oranlarda bildirilen hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen bulgularındandır.<sup>2-5</sup> Bundan dolayı uyku bozukluğunun belirlenip tedavi edilmesiyle hastaların yaşam kalitelerini yükseltmek hedeflenmelidir.

Multipl skleroz hastalarında gözlenen uyku bozuklukları; insomni, sirkadiyen ritim anormallikleri, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, uyku sırasında olan solunum anormallikleri, narkolepsi, REM uykusunda olan davranışsal bozukluklar ve ilaçların yol açtığı uyku bozuklukları başlıkları altında incelenebilir (Tablo 1).<sup>6</sup>

Bu yazıdaki amacımız da multipl sklerozlu hastalarda görülen uyku bozukluklarını incelemek, nedenlerine dikkat çekip tedavideki prensipleri gözden geçirmek ve böylece nörodejeneratif bu hastalığın yol açtığı yaşam kalitesi bozukluğunu azaltmaktır.

## İNSOMNİ

İnsomni multipl sklerozlu hastaların %10-15'inde görülmektedir. Bu hastalarda en sık gözlenen semptom çok erken uyanmaktır.<sup>7,8</sup> Etiyolojisi mul-

tifaktoriyeldir ve noktüri, spastisite, seksüel disfonksiyon, nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyete eşlik eden uyku kalitesini bozan nedenlerdir.<sup>9</sup> İnsomni yorgunluk, duygu durum bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir.<sup>10</sup>

Multipl sklerozlu hastalarda %50-80 oranlarında görülen nörojenik mesane semptomları uykunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>11,12</sup> Noktüri her gece hastanın birkaç kez yataktan kalkmasına ve uykunun bölünmesine neden olmaktadır. Hastalığın seyirinde %40-70 oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomni oluşumunda önemli bir faktördür.<sup>13,14</sup> Seksüel disfonksiyon da anksiyeteye neden olup uyuma güçlüğü yapmaktadır.<sup>13</sup> Yine hastaların %65'ten fazlasında farklı tiplerde görülen nöropatik veya nöromusküler ağrılar da uyku kalitesini bozmaktadır.<sup>15</sup> Bu hastalarda %50 oranında depresyon, %41 oranında anksiyete görülmektedir ve bu psikiyatrik bozukluklar da insomniye katkı sağlamaktadır.<sup>16,17</sup>

İnsomninin farmakolojik tedavisinde antihistaminik ilaçlar, benzodiazepin reseptör agonistleri, sedatizan antidepresanlar, nöroleptikler ve kedi otu gibi bitkisel maddeler kullanılabilir.<sup>18</sup> Benzodiazepinlerden farklı yapıya sahip olmalarına rağmen benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etki gösteren zopiklon ve zolpidem de tercih edilebilir. Bu ilaçların kullanımında geleneksel benzodiazepinlere göre kas hipotonisi, retrograd amnezi, gün içi sedasyon ve davranış bozuklukları yapma riski ile bağımlılık yapma riski daha az görülmektedir. Multipl skleroz hastalarındaki insomni tedavisinde kullanılan antidepresanların eşlik eden depresyon olmadığına düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir. Örneğin; trazodon depresyon için 150-400 miligram dozda kullanılırken insomni tedavisinde yatmadan önce 25-100 miligram dozda alınması önerilmektedir.<sup>19</sup> Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılması gerektiği durumlarda, bunların akşam saatlerinde verilmemesi ve uykuyu kaçırıcı etkisi en az olanlarının tercih edilmesi önerilmektedir.

