

Kaliteli Uyku ve Uyku Bozuklukları

¹Demet İlhan Algın, ¹Gönül Akdağ, ¹Oğuz Osman Erdinç

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

*email: ilhandemet@gmail.com

ÖZET: Uyku sağlık ve yaşamımızın iyi bir şekilde devamı için önemli bir role sahiptir. Kaliteli uyku zihinsel sağlığımızı, fiziksel sağlığımızı, hayat kalitemizi korumamıza yardım eder ve güvenliğimiz için gereklidir. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesi kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesinin işlevi ile gerçekleşir. Uykunun başlatılmasında öncelikle ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin rol aldığı kabul edilir. Normal uykunun hızlı göz hareketleri (REM) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) olarak iki dönemi vardır. REM uykusunda asetilkolin ve serotonin, NREM uykusunda ise serotonin ve GABA önemli rol oynayan nörotransmitterlerdir. NREM ve REM gece boyunca 90-110 dakikalık sikluslar şeklinde gecede 5-6 kez tekrarlar. NREM gecenin ilk bölümünde, REM ikinci döneminde belirgin olarak gözlenir. Uyku bozuklukları görüldüğü döneme göre 3 grupta incelenebilir: (1) REM döneminde görülenler, (2) NREM döneminde görülenler, (3) Uykunun herhangi bir döneminde görülenler. Uyku bozukluğu olan hastalar yol veya iş kazaları, sosyal uyumsuzluk, akademik veya mesleki performansta düşme gösterebilirler. Bu yüzden uyku bozukluğu detaylı olarak incelenmesi gereken önemli bir durumdur.

ANAHTAR KELİMELER: Uyku, kalite, REM, NREM, ICD 3 sınıflama.

QUALITY SLEEP AND SLEEP DISORDERS

ABSTRACT: Sleep plays a vital role in good health and well-being throughout your life. Getting enough quality sleep at the right times can help protect your mental health, physical health, quality of life, and safety. Sleep initiation and maintenance take place with the function of a lot of cortical and subcortical region of the brain. In the initiation of sleep, it is accepted that primarily cyclic inputs from the hypothalamus and anterior hypothalamus, ventrolateral preoptic nucleus with the signals of endogenous chemical. Normal sleep is divided into two states: rapid eye movement (REM) and non-rapid eye movement (NREM). The major neurotransmitter of REM is acetylcholine and of NREM are GABA and serotonin. In a normal individual, NREM and REM sleep alternate cyclically throughout the night. The NREM-REM cycle repeats itself every 90-110 min, 5-6 times per night. Typically, NREM sleep predominates in the first part of the night, and REM sleep predominates in the second. Sleep disorders can be divided in three groups according to occurrence period: (1) Sleep disorders seen in REM, (2) in NREM and (3) in any of REM or NonREM periods. Patients with sleep disorders may effects (road and work accidents), social maladjustment, decreased academic and occupational performance. Thus, sleep disorder is a serious condition that requires investigation, diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Sleep, qualit, REM, NREM, ICD 3 classification

1. Giriş

Uyku, canlının dış uyarılara cevap eşliğinin yükseldiği, geri dönüşümlü olan bir

durumdur. Uyku yapısının homojen olmadığı bilinmektedir. Elektrofizyolojik, davranışsal ve nöronal aktivite özellikleri temelinde; uykunun hızlı göz hareketi (rapid eye

