

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ABD BAŞKANI: Prof.Dr. Attila SAYGI
TEZ DANIŞMANI:Yrd.Doç.Dr. Ender LEVENT

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE OBEZİTE ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN STANDART ANTROPOMETRİK OBEZİTE İNDEKSLERİ
İLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AKIN CEM SOYLU

İSTANBUL, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Attila SAYGI, Sayın Yrd.Doç.Dr. Ender LEVENT, Sayın Yrd.Doç.Dr. Nesrin SARIMAN'a; rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşma olanağı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. M. Yaşar TÜLBEK'e, Sayın Prof.Dr. Oya UYGUR BAYRAMIÇLI'ye, Sayın Prof.Dr. Orhan TÜRKMEN'e, Sayın Doç.Dr. Melih ÖZEL'e, Sayın Doç.Dr. Esen KASAPOĞLU GÜNAL'a; Sayın Yrd.Doç.Dr. Gülbüz SEZGİN'e, Sayın Uzm.Dr. Eşref ÖZER'e; Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ayşe ARISOY'a, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Şefik GÜNEY'e, Dekanımız ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Levent ÇELİK'e; Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve Başhekimimiz Prof.Dr. Bülent ARMAN'a, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Alpay ÖRKİ'ye, ve çalışma arkadaşlarım Sayın Araş.Gör.Dr. Şirin YURTLU'ya, Sayın Araş.Gör.Dr. Sümeyye ALPARSLAN'a; uyku laboratuvarı teknisyeni Sayın İlhan KILIÇ'a ve tüm eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli aileme, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Akın Cem SOYLU

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ VE AMAÇ

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

2.2. Epidemiyoloji

2.3. Etyolojik faktörler

2.3.1.Fazla kilo

2.3.2. Alkol

2.3.3 Sigara

2.3.4. Nazal konjesyon

2.3.5. Menopoz

2.4.Fizyopatoloji

2.4.1.Yaş

2.4.2.Cinsiyet

2.4.3.Postur

2.4.5.Anatomik faktörler

2.4.6.Vücut yağı

2.4.7.Erkek ve kadın hormonları

2.4.8.Genetik faktörler

2.5.Klinik ve Tanı

2.5.1.Tanımlar

2.5.2. Semptomlar

2.5.2.1. Gece semptomları

2.5.2.1.1. Horlama

2.5.2.1.2 Tanıklı apne

2.5.2.1.3 Uykuda boğulma, güçlükle nefes alma hissi

2.5.2.1.4. Diğer gece semptomları

2.5.2.2. Gündüz semptomları

2.5.2.2.1. Gündüz uykululuk hali

2.5.2.2.2. Diğer gündüz uyku semptomları

2.5.3.Fizik muayene

2.5.4.Tanı

2.5.4.1. Tanı yöntemleri

2.5.4.1.1. Görüntüleme yöntemleri

2.5.4.1.2. Endoskopi

2.5.4.1.3. Yardımcı tanı yöntemleri

2.5.4.1.4. Polisomnografi

2.5.4.2. Tanı Kriterleri

2.6.Tedavi

2.6.1. Genel önlemler

2.6.2. CPAP / BPAP tedavisi

2.6.3. Medikal tedavi

2.6.4. Ağız içi araçlar

2.6.5. Cerrahi

2.7. Komplikasyonlar

2.7.1. Hipertansiyon

2.7.2. Kardiovasküler morbidite ve mortalite

2.7.3. Metabolik bozukluklar

2.7.4. Gündüz uykululuk hali

2.7.5. Kognitif fonksiyonlar

2.7.6. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

2.7.7. Motorlu araç kazası ve iş kazaları

2.7.8. Gebelik üzerine etkisi

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma grupları

3.2.Polisomnografi

3.3.İstatistiksel analiz

4-BULGULAR

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

6-ÖZET

7-KAYNAKLAR

KISALTMALAR

AASM:	American academy of sleep medicine
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AHI:	Apne hipopne indeksi
AI:	Apne indeksi
BIPAP:	Bilevel positive airway pressure
CO2:	Karbondioksit
CPAP:	Continuous positive airway pressure
CRP:	C reaktif protein
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiyografi
EMG:	Elektromiyogram
EOG:	Elektrookülogram
EUÖ:	Epworth uykululuk ölçeği
FSH:	Folikül stimulan hormon
HRT:	Hormon replasman tedavisi
ICSD:	International classification of sleep disorders
IL:	İnterlökin
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LR:	Likelihood ratio
MSLT:	Multiple sleep latency test
MSNA:	Muscle sympathetic nerve activity
MWT:	Maintenance of wakefulness test
NHANES:	National health and nutrition examination survey
NREM:	Nonrapid eye movement
ODİ:	Oksijen desaturasyon indeksi
OSAS:	Obstructive sleep apnea syndrome
OSLER test:	Oxford sleep resistance test
PaCO2:	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
Pcirt:	Critical closing pressure
PSG:	Polisomnografi
r:	Correlation coefficient
REM:	Rapid eye movement
RDI:	Respiratory disturbance index
ROC:	Receiver operating characteristics
sOB-R:	Soluble leptin receptor
TNFα:	Tümör nekroz faktör alfa
USB:	Uykuda solunum bozuklukları
ÜSY:	Üst solunum yolu
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WHO:	World health organization

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome), uyku sırasında üst solunum yolunun faringiyal bölgesinin tekrarlayıcı kollapsı sonucu ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır (1,2). OSAS'lı hastalarda, gece boyu uyku sırasında ortaya çıkan apneler ve hipopneler nedeniyle; nokturnal oksijen desatürasyonu, uyku bölünmesi, gün boyu aşırı uykululuk hali ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite söz konusudur (3). OSAS prevalansı kadınlarda %2-3, erkeklerde %4-5 arasındadır (1,4).