**TABLO 1:** Multipl skleroz hastalarında gözlenen uyku bozuklukları.

İnsomni
Sirkadiyen ritim anormallikleri
Huzursuz bacak sendromu
Periyodik bacak hareketleri
Uyku sırasındaki solunum anormallikleri
Narkolepsi
REM uykusundaki davranışsal bozukluklar
İlaçların yol açtığı uyku bozuklukları

Non-farmakolojik tedavide uyku hijyeni, yaşam tarzında değişiklikler, uyarı kontrolü, uyku germe gevşeme teknikleri, uyku kısaltma tedavileri, primer veya elektromiyografik “biofeedback”, kognitif davranışsal terapi uygulanmaktadır. Uyku hijyeninde hastalara verilen öneriler tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).<sup>20</sup> Uyku kısaltma tedavisi kişinin uyuduğu kadar süreyi yatakta geçirmesi ile sınırlandırılmış bir uyku düzenidir. İlk aşamada hastadan bir uyku günlüğü tutması istenir ve geceleri ortalama kaç saat uyuduğu belirlenmektedir. İstenen, yatakta kalma süresinin belirlenen uyku süresinden sadece 15 dakika fazla olması, ancak 4,5 saatten de az olmamasıdır. Bu yolla yatakta geçen sürenin uykuda geçmesi sağlanıp kişinin gereksinimi kadar uyumasına çalışılmaktadır.<sup>20</sup> Daha az oranlarda da hipnoz ve meditasyon teknikleri kullanılmaktadır.<sup>21,22</sup> Bu farmakolojik ve non-farmakolojik tedavinin kombinasyonu da uygulanabilmektedir.

### SİRKADİYEN RİTİM BOZUKLUKLARI

Endojen sirkadiyen uyu-uyan sistemi ile çevresel durumlar arasındaki asenkronizasyondan dolayı sirkadiyen ritim anormallikleri çıkmaktadır. Hastalar ileri uyku-faz sendromu, gecikmiş uyku-faz sendromu, düzensiz uyu-uyan ritmi veya özgür iradeyle uyku-uyanıklık ritmi gösterirler.<sup>23</sup> Bu konuyla ilgili yapılan hayvan çalışmalarında sirkadiyen ritimin koordinasyonunun suprakiazmatik nükleusdaki kronolojik uyarıyla olduğu düşünül-

mektedir.<sup>24</sup> Suprakiazmatik nükleusa optik sinirin uyarılarının dâhil olduğu retinotalamik traktla gelen ve fotik olmayan çevreden gelen uyarılar alınmakta ve bu ritmik sinyaller ilgili beyin bölgelerine dağıtılmaktadır. Sirkadiyen ritim bozukluğunun suprakiazmatik nükleusdaki bu gelen ve giden yollardaki demiyelinizasyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>25</sup>

Sirkadiyen ritim bozukluğu insomniye ve gündüz uyuklamaya yol açmaktadır ve bu hastalardaki en sık şikâyet yorgunluktur.<sup>23</sup> Multipl skleroz hastalarında çok sık karşılaştığımız bir bulgu olan yorgunluğa belki de tanı konamayan sirkadiyen ritim bozukluklarının neden olduğu bundan dolayı bu durumun tedavisinde kullanılan kronoterapi, fototerapi ve melatoninin kullanımıyla hastalardaki yorgunluğun azaltılacağı ve böylece rehabilitasyon potansiyelinin artacağı ifade edilmektedir.<sup>23</sup>

### HUZURSUZ BACAK SENDROMU

Huzursuz bacak sendromu, geceleri ortaya çıkan ya da kötüleşen, şiddeti istirahatle artan, hareket etmekle ya da yürümekle azalan, hoş gitmeyen bir duyum ve ekstremitelerin hareket ettirilmesi isteği ile karakterize bir parasomnidir.<sup>26</sup> Çoğu zaman hastalar şikâyetlerini tarif etmekte zorluk çekerler ve tanı esas olarak anamnezle konulmaktadır. Huzursuz bacak sendromunun tanısı için; 1-Bacaklarda rahatsızlık hissi, 2-İstirahatte semptomların kötüleşmesi, 3-Hareketle semptom-