movement, REM) ve yavaş göz hareketi (non-rapid eye movement, NREM) olmak üzere 2 tip uyku evresi tanımlanmıştır. NREM uyku jeneratörleri medulla ve bazal ön-beyin bölgesine, REM uyku jeneratörleri pons ve bazal ön-beyin bölgesine lokalizedir. Uyanıklık ise beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamokortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön-beyini fasilite eden nöronlarca sağlanır (1). Retinadan doğrudan ve dolaylı olarak projeksiyonlar alan Suprakiazmatik Nukleus (SKN), ışığa duyarlı sirkadiyen pacemaker olarak çalışmaktadır. İnsanın sirkadyen ritmi yaklaşık 25 (ortalama 24,7 ile 25,2) saattir. Uyanıklık için rostral pons ve kaudal midbrain bölgesinden çıkan uyarılar, diensefalonda paramedian midbrain retiküler formasyona ulaşmakta ve burada sinyaller ikiye ayrılarak talamus ve hipotalamusta sonlanmaktadır. Sonrasında talamokortikal, bazalokortikal, hipotalamokortikal yolların korteksi uyarmaları gerekmektedir. Bu uyarımlar, asendan retiküler aktive edici sistem üzerinden olup, nörotransmitter olarak çoğunlukla glutamat kullanılır. Pontomezensefalik tegmental nöronlardan kolinerjik, lokus seruleusdan noradrenerjik, rafe nükleusundan serotonerjik, posterolateral hipotalamustan hipokretinerjik iletiler olmaktadır (2,3,4). Eksitator nörotransmitter olan glutamat uyanık beyinde aktif rol oynamaktadır ve asendan retiküler aktive edici sistemin primer nörotansmitteri olarak davranmaktadır. Uyanıklığın ana nörotransmitteri olmakla birlikte, yavaş dalga uykusu sırasında özel glutamat reseptörleri aktive olup uyarıcı deşarjlar gözlenebilir (1). Uykunun ortaya çıkabilmesi için aktivatör sistemin baskılanıp, sempatik regülasyondan parasempatik regülasyona kayma olması gerekmektedir. GABA-erjik (gamma-amminobutirik asid-erjik) nöronlar aktive edici sistemlerin inhibisyonunu sağlarken, serotonerjik rafe nöronlar da uyku başlangıcını fasilite ederler. Somatostatin ve kortikostatin gibi bazı peptidler de aktive edici sistemin inhibisyonunu sağlamakta, yavaş dalga uykusunun başlaması ve süregenliğin korunmasında önemli rol oynamaktadır (1). Uykunun REM ve NREM dönemleri, gece boyunca dönüşümlü biçimde sürer. REM uykusu ile NREM uykusu arasında 'resiprokal' bir ilişki vardır. Yani birisinin etkisi zayıflarken diğeri güçlenerek uykuyu ele geçirir. Genellikle uyanık olunan başlangıç

döneminden sonra NREM uykusunun sırasıyla 1., 2., 3. dönemi oluşur. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi görülür. Uykunun başlangıcından ilk REM uykusunun sonuna kadar olan süre bir uyku siklusudur. Bu siklus 90-120 dakika arasında değişkenlik gösterir ve bir gecede 4-6 kez tekrarlanır. İlk REM dönemi genellikle daha kısadır ve yaklaşık 5-15 dakika sürer. Süre açısından gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM uykusu ağırlık kazanmaktadır. Kişinin, kısa süre uyusa bile bu döngünün bittiği anlarda uyandırıldığında daha dinlenmiş şekilde kalktığı bildirilmektedir (5). Uyku içinde NREM 1: %2-5, NREM 2: %45-55, NREM 3: %20-25, REM: %20-25 gibi paylara sahiptirler. Uyanıklık süresi ise uyku içinde normalde uykunun %5'inden azdır (2). Gece uykusunun uzunluğu çok sayıda faktöre (yaş, genetik faktörler, alışkanlıklar) bağlıdır (1). Yetişkin insanda 7,5-8 saat uyku yeterli olmaktadır. Ancak uyku süresinin 4 saatten az ve 9 saatten fazla olması normal olarak değerlendirilmemektedir. Uyku süresinin artışı ile etkinliği azalmaktadır. NREM dönemlerinin süreleri yaşla değişkenlik gösterir. Çocuklar ve yaşlılar erişkinlere göre daha fazla NREM 3. dönem uykusu uyurlar (6). NREM uykusu, 1. döneminde düşük genlikli yüksek frekanslı EEG aktivitesi ile karakterizedir, 2. döneminde EEG'de uyku içcikleri belirir, 3. döneminde ise düşük frekanslı yüksek genlikli dalgalar hâkimdir (6,7,8). Uykunun yarısını oluşturan NREM uykusu 1. ve 2. döneminin işlevleri halen bilinmemektedir. NREM uykusu 3. dönemi olan derin uyku dönemi ise fiziksel dinlenmeyi sağlar. Bu dönemde kişiyi uyandırmak zordur. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle NREM uykusu 3. döneminde salgılanır. NREM uykusu 3. döneminin erişkinlerde hücre yenilenmesini ve onarımını hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Uyku sırasında vücut ısısındaki düşme de özellikle NREM döneminde oluşur. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenlidir (6,9,10). Uykunun olası fonksiyonları: yenilenme (NREM'de vücut dokuları, REM'de beyin dokuları), enerjiyi koruma, yaşlanma sürecine direnç, immünolojik, termoregülasyon, korneal anoksinin önlenmesi, nöronal bütünlüğün devamının sağlanması şeklindedir (3).