Obezite, OSAS için önemli bir risk faktörüdür (1,4,5). Epidemiyolojik çalışmalar, OSAS ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. OSAS prevalansı obez hastalarda %30 ve morbid obezlerde %50-98 arasındadır (1,4). Bu ilişkinin nedenleri arasında, obezitenin üst solunum yolunda yaptığı yapısal değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (6). OSAS olgularının yaklaşık %60-90'ı obezdir ve obezite, OSAS gelişimi için, tek reversible risk faktörüdür (4,7). Bazı araştırmacılar, vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 30 \text{kg/m}^2$ 'yi OSAS için risk faktörü kabul etmektedirler (8). Genel popülasyona göre, morbid obez hastalar arasında OSAS insidansı 12-30 kez daha yüksektir (9). Birçok çalışma, kilo alma ile OSAS'm kötüleştiğini, verme ile de düzeldiğini göstermektedir (4). Peppard ve ark. çalışmalarında vücut ağırlığındaki %10 değişimin apne-hipopne indeksinde (AHİ) %30 değişikliğe yol açtığını göstermiştir (10). Bunun olası mekanizmalarından biri; hava yolu ya da farenks lateral duvarında yağ depolanması nedeniyle azalmış faringiyal lümen çapı, diğeri kas dokusu içindeki yağ depozitleri yüzünden üst havayolu koruyucu kas gücünün azalması, bir diğeri ise göğüs duvarı ve trakeal traksiyon üzerine geniş abdomenin kitle etkisine sekonder olarak azalmış üst hava yolu çapı nedeniyledir (4).

OSAS gelişiminde, kilo artışı yanında vücut bölgesel yağ dağılımı da önemli rol oynar. Santral (visseral) obezite, diğer obezite formlarına göre, OSAS ile daha sık ilişkilidir (9). Periferik dokulardan ziyade, karın ve boyun bölgesine yağ birikiminin büyük önemi

vardır (4). OSAS'ı olan hastaların boyunları daha kalındır. Boyun çevresi ölçümü VKİ ve diğer obezite indekslerine göre apne indeksiyle daha iyi korelasyon gösterir. Bu gözlem birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Boyun çevresi ölçümünün artması OSAS'lı hastaların en önemli fiziksel özelliği olarak kabul edilmektedir (11). Bir araştırmada; yaş ve VKİ'ne göre apneik ve apneik olmayan hastalar eşleştirildiğinde, karın çevresi benzer iken, boyun çevresi ölçümü apneiklerde daha fazla çıkmıştır (12). Serafini, bariatrik cerrahi uygulanan kadın ve erkekler üzerinde yaptığı OSAS varlığı araştırmasında yaş, VKİ ve boyun çevresi ölçümünün AHİ varyansına katkısını incelediğinde, kadınlarda toplam %23.1 erkeklerde %15.7 saptamıştır. Bu en güçlü OSAS risk faktörleri AHİ varyansının ancak küçük bir bölümünden sorumlu olmaktadır. Bu nedenle obezite ve OSAS arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar halihazırda tam bilinmemektedir (1).

Bu araştırmayı yapmamızdaki amaç; Türk erişkin popülasyonunda VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi ölçümleri ile OSAS ağırlığı arasındaki ilişkiyi inceleyerek, genel vücut şişmanlığının mı yoksa bölgesel yağlanmanın mı OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu araştırmaktır. Ayrıca; OSAS gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen bu standart antropometrik obezite indeksleri açısından cinsiyete göre fark olup olmadığını araştırmak ve bu obezite indeksleri için OSAS riskini arttıran kestirim değerlerini (cut-off değerlerini) saptamak amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst solunum yolunun faringiyal bölgesinin tekrarlayıcı kollapsı sonucu ortaya çıkan yaygın bir hastalıktır (1,2). American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2005 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nı (International Classification of Sleep Disorders: ICSD-2) yenilemiştir (8 kategori ve 85 hastalık içerir). Aşağıda gösterilen bu sınıflamaya göre "obstrüktif uyku apne sendromu", 2. kategoriyi oluşturan, uykuda solunum bozuklukları içinde yer almaktadır (13).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2):

1. İnsomniler
2. Uykuda solunum bozuklukları
 - A. Santral uyku apne sendromu
 - B. Obstrüktif uyku apne sendromu
 - C. Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar
 - D. Uykuya bağlı diğer solunumsal hastalıklar
3. Santral orijinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozuklukları

Obstrüktif uyku apne sendromunun ilk olarak adlandırılması 1956 yılında Burwell tarafından, Charles Dickens'ın 1837'de yazdığı ünlü romanı "Pickwick Yazıları"ndaki şişman "Joe" tiplemesine atfen, "Pickwickian Sendrom" olarak yapılmıştır (14). Burwell ve arkadaşları 1956'da "Pickwick sendromu" ile obezite, aşırı uykululuk ve solunum sorunlarının ilişkili olduğunu tanımlamışlardır (15). İlk kez Gastaut tarafından 1965 yılında polisomnografinin uygulanması uykuda solunum bozuklukları üzerine ilgiyi artırmıştır (14). Guilleminault tarafından 1973 yılında ayrı bir hastalık olarak tarif edilen uyku apne sendromu, hipopnenin polisomnografik olarak tanımlanması ile 1988 yılında "Uyku Apne – Hipopne Sendromu" olarak adlandırılmıştır (16,17).

Seksenin üzerinde uyku hastalığının ayırddedilmesinde ve uyku apne sendromunun tanısında "altın standart" olarak kabul edilen polisomnografi, yalnızca 3 dekad önce, 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanmış ve o yıllarda uyku bozukluklarının önemli bir halk sağlığı problemi olmadığı sanılmıştır. Oysa bugün yalnızca ABD'de 40 milyon kişinin uyku bozukluğundan yakındığı sanılmakta ve bunların önemli bir bölümünü de uykuda solunum bozuklukları (USB) oluşturmaktadır(14).