**TABLO 2:** Uyku hijyeninde kullanılan hasta önerileri.<sup>20</sup>

Uyku gelmeden yatağa yatılmamalıdır
Yatak sadece uyumak amacıyla kullanılmalı, yatakta kitap okumak veya televizyon seyretmek gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır
Yattıktan sonra 20-30 dakika içinde uykuya dalınamazsa yataktan kalkmalı ve uyku gelinceye kadar bazı gevşetici egzersizler yapılmalıdır
Yatakta uyumaya çalışılmamalıdır
Gece ne kadar az uyunmuş olursa olsun sabahları hep aynı saatte kalkmalı, yorgunluk ileri sürülerek yatakta kalma süresi uzatılmamalıdır
Yatak odası mümkün olduğunca sessiz ve karanlık olmalıdır
Çok yorgunluk hissedilse bile gündüz kestirmelerinden kesinlikle kaçınılmalıdır
Gün içinde, yine yatma saatlerine yakın olmamak kaydıyla mümkün olabildiğince egzersiz veya yürüyüş yapılmalıdır
Akşam yemeği hafif olmalı ve yatma saatine yakın yenmemelidir
Gün içinde, özellikle de öğleden sonra ve akşam saatlerinde çay, kahve, sigara gibi uyarıcı maddelerden uzak durulmalıdır
Alkol, benzodiazepin ve diğer santral sinir sistemi depresanları alınmamalıdır

ların azalması, 4-Semptomların akşam veya gece kötüleşmesi olarak dört kriter vardır.<sup>27</sup> Bu kriterlerden semptomların sirkadiyen özelliğe sahip olması, yani akşam saatleri ve geceleri daha belirgin olması, istirahat halinde ortaya çıkması ve/veya artması ve bu durumdan ayaklarını hareket ettirerek veya kalkıp dolaşarak kurtulmaya çalışması huzursuz bacak sendromu için karakteristiktir. Bu durum multipl sklerozlu hastalarda insomni ve gündüz uyukulu olma haline yol açmakta ve uyku kalitesini ve günlük işlevlerdeki yaşam kalitesini azaltmaktadır.

Huzursuz bacak sendromunun prevalansı genel populasyonda %1-12, multipl skleroz hastalarında %4,2-19 arasındadır.<sup>27-30</sup> Multipl skleroz hastalarının kliniğinde çok sık rastladığımız spazmlar, parestezi, dizestezi ve bacaklardaki spastisitenin neden olduğu yanlış huzursuz bacak sendromu tanısı bu prevalansın yüksek olmasına katkı sağlamaktadır.<sup>13</sup> Bundan dolayı tanı koymada yanlış pozitiflik olmaması için tüm kriterlerin doğru olarak sağlanması önerilmektedir.<sup>27</sup> Çünkü bu bozukluğun doğru teşhis ve tedavi edilmesiyle hastaların uyku ve yaşam kalitesinde çok önemli derecede iyileşme sağlanmaktadır.<sup>31</sup>

Multipl sklerozlu hastalardaki huzursuz bacak sendromunun patogenezi çok açık değildir fakat majör role sahip olan spinal kord hasarıdır.<sup>32</sup> Bu hastalardaki spinal kordun hasarına bağlı, inen ve çıkan yollardaki bozulmayla serebrospinal iletimsizlik bu semptomlara yol açmaktadır. Çalışmalarda huzursuz bacak sendromu olan multipl skleroz hastalarında huzursuz bacak sendromu olmayanlara göre daha fazla servikal spinal kord lezyonu olduğu tespit edilmiştir.<sup>32</sup> Dopaminerjik geçiş ve metabolik demir yollarındaki bozukluğun patogeneizde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>27,32</sup> Bu hastalarda primer veya sekonder anormal serebral demir metabolizması anormalliği vardır ve beyindeki demir yükünün olduğu bölge T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında hipointens görülmektedir.<sup>33-35</sup>

Huzursuz bacak sendromu primer olabildiği gibi demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği, gebelik, diabetes mellitus, romatoid artrit, nöropati, miyelopati, Parkinson ve spinoserebellar

ataksi gibi durumlarda da ortaya çıkabilmektedir.<sup>32</sup> Dopaminerjik antagonistler, antidepresan ve lityum kullanımı da huzursuz bacak sendromuna yol açabilmektedir.<sup>29</sup>