Uykuya bağlı hastalıklar erişkin yaş grubunda sık görülür ve yaşla birlikte artar. Psikososyal

ve medikal hastalık varlığında prevelans daha da artar. Bir başka hastalığa bağlı ikincil uyku hastalıklarına, birincil uyku hastalıklarından daha çok rastlamaktayız (3). Amerika Uyku Tıbbi Akademisi'nin sınıflamasına göre 8 ana gruba ayrılır (11).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders Third Edition, ICSD-3):

1- İnsomni

Kronik insomni bozukluğu

- Psikofizyolojik insomni
- İdiyopatik insomni
- Paradoksal insomni
- Yetersiz uyku hijyeni
- Çocukluk döneminin davranışsal insomnisi
- Ruhsal durumların neden olduğu insomni
- Tıbbi durumların neden olduğu insomni
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu insomni

Kısa süreli insomni bozukluğu

Diğer insomni bozuklukları

İzole semptomlar ve normal varyantlar

- Yatakta aşırı zaman geçirme
- Kısa uykucular

2- Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları

Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları

- Obstrüktif uyku apne, erişkin
- Obstrüktif uyku apne, pediatrik

Santral Uyku Apne Sendromları

Cheyne-Stokes solunumla birlikte santral uyku apnesi

Cheyne-Stokes solunum olmadan tıbbi bozukluğun neden olduğu santral apne

Yüksek irtifa periyodik solunumun neden olduğu santral uyku apnesi

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu santral uyku apnesi

Primer santral uyku apnesi

İnfantın primer santral uyku apnesi

Prematürün primer santral uyku apnesi

Tedavisi acil santral uyku apnesi

Uyku ilişkili hipoventilasyon bozukluğu

Obezite hipoventilasyon sendromu

Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon

İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon

Tıbbi durumun neden olduğu uyku ilişkili hipoventilasyon

Uykuyla ilişkili hipoksemik bozukluk

Uykuyla ilişkili hipoksemi

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Horlama
- Katathreni

3- Hipersomnolensin Santral Bozuklukları

Narkolepsi Tip 1

Narkolepsi Tip 2

İdiyopatik hipersomni

Kleine-Levin sendromu

Tıbbi durumun neden olduğu hipersomni

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu hipersomni

Psikiyatrik bozuklukla ilişkili hipersomni

Yetersiz uyku sendromu

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Uzun uykucular

4- Sirkadyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları

Gecikmiş uyku uyanıklık faz bozukluğu

Erken uyku uyanıklık faz bozukluğu

Düzensiz uyku uyanıklık ritim bozukluğu

24 saat olmayan uyku uyanıklık ritim bozukluğu

Vardiyalı çalışma bozukluğu

Jet lag bozukluğu

Başka türlü belirlenmemiş sirkadyen uyku uyanıklık bozukluğu

5-Parasomniler

NREM İlişkili Parasomniler

- Uyanma bozukluğu (NREM uykusundan)
- Konfüzyonel uyanmalar
- Uykuda yürüme
- Uyku terörleri
- Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