2.2. Epidemiyoloji

Üst hava yolu kollapsı en sık, inspirasyon esnasında kollapsa yatkınlık oluşturan anatomik faktörler ve hava yolunun açıklığını sağlamada yetersiz kalan nöromusküler kompensasyon mekanizmaları sonucu oluşur. OSAS'ın klinik tanısı 30 yıldır bilinmesine rağmen uyku tıbbı yavaş gelişmiştir. Toplum tabanlı yapılan çalışmalarda, OSAS'ın prevalansının yüksek saptanması ve OSAS'ın bağımsız olarak hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme, gün boyu uykululuk hali, araç kazası ve yaşam kalitesinde kötüleşme ile ilişkili bulunması sonucu uyku tıbbı hızla gelişmiştir. Ancak; şu ana kadar horlaması veya uykuda solunum çabasının artması olmayan olgularda OSAS varlığını araştıran epidemiyolojik bir çalışma yoktur. Davies ve Stradling, 12 çalışmayı analiz etmişler ve batı

toplumunda OSAS prevalansını %1-5 olarak tahmin etmişlerdir(18). Başka bir çalışmada ise batı toplumunda kadınlarda %2, erkeklerde %4 oranında görüldüğü belirtilmiştir (19). Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, Türkiye’de prevalans %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (20).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı farklı bulunmuştur. Genetik faktörlerin OSAS oluşumunda etkisini araştıran epidemiyologlar hastalığın coğrafik dağılımını incelemişler ancak; bulguları çevresel faktörlerden, diyetteki ve yaşam şeklindeki kültürel farklılıklardan ayırmak mümkün olmamıştır (18).

Afrika kökenli Amerikalılar ve Asya kökenli Amerikalılar arasında yapılan çalışmalarda; OSAS gelişimi ve üst solunum yolu yapısal fenotipinde ailesel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (1). Ancoli ve arkadaşlarının yaptığı toplum tabanlı çalışmada (yaş, VKİ ve cinsiyet gibi faktörler standardize edildikten sonra); 65 yaş üstündeki Afrika kökenli Amerikalılar’da beyaz ırka göre, AHİ’nin 30’un üstünde olması lojistik regresyon analizi sonrası 2.13 kat yüksek saptanmıştır (21). Sleep Heart Health Study’de 6000 olgu incelenmiş; VKİ, yaş, cinsiyet açısından uyumlu; Hindistan kökenli Amerikalılarda Kafkas kökenlilere göre OSAS prevalansı yüksek saptanmamıştır (OR:1.7) (22) . İp ve arkadaşlarının Asya’da yaptığı çalışmada; AHİ>15’ in üstünde olanları %25 saptamışlardır; ancak yazarlar çalışmaya seçilen kişilerin OSAS olasılığı yüksek kişilerden oluştuğunu belirtmiştir (23). Çin’de yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı kadınlar arasında %2 olarak saptanmıştır. (18) Batı ülkeleri dışında OSAS prevalansı hakkında az sayıda yayın vardır. Bu nedenle OSAS’ın dünya çapındaki etnik prevalansı net değildir.

İlk klinik çalışmalarda; OSAS prevalansının erkeklerde 5–10 kat fazla olduğu bildirilmişse de; Wisconsin çalışmasında erkeklerde iki kat fazla görüldüğü belirtilmiştir (24). Birçok toplum tabanlı çalışmada da OSAS prevalansı erkeklerde kadınlara göre 2–3 kat fazla saptanmıştır (25).

Orta yaşlarda OSAS prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ancak; çocukluk dönemi, ergenlik dönemi ve yaşlılıkta aynı basit korelasyon izlenmemektedir (18). Sleep Heart Health Study’de AHİ indeksi 15’in üzerinde olanlar 60-99 yaş grubunda, 40-60 yaş grubuna göre 1.7 kat fazla bulunmuştur (22). Eğer yaş ile OSAS insidansı artıyorsa, yaşlı popülasyonda da artışın devam etmesini bekleriz. Ancak; Ancoli-Israel, Bixler ve Sleep Heart Health Study araştırmacıları prevalansın 65 yaşından önce arttığını, 65 yaşından sonra hastalığın plato çizdiğini saptamışlardır (18).

Batı ülkelerinde hastalığın prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma varsa da; OSAS’ın insidansı hakkında az şey bilinmektedir. Yapılan toplum tabanlı çalışmada (Wisconsin Sleep Cohort) 282 olgu 8 yıl izlenmiş, başlangıç AHİ değeri ortalama 2.5 iken 8 yıl sonunda 5.1’e yükselmiştir. Bu artışta kadın grup ile erkek grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Obezlerle normal kilolular, yaşlılarla gençler, horlaması olanlarla olmayanlar arasında ise istatistiksel olarak önemli farklar izlenmiştir. Redline ve arkadaşları da; “Cleveland Family Study”de benzer sonuçlar elde etmiştir (18).

OSAS’nın klinik seyri pek açık değildir. Sarah ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada orta OSAS tanısı konan ve tedavi (cerrahi veya CPAP) kabul etmeyen 55 hasta incelenmiş. Başlangıçtaki ortalama AHİ 21.8 iken takiplerde bu değer 33.4’e yükselmiştir (26). Svanborg ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ise; ortalama 16 ay sonunda ortalama oksijen desaturasyon indeksinin 16’dan 21’e çıktığı saptanmıştır (27). Başka bir çalışmada tedaviyi reddeden 32 hasta ortalama 5 yıl incelenmiş. Tüm hasta grupları ele alındığında AHİ’nde önemli bir değişiklik olmaz iken ortalama apne süresi (21.0’a karşın 23.5 saniye) ve ortalama hipopne sürelerinde (13.5’e karşın 16.3 saniye) uzama saptanmıştır. Bazı hastalarda ise hastalığın gerilediği belirtilmiştir (6 hastada AHİ başlangıçta 64.9 iken 59.2’ye gerilemiştir)(28).

2.3. Etyolojik faktörler

OSAS'ın gelişiminde ve progresyonunda birçok faktörün rolünün olduğu önesürülmektedir. Bunlar: fazla kilo, sigara kullanımı, alkol tüketimi, nazal konjesyon ve menopoz süresince oluşan hormonal değişiklikler olarak sıralanabilir (18).