Multipl skleroz hastalarında hastanın yaşının, hastalığın süresinin, hastalık tipinin primer progresif olmasının, "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" puanının özellikle de piramidal ve duysal EDSS subskorlarının yüksek olmasının huzursuz bacak sendromu için yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir.<sup>33</sup>

Multipl skleroz hastalarındaki huzursuz bacak sendromunun tedavisinde dopaminerjik ajanlar (levodopa, karpidopa, pramipeksol, ropinirol), antikönlülzanlar (gabapentin), opioidler ve benzodiazepinler kullanılabilir.<sup>27</sup>

## PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ

Periyodik bacak hareketleri genellikle bacaklarda olmakla birlikte bazen gövdeyi de kapsayan ritmik kas seğirmesi, sıçramasıdır. Uyku sırasında periyodik olarak tekrarlayan, oldukça stereotipik ayak, bacak ve/veya kol hareketleri 20-40 saniye aralıklarla ortaya çıkar ve saatte beşten fazla olduğunda bozukluk olarak kabul edilmektedir. Hareketler tipik olarak ayak başparmağının dorsifleksiyonu ile birlikte, çoğunlukla buna eşlik eden ayak bileği, diz bazen de kalçanın parsiyel fleksiyonu şeklinde olmaktadır. Bu hareketler uykuyu bölmekte ve bu nedenle uykusuzluk, dinlendirici olmayan uyku, gündüz uyukulu olma hali ve yorgunluğa neden olmaktadır.

Periyodik bacak hareketlerinin prevalansının polisomnografik çalışmalarda multipl skleroz hastalarında %36, kontrollerde %8 olduğu tespit edilmiştir.<sup>36</sup> Patoloji ve nörofizyolojisi tam açıklanmamasına rağmen çalışmalarda bu durumun diğer beyin bölgelerinden ziyade serebellum ve beyin sapındaki artmış yükten kaynaklandığı gösterilmiştir.<sup>37</sup> Periyodik bacak hareketleri ve huzursuz bacak sendromunun patofizyolojik mekanizmaları benzerdir ve dopamin eksikliği söz konusudur. Huzursuz bacak sendromu olan hastaların yaklaşık %70-80'inde periyodik bacak hareketleri olmaktadır.<sup>37</sup>

Bu bozukluğun tedavisinde dopaminerjik ajanlar (L-dopa, bromokriptin, pergolid, selegilin) kullanılabilir. İlaçlara direnç gelişme ihtimali olduğu için başlangıçta etkin olunan en düşük dozdan başlanması önerilmektedir.

## UYKU SIRASINDAKİ SOLUNUM ANORMALLİKLERİ

Uyku apne sendromu, uyku sırasında oluşan solunum durmaları, uyku bölünmesi, oksijen yoğunluğunda azalma ve gündüz artmış uyku hali ile oluşan bir klinik tablodur. Uyku apnesinde nazal ve oral hava akışı en az 10 saniye süreyle kesilir ve 7 saatlik uyku boyunca 30 kereden fazla kesilirse tanı kesinleşmektedir. Buna ek olarak, değişen derecelerde bradikardi ve prematür ventriküler kontraksiyonlar, idrar çıkışında artma, entelektüel kapasitede azalma, kişilik değişiklikleri de görülebilmektedir. Genel popülasyonda obstrüktif uyku apne ile gündüz uykulu olma hali prevalansının erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında görüldüğü bildirilmektedir.<sup>38</sup> Multipl skleroz hastalarında rapor edilen uykudaki solunum anormallikleri obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, paroksizmal hiperventilasyon, solunum kasları zayıflığı ve uyku sırasında olan ölümdür.<sup>39</sup> Bu alanda geniş prevalans çalışmaları yoktur ve mevcut olan birkaç çalışmanın da kontrol grubunun olmaması ve olgu sayısının az olması gibi olumsuz yönleri bulunmaktadır.<sup>4,40,41</sup> Bulber kasların ve diyafragmanın etkilenmesi sonucunda uyku sırasında olan solunum anormallikleri gelişmektedir. Diyafragmanın etkilenmesiyle noktürnal desatürasyon daha çok REM uyku döneminde izlenmektedir. Diyafragma aktivitesi korunsa da iskelet kas aktivitesinin azalmasına bağlı olarak da REM uykusu etkilenmektedir. Araştırmacılar bu anormalliklerin beyin sapı çevresindeki özellikle retikülospinal yolaktaki demiyelinizan lezyonlarla üst solunum yollarındaki regülomotor kontrolün bozulmasından kaynaklandığı üzerinde durmaktadır.<sup>37,41</sup> Yine bir çalışmada da multipl sklerozlu hastalarda medüller tegmentumun etkilenmesiyle obstrüktif apne oluşabildiği ifade edilmiştir.<sup>42</sup> Diğer nedenler olarak da inaktivite veya obezite ile ağrı ve spatistite için