REM İlişkili Parasomniler

- REM uykusu davranış bozukluğu
- Tekrarlayan izole uyku paralizi
- Kâbus bozukluğu

Diğer Parasomniler

Patlayan kafa sendromu

Uyku ile ilişkili halüsinasyon

Uyku enurezisi

Tıbbi durumun neden olduğu parasomni

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu parasomni

Parasomni, belirlenmemiş

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Uykuda konuşma

6- Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

Huzursuz Bacaklar Sendromu (Willis-Ekborn hastalığı)

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu

Uykuyla ilişkili bacak krampları

Uykuyla ilişkili Bruksizm

Uykuyla ilişkili ritmik hareket bozukluğu

Bebeklik döneminin benign uyku miyoklonusu

Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus

Tıbbi durumların neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları

İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları

Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, belirlenmemiş

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Aşırı parçalı miyoklonus
- Hipnagogik ayak tremoru ve alternan bacak kas aktivasyonu
- Uyku irkilmeleri (hipnik sıçramalar)

İnsomni: uyku için yeterli şartların bulunmasına rağmen uykuya dalmakta veya sürdürmede zorluk veya erken saatte uyanıp uyuyamama olarak tanımlanır. Hastalık olarak kabul edilebilmesi için en az bir ay sürmesi,

mutlaka gündüz belirtisinin (yorgunluk, dikkat, konsantrasyon ve hafızada bozulma gibi bilişsel bozukluklar, sosyal, kişisel veya okul performansında bozulma, duygulanım bozukluğu veya irritabilite, gündüz uykululuk, motivasyon ve enerji azlığı, dikkat gerektiren bir işte hata/kaza yapma eğilimi, gerginlik, baş ağrısı veya gastrointestinal semptomlar) eşlik etmesi gerekir (2). İdiyopatik insomni, hayatı boyunca yeterli uyku uyuyamama durumudur ve doğumda veya adolesan dönemde başlar. Psikofizyolojik insomni ise en sık görülen kronik insomni hastalığıdır. Psikolojik ve organik bir faktörün tetiklediği uykuya dalmada güçlük, faktörün ortadan kalkmasına rağmen devam ederek kronikleşir. Hasta uyanık olmak istediği durumlarda kolaylıkla uykuya dalabilirken, yatağına gittiği zaman uykusu kaçır. Uyarlanmış insomni, tanımlanabilen stres veya çevresel değişikliğe bağlı ortaya çıkan, etkenin ortadan kalkması ile sonlanan insomnidir. Paradoksal insomni; uyku süresinin yanlış algılanması ile karakterizedir (2). İnsomnilerin, patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber Spielman ve arkadaşları genetik bir yatkınlığın var olduğunu, uykuda temel biyoelektrik aktivitenin normal fizyolojik sınırlardan daha hızlı olduğunu, uyanıklığa ait sistemlerin daha aktif olan kişilerde çevresel faktörlerin insomni hastalığına yol açtığını öne sürmüşlerdir (12). Tanı çoğunlukla klinik özellikler ile konulur. Tedavide ise uyku hijyeninin düzenlenmesi, davranış tedavileri, farmakolojik tedavi (sedatif antihistaminikler, benzodiazepinler, benzodiazepin reseptör agonistleri, sedatif etkili antidepresanlar, melatonin) olarak 3 başlık altında uygulanır (3,13).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları;

uykuda ortaya çıkan farklı tipte anormal solunum olayları ile karakterizedir. Hastalığın tipini anormal solunum olaylarının tipi, sayısı ve süresi belirler. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) genel popülasyonda prevalansı çok yüksektir (kadınlarda %2, erkeklerde %4). En sık görülen klinik belirtiler; yüksek sesle horlama ve gün içi aşırı uykululuk halidir (3). OUAS için en önemli risk faktörleri obezite, yaş, cinsiyettir. OUAS patofizyolojisinde; uyku sırasında solunum merkezi uyarımındaki azalmaya bağlı olarak üst solunum yolunu genişleten dilatör kasların tonik ve fazik aktivitelerindeki azalma ve üst solunum yolu açıklığının azalması sonucu ortaya