2.3.1.Fazla Kilo:

Aşırı kiloluluk ve obezite, World Health Organization (WHO) kriterlerine göre :Zayıf: $VKİ < 18.5 \text{kg/m}^2$, normal kilolu: $18.5 < VKİ < 24.9 \text{kg/m}^2$, aşırı kilolu: $25 < VKİ < 29.9 \text{kg/m}^2$, obez-class I: $30 < VKİ < 34.9 \text{kg/m}^2$, obez-class II: $35 < VKİ < 39.9 \text{kg/m}^2$, obez-class III: $VKİ \geq 40 \text{kg/m}^2$ olarak sınıflandırılmıştır (29). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre ağır obezitenin prevalansı 1988-1994 yıllarında %2.9 iken 2003-2004'de % 4.8 e yükselmiştir. Global obezite epidemisi OSAS prevalansını arttırmaktadır (1,30). Güncel bilgiler ağır obezitesi olanların büyük bir kısmında OSAS olduğunu göstermiştir, ancak obezite ve OSAS gelişimi arasındaki mekanizmalar açık değildir(1).

Fazla kilo ile OSAS korelasyonunu ortaya koyan çok sayıda klinik ve toplum tabanlı çalışma vardır. Birçoğunda fazla kilo ile OSAS önemli derecede ilişkili saptanmıştır. Aslında bu ilişkinin doğası; ilişkinin büyüklüğü; kilo alımı ile OSAS'daki değişiklikler, aşırı kilonun OSAS etyolojisindeki yeri, kilo kontrolünün OSAS'dan koruyuculuğu ve tedavideki yeri, kilo alımının cinsiyete, etnik kökene, yaşa ve vücuttaki dağılımına göre öneminin ne olduğuna dair birçok soruyu akla getirmektedir (18).

OSAS hastalarının boyunları daha kalındır. Bu basitçe OSAS olan hastaların daha obez olduğu gerçeğini yansıtabilir; ya da OSAS'lı hastalarda yağ depolanması abdominal bölgeden çok boyun bölgesinde olmaktadır. Bunu açıklamak için yapılan bir çalışmada; aynı VKİ ve yaşa sahip apneik ve nonapneikler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; bel çevresi her iki grupta benzer; ancak apneiklerde boyun çevresi önemli derecede geniş saptanmıştır ($41.2 \pm$

3.5 cm karşın 39.1 ± 3.7 cm, $p < 0.0001$). Bu sonuçlarla boyun çevresinin apne ve horlamayı saptamada önemli olduğu belirtilmiştir (12). Manyetik görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada; obez apneikler, obez olmayan apneikler ve kontrol grubu (horlaması ve obezitesi olmayan) ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna göre, hem obez apneiklerde hemde obez olmayan apneiklerde boyundaki yağ miktarı fazla saptanmıştır (31).

Kilo değişiminin OSAS'a etkisi birçok çalışmada obezler üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda; diyet ile veya cerrahi olarak kilo kaybı öncesi ve sonrası OSAS insidansı incelenmiştir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; diyet ile kilo veren 15 hastada, ortalama %9 kilo kaybı ile (106.9 ± 7.3 kg'dan 96.6 ± 5.9 kg'a) apne sıklığında ortalama %47 azalma saptanmıştır (AHİ ortalaması; 55 ± 7.5 'den 29.2 ± 7.1 'ye düşmüştür). Kontrol grubunda çok az bir kilo alımı olmuş ancak apne sıklığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (32).

Kilo vermenin apneleri nasıl azalttığı konusunda yapılan bir çalışmada, Schwartz ve arkadaşları; diyet ile kilo veren 13 erkek hasta ile yaş ve kilo uyumlu 13 kontrol grubunu izlemiştir. 1.5 yıl sonra, kilo veren grupta VKİ 42 kg/m^2 'den 35 kg/m^2 'ye düşmüş; kontrol grubunda ise 38 kg/m^2 'de kalmıştır. Kilo veren grupta AHİ 83'den 32.5'e (%60 lık azalma) gerilemiştir. Kontrol grubunda ise önemli bir değişiklik gözlenmemiştir(33). Üst solunum yolu kapanma eğilimi Pcrit (critical closing pressure) ile ifade edilir, bu değer arttıkça apne ve hipopne sıklığı artmaktadır (1). Apnesi olan ve kilo veren grupta başlangıçtaki Pcrit değeri 3.1 ± 4.2 cmH₂O iken 1.5 yıl sonra -2.4 ± 4.4 cmH₂O'ya düşmüştür ($p < 0.00001$). Bu bulgular eşliğinde kilo vermenin üst solunum yolu kapanma eğilimini azaltarak apnelerin sıklığını azalttığı belirtilmiştir (33).

Young ve arkadaşları; bir çalışmada, VKİ'ndeki 1 puanlık artışın OSAS gelişme riskini 4 kat artırdığını göstermişlerdir. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; orta obezitesi (VKİ: $30-40 \text{ kg/m}^2$) olanlarda OSAS prevalansı %40 saptanırken, ağır obezlerde (VKİ $>40 \text{ kg/m}^2$) %40-90 saptanmıştır. Obezlerde hastalığın prevalansı yanında ağırlığının da

yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalara ek olarak; Peppard ve arkadaşları OSAS ile obezite arasında daha ileri bir araştırma yaparak; vücut ağırlığında %10'luk bir değişimin AHİ'de %30'luk değişim yaptığını saptamışlardır (1).