kullanılan ilaçların farenksdeki kas tonusunu gevşetmesi gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Uyku sırasında solunum anormalliği olan multipl skleroz hastalarında en sık rastlanan şikâyetler yorgunluk, konsantrasyon azalması, duyu durum değişiklikleri, erektil disfonksiyon ve noktüri olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>43</sup>

Uyku apnesi olan tüm hastalara tedavide kilo vermek gibi yaşam tarzı değişiklikleri, diş aksesuarları, pozitif üst hava yolu basınçları, devamlı pozitif havayolu basıncı [Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)], pozisyonel tedavi ve bazı cerrahiler önerilmektedir.<sup>39,44,45</sup> Bu hastalarda santral alveoler hipoventilasyon yapan apneyle birlikte akut bulber inflamatuvar lezyon varlığında pulse kortikosteroid tedavisi ile apne kontrolü sağlanabilmektedir.<sup>46</sup> Santral uyku apne sendromu pozitif hava yolu basıncı ve diafragmatik uyarıcı gerektirebilir.<sup>47</sup> Ayrıca bu hastaların alkol ve hipnotik kullanımından kaçınılması önerilmelidir.

## NARKOLEPSİ

Hipersomni, gündüz uykulu olma hali, gündüz uygun olmayan vakitte uyuyakalma olarak tanımlanmaktadır. Tanı anamnez ve polisomnografik tetkikle konulmaktadır.<sup>48,49</sup> Klinik tetradı hipnoajik halüsinasyonlar, uyku paralizisi, gündüz olan uyku atakları ve katapleksidir. Fakat hastaların sadece %11-14'ü dört kriteri birden taşımaktadır. Klinikte gündüzleri 10-30 dakika süren, atak sayısının 1-8 arasında olduğu uyku atakları vardır. Kas tonusunda düşme ile birlikte parsiyel veya kompleks paralizisi eşlik edebilmektedir.<sup>50,51</sup>

Genel popülasyonda narkolepsi prevalansı %0,047'dir.<sup>51,52</sup> Sekonder narkolepsi nedenlerinde kalıtsal hastalıklar, santral sinir sistemi tümörleri ve kafa travmalarından sonra dördüncü sırada multipl skleroz gelmektedir ve bu sekonder nedenlerin %12'sini multipl skleroz hastaları oluşturmaktadır.<sup>51</sup> Narkoleptik hastaların %95'inde ve multipl skleroz hastalarının %50-60'ında DR2 halotipi pozitifdir. DQB1\*0602 insan lökosit antijeni narkolepsiyle ilişkili bir genetik faktördür ve multipl skleroz hastalarındaki narkolepsi varlığını ve ciddiyetini etkilemektedir.<sup>51</sup> Narkolepsi ve kataplek-

sili hastalarda lateral hipotalamusdaki nöronlardan salınan bir nöropeptid olan hipokretin-1 seviyesinin serebrospinal sıvıda azaldığı belirlenmiştir.<sup>51</sup> Bu nöronları etkileyen otoimmün bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Hipokretin-1 uyku-uyanıklık siklusunu düzenleyen bir nörotransmitterdir ve hipotalamik inflamatuvar lezyonlardan dolayı hipokretinerjik sistemin reversibl disfonksiyonu multipl skleroz hastalarındaki narkolepsiden sorumludur.<sup>51-53</sup>