çıkılmaktadır (14). Kesin tanı polisomnografi (PSG) ile konulur. Tedavide alkol ve sedatif ilaçlardan kaçınılması, kilo verilmesi, pozitif havayolu basıncı cihazların kullanılması, gerektiği durumlarda cerrahi yöntemlerin uygulanması önerilmektedir (2). Obezite Hipoventilasyon Sendromu'nda apne veya hipopne olmamasına karşın hipoventilasyon vardır.

Hipersomnolensin santral bozuklukları; katapleksili ve katapleksisiz narkolepsi (narkolepsi tip 1 ve narkolepsi tip 2); gündüz aşırı uykululuk (GAU), katapleksi, uyku paralizi, hipnagojik / hipnopompik halusinasyonlar klasik kliniği oluşturmaktadır. Son zamanlarda beşinci semptom olarak bozuk nokturnal uyku (korkulu rüyalar, kısa uykularla gece uykusunda objektif bozulma, uyanmadan tekrar uyuyamama, erkenden uyanma, sabah dinlenmemiş uyanma, komorbid periodik bacak hareket bozukluğu, obstrüktif uyku apne sendromu, REM davranış bozukluğu ve nokturnal yeme bozukluğu) eklenmiştir (11). Hastalığın; çevresel faktörlerin etkisi, genetik faktörlerin kombinasyonu ve olasılıkla hipokretinerjik sistemde geri dönüşümsüz hasara neden olan otoimmün sürecin tetiklenmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Tanı PSG ve ertesi gün yapılan çoklu uyku latans testi (ÇULT) ile konulur. Beyin omirilik sıvısı (BOS)'nda hipokretin-1 konsantrasyonunun 110 ng/L veya daha altında olması ile de tanı konulabilir (2). Tedavide genel önlemler (iyi uyku hijyeni, gün içinde kısa süreli uyku sağlanması) ve farmakolojik (amfetaminler, metilfenidat, modafinil, sodyum oksibat) tedavi önerilmektedir (2, 3).

Sirkadyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları; kişinin istediği veya ihtiyaç hissettiği saatlerde uyuyamaması ve istenilen saatlerde uyanamamasıdır (2). Endojen sirkadyen ritim ile çevresel faktörler arasındaki uyumun bozulması ile ortaya çıkar. Sirkadyen ritim için en güçlü senkronizasyon sağlayan faktör ışıktır. Bunun dışında melatonin, fiziksel ve sosyal aktiviteler etkin olmaktadır (3). Gecikmiş Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu; uykunun başlaması ile uyanıklık zamanı arasında 3-6 saat gecikme oluşması ile karakterizedir. Hastalar sabaha karşı uyuma eğilimindedirler. Uyku süresi normaldir. Erken Uyku Uyanıklık Fazı Bozukluğu ise alışılmış normal kabul edilen süreçten önce uyanılan uyku süreciyle karakterizedir. Sıklığı

Gecikmiş Uyku Fazı Bozukluğundan daha seyrekdir. Tedavide ışık tedavisi, kronoterapi, melatonininden faydalanılmaktadır (3, 11).