Obezite ve santral yağlanmanın OSAS ile ilişkisi bilinmesine rağmen; ağır obezlerde bile hastalığın prevalansı ve ağırlığı değişkenlik göstermektedir. Bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda OSAS ağırlığı ile obezitenin ağırlığı arasında uyum saptanmamıştır (34). Ağır derecede obezlerde OSAS prevalansını ve ağırlık derecesini saptamak üzere Johns Hopkins Sleep Disorders Center'da 114 bariatrik cerrahi hastasına uyku çalışması uygulanmış. Kestirim değeri (Cut-off noktası) $AHI > 10$ alındığında erkeklerin %95.7'sinde kadınların %65.9'unda OSAS saptanmıştır. Erkeklerin %65.2'sinde, kadınların %23.1'inde $AHI > 30$ saptanmıştır. Aslında yaş bakımından erkeklerle kadınlar arasında fark olmamasına rağmen, erkeklerde santral obezite tahmin edileceği gibi daha yüksek bulunmuş, hatta yapısal olarak boy ile standardize edildikten sonra bile santral obezite erkeklerde yüksek saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde OSAS daha ağır (yüksek AHİ, daha düşük ortalama oksijen desaturasyonu, daha uzun desaturasyon, hipopneye göre daha çok sayıda apne) saptanmıştır. Multiple lineer regression analizi kullanıldığında AHİ'indeki değişim her iki cinsten yaş, VKİ ve boyun çevresi ile açıklanmıştır. Kadınlarda, OSAS ağırlığı VKİ, yaş ve boyun çevresi ile korele saptanmıştır. Bu faktörlerin her birinin AHİ'ye etkisi (VKİ, yaş ve boyun çevresi) % 7.5, 11.1, ve 11.2 ve hepsinin etkisi % 23.1 olarak hesaplanmıştır. Kadınlardan farklı olarak bu parametreler tek başlarına ya da kombinasyon halinde erkeklerde AHİ ile önemli bir ilişki göstermemekte, AHİ değişimine en yüksek 15.7% oranında etki edebilmektedirler. Bu bulgular işaret eder ki: OSAS ağırlığı için en önemli risk faktörü olan vücut ağırlığı ve yağ dağılımı değişiklikleri OSAS'nın ağırlığının küçük bir oranını etkilemektedir, bu nedenle OSAS ve obezite arasında ki mekanizmalar araştırmaya açıktır(1).

Kilo verme OSAS'ın tedavi stratejisinde etkili bir yöntemdir. İki kontrollü çalışmada araştırmacılar obez erkeklerde vücut ağırlığında %10–15 azalmanın uyku apne ağırlığını (AHI) %50 azalttığını saptamışlar(32,33). Son yıllarda ağır obezlerde kilo vermek için bariatrik cerrahi sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu presödürde mide rezeksiyonu ve/veya intestinal bypass yer almaktadır ve operasyondan sonra ortalama %60 kilo kaybı sağlanmaktadır. Buchwald ve arkadaşları 22.094 hastayı kapsayan metaanaliz çalışmasında hastalarda ortalama %61.2 kilo kaybı saptamıştır. AHI'de ortalama 33.9/saat (17.5–50.2) azalma ve hastaların %85.7'sinde ise hastalığın iyileştiğini gözlenmiştir (35).

2.3.2. Alkol:

Alkol alımının OSAS'ın ağırlığını artırdığı bilinmektedir. Aşırı dozda etanol alınmasında ölümün en sık sebebi solunum depresyonudur. Orta düzeyde alkol alanlarda hiperkarbi ve hipoksiye verilen solunumsal yanıt azalmıştır. Ayrıca uykunun kendisi de solunumu baskılamaktadır(36).

Alkol ve OSAS ilişkisini araştıran çalışmalarda; akut ve sürekli alkol kullanımının solunumsal olaylara etkisi araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda uykudan önce alkol alımı ile hem sağlıklı hem de OSAS'lı bireylerde, apne ve hipopnelerin sayısı ve süresinin uzadığı gösterilmiştir (18). Yapılan bir çalışmada 11 hasta incelenmiştir ve alkol alımından 45 dakika sonra faringiyal rezistans 1.9 ± 0.5 H₂O/L/s'den 3.3 ± 0.8 H₂O/L/s, nazal rezistans 2.4 ± 0.9 H₂O/L/s'den 4.3 ± 1.2 H₂O/L/s'ye çıktığı saptanmıştır. Alkol alımının uyanırken akut olarak nazal ve faringeal rezistansı artırdığı tanımlanmıştır ve bunun uykuda da sürdüğü ve uyku apnesini kötüleştirdiği ileri sürülmüştür (37). Başka bir çalışmada uykudan önce alınan orta derecede alkol ile horlamanın kesilmesi için daha yüksek nazal CPAP basınçları gerektiği belirtilmiştir (36). Alkol alımının faringiyal kapanmayı nasıl artırdığı net bilinmemekle birlikte üst solunum yoluna etkili solunum dürtüsünü azaltarak orofarinks kaslarında hipotoni yaptığı öne sürülmektedir (38).

2.3.3 Sigara:

Epidemiyolojik çalışmalar sigara içmenin horlama ve OSAS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38). Sigaranın OSAS'a etkisi uykunun stabilizasyonun bozulması ve hava yolu inflamasyonu gibi mekanizmalarla olabilmektedir (18). Uyku stabilizasyonun bozulması gece boyu nikotinin kan seviyesinin düşmesine bağlı olabilir (39). Nikotinin üst solunum yolu tonusunu artırıcı etkisi, gece nikotinin kan seviyesinin düşmesi ile rebound etkiye sebep olur ve üst solunum yolu tonusu azalır (40). Ek olarak sigaraya bağlı olarak hava yolu inflamasyonu artar ve bu da OSAS'a hassasiyeti artırır (18).

Wetter ve arkadaşları; sigara içmenin OSAS gelişme riskini artırdığını (Odds ratio:4.44), riskin özellikle ağır sigara içicilerinde en yüksek olduğunu (Odds ratio:6.74) ve sigarayı bırakmış olanlarla, hiç sigara içmemişler arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Bu bulgular eşliğinde, sigara bırakmanın OSAS'ın tedavisinde ve koruyucu önlemler arasında yer alması gerektiği belirtilmektedir (40).

2.3.4. Nazal konjesyon:

Burun tıkanıklığı ile uykuda solunum bozuklukları sıkça ilişkilendirilmektedir. Burun tıkanıklığı sonucunda hava akımı velositesinde ve resistansında patolojik değişiklikler oluşur (41). Uykuda burun solunumu yaparken atmosfer ve intratorasik basınç farkı nazal konjesyon varsa artar, bu da hava yolu kollapsını artırarak OSAS'a sebep olur (42).