Multipl skleroz hastalarındaki narkolepsinin spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte bazı ilaçlar kullanılmaktadır.<sup>54</sup> Bu ilaçlardan  $\alpha$ -adrenerjik bir ilaç olan modafinilin prelinik çalışmalarda lateral hipotalamik nöronları aktive ettiği ve hipokretin-1 üretimini uyardığı ve uykusuzluğu ve yorgunluğu azalttığı belirlenmiştir.<sup>50,55,56</sup> Bunun dışında metilfenidat, sodyum oksibat, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin veya norepinefrin geri alım inhibitörleri katapleksi ve gündüz uykulu olma halinde kullanılabilir.<sup>56</sup>

## REM UYKUSUNDA OLAN DAVRANIŞ BOZUKLUĞU

REM uykusunda kas atonisinin olmaması ve rüya içeriğiyle ilgili karışık motor aktivite ve konuşmanın olmasıyla karakterize olan son zamanlarda tanımlanan bir parasomni REM uykusunda davranış bozukluğu olarak bilinmektedir.<sup>10</sup> Prevalansı %0,38-%0,5'tir ve yaşlı ve kadınlarda daha sık görülmektedir.<sup>57</sup> Bağırma, tekme-yumruk atma, etraftaki eşyaları ve cisimleri fırlatma, yataktan atlama, kalkıp yürümeye kadar varan çeşitli tip ve şiddette davranışlar görülmektedir. Bu hastalar uyandıklarında hemen daima bu hareketleri açıklayabilecek ve çoğunlukla kendilerini tehdit altında hissettikleri canlı rüyalar tanımlamaktadırlar.

REM uykusunda olan davranış bozukluğunun %60'ı idiyopatiktir fakat multisistemik atrofi, Lewy-cisimciği hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, multipl skleroz, Parkinson hastalığında da sıkça rastlanmaktadır.<sup>57</sup> Olson ve ark.nın 93 REM uykusunda davranış bozukluğu olan hastayı

gözden geçirdikleri çalışmalarında, hastaların %57'sinde nörolojik hastalık (Parkinson hastalığı, multiple sistem atrofisi, demans, narkolepsi) tespit etmişlerdir.<sup>58</sup>

Patofizyolojik mekanizmada REM uykusu sırasındaki kas tonusundan sorumlu olan retiküler formasyon, lokus keroleus, pedinkulopontin bölgelerindeki hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>58</sup> Bu hasar beyin sapındaki destrüktif inflamatuvar lezyonlarla olmaktadır ve aktivasyon sürecinde kortikosteroid kullanılmalıdır.<sup>59</sup> Polisomnografide yaşa göre yavaş dalga uykusunda artışlar, REM'de atoni kaybı, REM yoğunluğunda artış, REM ve nonREM'de tekrarlı ve/veya rastgele ekstremitte hareketleri gözlenmektedir.

Multipl skleroz hastalarında gözlenen REM uykusunda davranış bozukluğunun tedavisinde etkili ilaç olan klonazepamın yatmadan yarım saat önce düşük dozlarda 0,25-2 miligram kullanılması önerilmektedir. Bu ilacın uzun süre kullanılmasına rağmen tolerans gelişimi oldukça az olmaktadır fakat sedasyon ve solunum depresyonu yapabileceği unutulmamalıdır. REM uykusunda olan davranış bozukluğunu tetikleyebileceği için selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer antidepresanların bu hastalarda kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.<sup>57</sup> Ayrıca tehlikeli maddelerin yatak odasından uzaklaştırılması gibi güvenlik sağlayıcı çevresel düzenlemeler de yapılmalıdır.<sup>60</sup>