Parasomniler; uyku sırasında ortaya çıkan motor davranışların eşlik ettiği uyanma bozukluklarıdır. NREM veya REM uykusuna özgü olabileceği gibi, her iki uyku evresinde de ortaya çıkabilen parasomniler vardır. Konfüzyonel uyanma, gece uykusundan veya gündüz kısa uykulardan uyanırken ortaya çıkan tekrarlayan mental konfüzyon veya konfüzyonel davranış şeklinde tanımlanır. Uyku terörü ise uyku sırasında ani korku epizodu olarak tanımlanır. Uykuda yürüme, uyku sırasında ambulasyon ve bu sırada uykunun devam ettiği kişiyi uyandırmada zorluk, uyandırıldığında mental konfüzyon, epizoda tam veya kısmi amnezi ve uygunsuz veya anlamsız davranışlar ile karakterizedir. REM Uykusu Davranış Bozukluğu, kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanmasına ve uykunun bozulmasına neden olan anormal davranışlar olarak tanımlanır (3, 11).

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları; uyku-uyanıklık ritmi veya uyku ile ilişkili hareket bozukluklarını içerir. Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), uyanıklıkta özellikle istirahat sırasında ortaya çıkan, ekstremitelerde anormal duyum ve buna eşlik eden hareket etme ihtiyacı nedeniyle uykunun başlangıcının uzamasına ve/veya gece içi uyanıklıklar sırasında da ortaya çıkarak uykunun sürdürülmesinde zorluğa neden olan bir hastalıktır (2). HBS, idyopatik (hastalık başlangıç yaşı daha erken, BOS hipokretin düzeyi yükselmiş) ve semptomatik (demir eksikliği, gebelik, üremi, anemi, periferik nöropati) olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır (15). Tanı klinik değerlendirmeye dayanır. Dopamin agonistleri, gabapentin, benzodiazepinler, demir (serum ferritin düzeyi 50 ng/ml'in altında ise) tedavide kullanılan ajanlardır (2). Uykuda periyodik hareket bozukluğu, uykuda periyodik bacak hareketleri adı verilen, daha çok alt ekstremitelerde ortaya çıkan, periyodik, tekrarlayıcı, stereotipik hareketler ve buna eşlik eden uykuyu sürdürmede zorluk, yorgun uyanma veya gün içi uykululuk gibi şikâyetlerle karakterize bir hastalıktır. PSG'de uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH) indeksi çocuklarda 5 ve üzeri; erişkinlerde 15 ve üzeri ise tanı konulur. Tedavide çoğunlukla HBS tedavisi ile aynıdır (3).

KAYNAKLAR

1. Jones, B.E. Kryger, M.E. Roth, T. Dement, W.C. (2005). *Principles and practice of sleep Medicine*. Elsevier. Philadelphia
2. Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara
3. Öge, E. Baykan, B. (2011). *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
4. Pal, D., & Mallick, B. N. (2007). Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. *Indian J Med Res*, 125(6), 721-39.
5. Pagel, J.F. Barnes, B.L. (2001). Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *J Clin Psych*, 3, 118-125.
6. Aydın, H. Yetkin, S. (2008). *Kognitif Nörobilimler*. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
7. Babar, E. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel tıp Kitabevleri, Ankara.
8. Demiralp, T. (2001). *Tıbbi Fizyoloji*. Merck Yayıncılık, İstanbul.
9. Chaudhary, B.A. Blanchard, A.R. (2002). Sleep mechanics. *Sleep Medicine*, 1-11.
10. Norman, W. M., & Hayward, L. F. (2005). The neurobiology of sleep. *Clinical sleep disorders*. Philadelphia7 Lippincott Williams & Wilkins, 38-55.
11. Yılmaz, H. Tuncel, D. (2014). *Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği, Ankara.
12. Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*.
13. Wade, A. G., Ford, I., Crawford, G., McConnachie, A., Nir, T., Laudon, M., & Zisapel, N. (2010). Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC medicine*, 8(1), 1.
14. Deegan, P. C., & McNicholas, W. T. (1995). Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 8(7), 1161-1178.
15. Allen, R. P., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., & Montplaisi, J. (2003). 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*, 4(2), 101-119.