Üst solunum yolu resistansının artması ile apne, hipopne ve horlama gibi solunum bozuklukları oluşur. Nazal resistansı artıran rinit gibi durumlar ile uykuda solunum bozuklukları ilişkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır (41). Bir çalışmada mevsimsel riniti olanlarda semptomatik ve asemptomatik oldukları dönemlerdeki AHI'leri karşılaştırılmış; semptomatik oldukları dönemde nazal resistans 4.9 ± 0.8 cm H₂O/L/s ve apne indeksi 1.7 ± 0.3 olarak saptanmıştır. Ortalama 6-8 hafta sonra asemptomatik oldukları dönemde yapılan

incelemelerde ise nazal resistans 2.5 ± 0.3 cm H₂O/L/s ve apne indeksi 0.7 ± 0.4 olarak saptanmıştır (p < 0.005). Ayrıca apnelerin süresi de 15.5 ± 0.8 sn. den 6.1 ± 2.9 sn.'ye gerilemiştir (p < 0.01). Bu bulgular eşliğinde OSAS'da nazal konjesyonun rolü olabileceği belirtilmiştir (43).

Nazal konjesyon ve OSAS ilişkisi sadece bir epidemiyolojik çalışmada test edilmiştir (18). Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında nazal tıkanıklığı değerlendirmek için polisomnografi testinden önce bazı hastalarda (n=911) anterior rinometri uygulanmış, bazı hastalara ise (n=4927) geceleri nazal konjesyonlarının sıklığı (akut, mevsimsel, kronik) sorulmuştur. Geceleri sıklıkla veya devamlı (ayda 5 gecedan fazla) rinit semptomları tarif eden hastalar az ya da hiç septomu olmayanlara göre daha sık horlama, gün içinde uykululuk hali, dinlendirmeyen uyku tarif etmişlerdir (p < 0.0001). Burun tıkanıklığı ile OSAS ve horlama arasında anlamlı ilişki saptanmış. Alerjiye bağlı burun tıkanıklığı tarif eden hastalarda, semptomu olmayanlara göre orta-ağır OSAS 1.8 kat artmış saptanmıştır. Kronik nazal konjesyonda horlama için odds oranı 3.3 olarak saptanmıştır. Yazarlar bu bulgular ile nazal konjesyonun OSAS etiyolojisinde etkili olduğunu ve modifiye edilebilir bir faktör olduğu belirtmişlerdir (41).

2.3.5. Menopoz:

Menopoz, ovarian fonksiyonların kaybı ile menstrüasyonun kalıcı olarak durmasıdır (44). İlk yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki; OSAS erkeklerde premenopozal kadınlara oranla daha sıktır. Bu nedenle menopozdaki hormonal değişikliklerin OSAS etiyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (45). Menopozdaki endokrinolojik değişiklikler 40 yaş civarında belirmeye başlar. Follikül stimulan hormon (FSH) seviyesi menstrüel siklusu devam eden kadınlarda yaş ile artar. FSH seviyesi, primordial follikül sayısının azalması ile yükselmeye başlar. Menopoza geçişle menstrasyonun sayısında veya miktarında azalma gözlenir. Menopozdan 1-2 yıl sonra FSH seviyeleri önemli derecede artar, luteinizan hormon seviyeleri

orta derecede artar, ostrodiol ve inhibin seviyeleri neredeyse saptanamayacak düzeylere kadar iner. Postmenopozal dönemde; adrenal androstenedion, östrojen ve testesteronun ana kaynağıdır ve bu hormonlar da postmenopoz döneminde azalır (44).

Wilhoit ve arkadaşları, OSAS'ın premenopozal dönemde nadir görülmesi nedeni ile; premenopozal dönemdeki OSAS'lı kadınlar ile postmenopozal dönemdeki OSAS'lı kadınları karşılaştırdığında; OSAS tanısı olan premenopozal kadınlarda üst solunum yolu yapısal bozukluklarının daha sık olduğunu belirtmişlerdir (46).

Bixler ve arkadaşları da menopoz ve OSAS arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; 1000 kadın ve 741 erkeğin katıldığı çalışmada, OSAS prevalansı erkeklerde 3.9% ve kadınlarda 1.2% olarak saptanmıştır. Hormon replasman tedavisi (HRT) alan postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre OSAS prevalansında artış saptamamışlardır (%0.6 ya karşın %0.5). Buna karşın; postmenopozal ve HRT almayan kadınlarda OSAS riskini (%2.7, p =0.02) artmış saptamışlardır. Bu bulgular eşliğinde kadınlarda menopozun OSAS için önemli bir risk faktörü olduğu ve HRT ile bu riskin azaltıldığını belirtmişlerdir (47).

Menopozda OSAS ile ilgili olabilecek birçok değişiklik oluşmasına rağmen birçok kişinin dikkati östrojen ve progesteron üzerine yoğunlaşmıştır (18). Birkaç araştırmacı östrojen ve progesteronun menopozdan 4 yıl önce azalmaya başladığını, menopozda premenopoz döneminin %20'lerine gerilediğini ve bu azalmanın postmenopozun ilk birkaç yılında sürdüğünü göstermiştir. (48,49). Bu nedenle; hastaların pre ve postmenopoz döneminde olarak basitçe ikiye ayrıldığı ve hormonlara dayandırılan çalışmalarda yanlış sınıflama olabilmektedir. Diğer yandan menopozda bazı metabolik ve anatomik değişiklikler de olur. Osteoporozla bağlı kemik kaybı gibi fizyolojik faktörler de OSAS'ı etkileyebilir. Bir diğer konu da hormon replasman tedavisidir ki; hormon seviyelerinde dalgalanmalara neden olur. Ekzojen alınan hormonlar vücut yağ kompozisyonunu ve menopozu etkileyebilir (18).