Multipl sklerozda sık kullanılan ilaçlar da uyku bozukluğuna yol açmaktadır.<sup>61,62</sup> İlaçların bu hastalıkta kullanım nedenleri ve uykuya olan etkileri tabloda gösterilmiştir (Tablo 3). Hem hastalığın kendisinin otoimmün ve inflamatuvar süreci hem de tedavide kullanılan ilaçların yol açtığı uyku bozuklukları sinerjik etki yapmaktadır. Bu durumda birinci etkene çok müdahil olmadığımız için kullandığımız ilaçlara dikkat ederek en azından ilaçların yan etkisi olan uyku problemlerini azaltabilmekteyiz.

Multipl skleroz hastaları uyku bozukluğu yaşadıklarında anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk ortaya çıkmakta ve bu durumlar uyku bozukluğunu daha da arttırmakta-

**TABLO 3:** Multipl sklerozda kullanılan ilaçların yaptığı uyku bozuklukları.<sup>6</sup>

İlaç	Multipl sklerozda kullanımı	Uykuya ilgili etkisi
Baklofen	Spastisite	Sedasyon
Tizanidin	Spastisite	Gündüz uykulu olma hali
Klonozepam	Spastisite, tremor	Uykusuzluk
Amantadin	Kronik Yorgunluk Sendromu	İnsomni
SSRI*	Kronik Yorgunluk Sendromu, Anksiyete, Depresyon	İnsomni, sedasyon
Modafinil	Kronik Yorgunluk Sendromu	İnsomni
Gabapentin	Nöropatik ağrı	Hipersomni
Karbamazepin	Paroksizmal fenomen	Sedasyon
Oksibütinin	Nörojenik mesane	Sedasyon
Betaferon	Hastalık modifiye edici ilaç	İnsomni, hipersomni
Metilprednizolon	Atak tedavisi	İnsomni

\*SSRI Selektif seratonin geri alım inhibitörü.

Tablo Caminero A ve ark.nın yazısından modifiye edilmiştir, 2011

dır.<sup>63,64</sup> Bu nedenle uyku bozukluğunun tedavi edilmesiyle bu kısır döngü kırılıp hastalardaki psikiyatrik bozukluklar ve yorgunluğun azaltılması, dikkat ve konsantrasyonun artırılarak yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanmaktadır.<sup>63,64</sup> Bunun için de yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik en iyi sonuçları elde edebilmek amacıyla multidisipliner tedavi yaklaşımı önerilmektedir.

Sonuç olarak, uyku anormallikleri multipl skleroz hastalarında normal popülasyondan çok daha sık görülen ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen durumlardır. Bu konuda hem anket yapısında değerlendirmenin olduğu subjektif komponenti hem de polisomnografik değerlendirmenin olduğu objektif komponenti içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Boz C. [Clinical findings and symptoms of multiple sclerosis]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):9-14.
- Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49(6):641-3.
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8):1127-30.
- Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994;34(6):320-3.
- Kurue A, Karabudak R. [Symptoms Frequently Encountered in Multiple Sclerosis and Principles of Symptomatic Treatment]. *Türkiye Klinikleri J Neurol* 2004;2(3):237-43.
- Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 309(1-2):86-91.
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(4):481-6.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4(5):487-504.
- Alarcia R, Ara JR, Martín J, López A, Bestué M, Bertol V, et al. [Sleep disorders in multiple sclerosis]. *Neurologia* 2004;19(10):704-9.
- Winkleman J, Kotagal S, Olson E, Scammell T, Schenk C. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p.297.
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(4):481-6.
- Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53(12):1270-5.
- Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(11 Suppl 5):S12-8.
- Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010;14(2): 121-9.
- O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137(1):96-111.

16. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47(1):98-104.
17. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(1):14-21.
18. Morin CM, Benca RM. Insomnia nature, diagnosis, and treatment. *Handb Clin Neurol* 2011;99:723-46.
19. Schneider DL. Insomnia. Safe and effective therapy for sleep problems in the older patient. *Geriatrics* 2002;57(5):24-6, 29, 32 passim.
20. Aydın H, Özgen F. [Sleep disorders]. Güleç C, Köroğlu E, editörler. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998. p.681-97.
21. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet* 2004;364(9449):1959-73.
22. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Non-pharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994;151(8):1172-80.
23. Baker S, Zee P. Circadian disorders of the sleep-wake cycle. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.606-14.
24. Cohen R, Kronfeld-Schor N, Ramanathan C, Baumgras A, Smale L. The substructure of the suprachiasmatic nucleus: Similarities between nocturnal and diurnal spiny mice. *Brain Behav Evol* 2010;75(1):9-22.
25. Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993;240(7):446-8.
26. Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4(2):101-19.
27. Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2009;27(3):779-99.
28. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64(11):1920-4.
29. Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord* 2009;24(5):697-701.
30. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep* 2008; 31(7):944-52.
31. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 2004;56(5): 543-8.
32. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler* 2008;14(1):86-93.
33. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010;6(6): 337-46.
34. Connor JR. Pathophysiology of restless legs syndrome: evidence for iron involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(2):162-6.
35. Brass SD, Chen NK, Mulkern RV, Bakshi R. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17(1):31-40.
36. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126(Pt 6):1485-92.
37. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125(2):194-7.
38. Eker E. [Sleep Disorders and Treatment in Elderly]. Çelikkol A, editör. *Uyku Bozuklukları*. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları; 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1996. p.75-86.
39. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
40. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newsom-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain* 1992; 115 ( Pt 2):479-94.
41. Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuropathol* 1996;15(2):101-5.
42. Trojan DA, Da Costa D, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Arnold DL, et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14(1):160.
43. Tunalı Y. [Noninvasive Ventilation in Neurological Disorders]. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* 2008;6(3):52-63.
44. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(10):1652-3.
45. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347(7):498-504.
46. Fleetham JA. Medical and surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome, including dental appliances. *Handb Clin Neurol* 2011;98:441-57.
47. Funakawa I, Hara K, Yasuda T, Terao A. Intractable hiccups and sleep apnea syndrome in multiple sclerosis: report of two cases. *Acta Neurol Scand* 1993;88(6):401-5.
48. Javaheri S. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010;31(2):235-48.
49. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13(12):1333-9.
50. Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(1):29-31.
51. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58(12): 1826-33.
52. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005; 9(4):269-310.
53. Oka Y, Kanbayashi T, Mezaki T, Iseki K, Matsubayashi J, Murakami G, et al. Low CSF hypocretin-1/orexin-A associated with hypersomnia secondary to hypothalamic lesion in a case of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(7):885-6.
54. Iseki K, Mezaki T, Oka Y, Terada K, Tomimoto H, Miki Y, et al. Hypersomnia in MS. *Neurology* 2002;59(12):2006-7.
55. Cao M. Advances in narcolepsy. *Med Clin North Am* 2010;94(3):541-55.
56. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* 2000;20(22):8620-8.
57. Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, Nakano T, Shimizu T, Hashimoto T, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Intern Med* 2003;42(8):743-5.
58. Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am* 2010;94(3):593-614.



59. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123( Pt 2):331-9.
60. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(8):1277-9.
61. Ferini-Strambi L, Zucconi M. REM sleep behavior disorder. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(Suppl 2):S136-40.
62. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010;14(2): 121-9.
63. Kaya T, Karatepe AG, Demirhen A, Günaydın R, Gedizoğlu M, Çe P. [Fatigue and related factors in patients with multiple sclerosis]. *Journal of Neurological Sciences* 2009;26(2): 190-7.
64. Baklacioğlu HŞ, İçağasioğlu A, Haliloğlu S, Çoban RŞ, Demir Y, Eriman EÖ, et al. [Relationship between expanded functional status scale and anxiety depression in multiple sclerosis patients]. *The Medical Journal of SSK Göztepe Educational Hospital* 2009;24(4): 178-82.