Menopozun vücut kompozisyonuna etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 53 premenopozal ve 28 erken postmenopozal kadının yağ dağılımı radyolojik yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada postmenopozal dönemde total yağ miktarı artmış saptanmıştır. Kadınlarda, yaştan ve total vücut yağından bağımsız olarak, intraabdominal yağ miktarının menopoz ile arttığı saptanmıştır ($P < 0.01$) (50). Yaşları 20-45 arasında değişen kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada 4.5 yılda vücut ağırlıklarının ortalama 4.3 kg, total vücut yağının ise %7.1 oranında arttığı saptanmıştır (51). Kadınlarda menopozdan sonra kilo, göbek çevresi ve kalça çevresi artma eğilimindedir. Birçok kadın postmenopozal HRT'nin kilo alımını artırdığına inansa da; yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki HRT kadınlarda kilo alımını azaltmaktadır (52). Beşyüzkırkbir kadını kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada; menopoz sonrası HRT alan kadınlarla almayan kadınlar karşılaştırılmış ve HRT alma eğiliminin sağlıklı kadınlarda (eğitim seviyesi, kan basınçları, lipid profilleri, fiziksel aktivite, alkol kullanımı) daha fazla olduğu ve bunun HRT' nin koruyucu etkisini görece artıracağı belirtilmiştir(53).

2.4.Fizyopatoloji

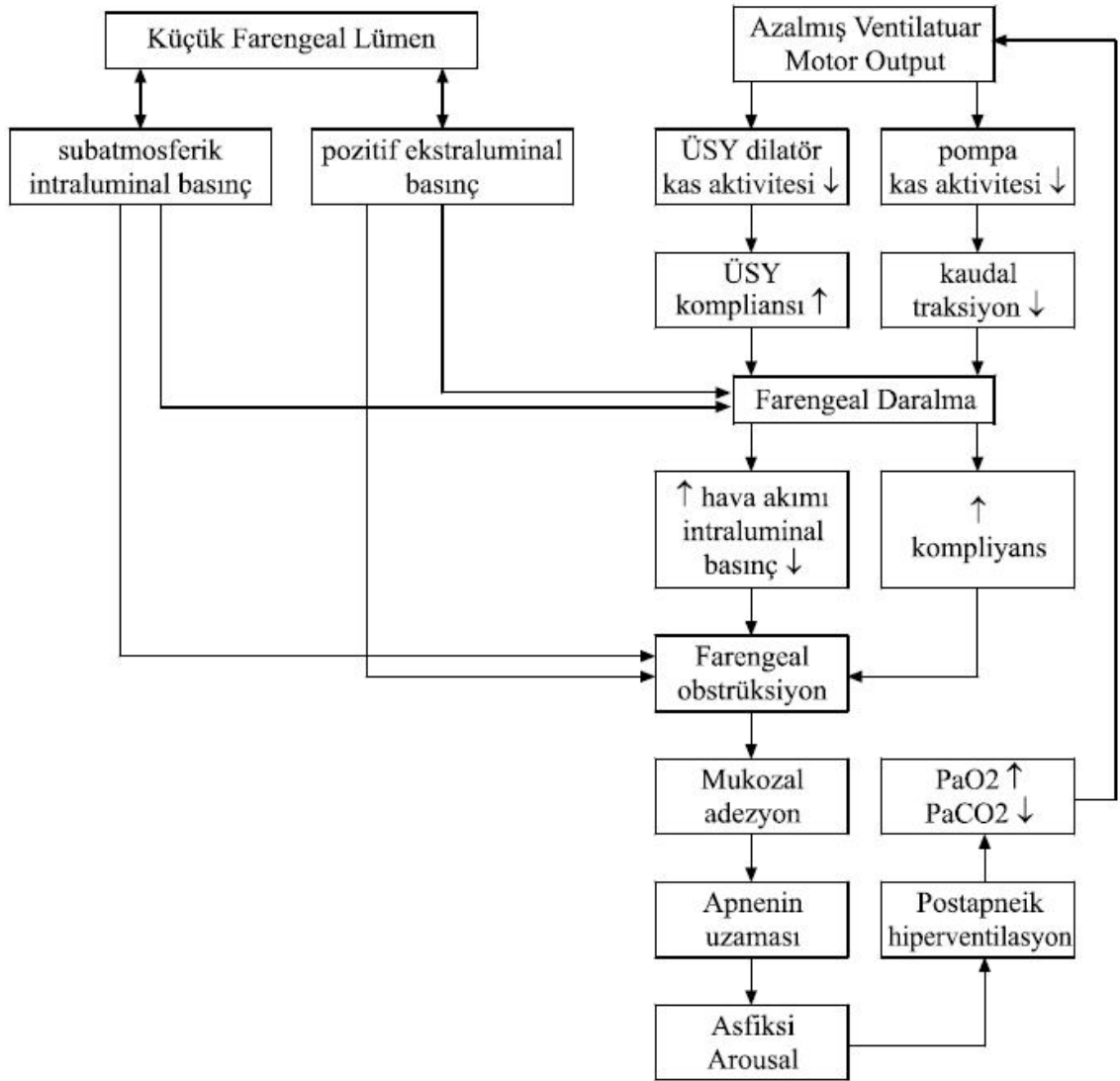
OSAS'ın fizyopatolojisi bugüne kadar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenez; subatmosferik intraluminal basınç, ekspiratuvar daralma, azalmış ventilatuvar motor output ve Starling rezistansı gibi mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile "birleşik teori" oluşturulmuştur (54).

Bu teoriye göre, üst solunum yolları obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı, çeşitli nedenlerle (obezite, ileri yaş, küçük lümen, artmış ekstraluminal basınç gibi) kollabe olmaya eğilimli olan farinkstir. Bu fenomenin başlangıç noktası, üst solunum yolu (ÜSY) dilatör kasları üzerine ventilatör motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuvar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta faringiyal tonüste azalmaya

neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kalibresinde azalmaya neden olur. Pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç faringiyal daralmaya neden olur. Faringiyal havayolunda daralma tüp kanununa göre faringiyal kompliyansa ve hava akımında artışa (venturi prensibi) yol açar. Hız kazanan hava, havayolu çeperine daha fazla negatif basınç oluşturmaktadır (Bernoulli ilkesi) ve bu emme kuvveti hava yolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu kollebe olmakta, sonuçta apne gelişmektedir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar. Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir, ancak temel özellikler küçük faringiyal lümen ve transmural basınçtır (54).

Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir (1). Obstrüksiyon üst solunum yolunda gelişmesine rağmen, üst solunum yolundaki olayların aslında bir neden değil sonuç olduğu ve tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır(55).

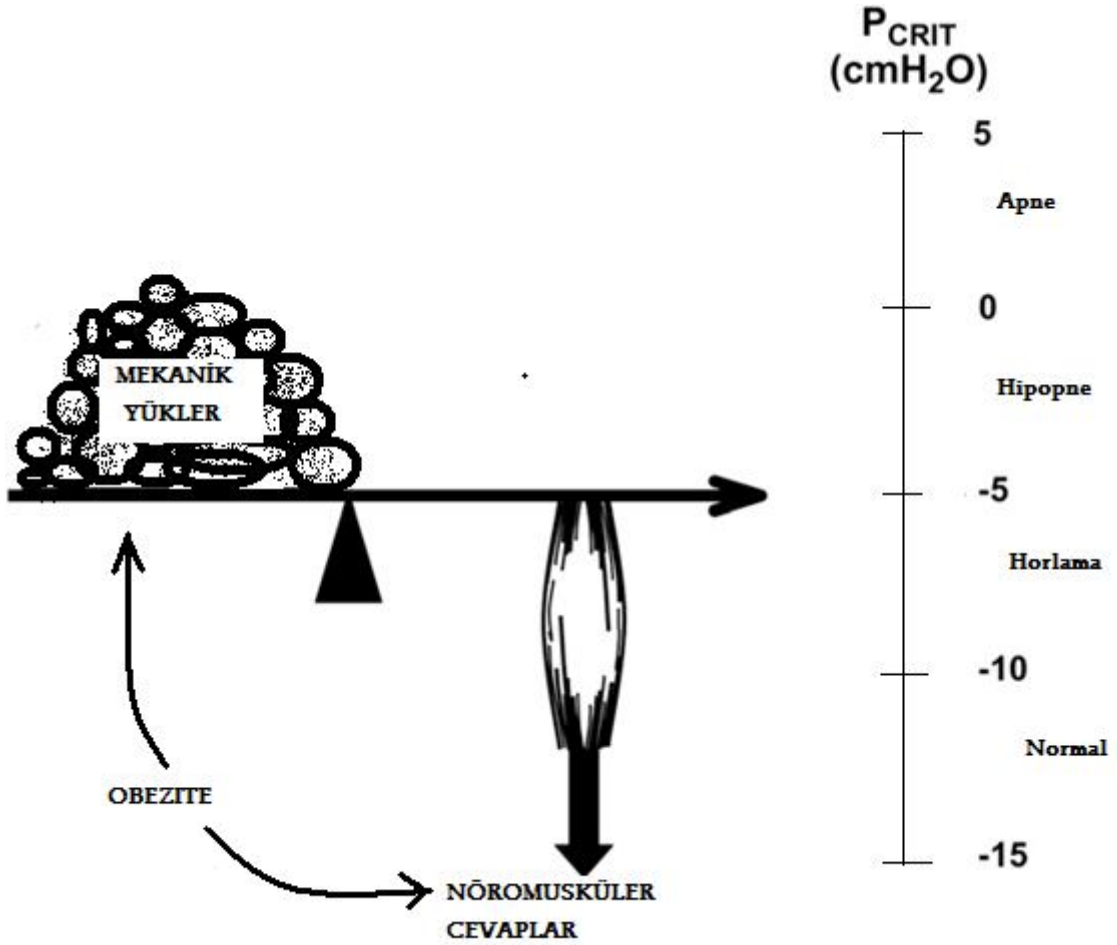
Şekil 1: Birleşik Teori



OSAS tanısı olan birçok hastada anatomik olarak faringiyal hava yolu dardır. Bu darlık obeziteye, kemik yapılarına, tonsillere ve adenoidlere bağlı olabilir. Faringiyal hava yolundaki bu daralma bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi değişik tekniklerle gösterilebilir. Bu konu ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda uyku apneli hastalarda anatomik olarak üst solunum yolları dar saptanmış ve bu darlığın en sık nedeni obezite olarak gösterilmiştir(2).

Üst solunum yolu açıklığı faringiyal dilatör kas aktivitesi ile sağlanır. Bu kaslardan en çok çalışılan genioglossus kasıdır. Bu kas, en çok negatif hava yolu basıncı olmak üzere, arterial kimyasallar (hipoksi ve hiperkapni) gibi çeşitli uyarılara cevap verir. Negatif hava yolu basıncı, bu kasın esas uyarandır ve bu sayede kasılarak hava yolu açıklığı sağlanır; ancak bu arousala sebep olur. Hava yolu dar kişide apneyi sonlandırmanın tek yolu arousaldır ve arousal stabil bir uyku oluşumunu engeller. Peki apneleri durdurmak için neden sürekli arousal devreye girmemektedir? Bu konu mühendislik terimi olan “loop gain” ile açıklanmıştır. Loop gain, bir rahatsızlığa sistemin verdiği cevabın (OSAS için arousalların) rahatsızlığın kendisine (OSAS için apne veya hipopnelere) bölünmesi ile elde edilir (2). Hudgel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uyku apnesi olan 9 kişi ile obezitesi ve uyku apnesi olmayan 16 kişiyi karşılaştırmış ve apneik grupta daha yüksek “loop gain” oranları saptanmıştır (56).

Araştırmacılar uykuda üst hava yolunun kapanma eğilimine yatkınlığın OSAS gelişiminde anahtar nokta olduğunu belirtmişlerdir. Uyku esnasında hafif derecede inspiratuar hava akımında azalma ile horlama, daha ciddi hava akımı azalmaları ile hipopne ve apne gelişir. Üst solunum yolu kapanma eğilimi Pcrit (critical closing pressure) ile ifade edilir. Pcrit değerindeki değişim bu hastalığın patogenezisinde anahtar rol oynar (Şekil2) (1).



Şekil 2: Obezite ve üst solunum yolunun kapanma eğilimi ve uyku apnesi gelişiminin modellenmesi. Üst solunum yolunun kapanma eğilimi critical pressure (P_{crit}) ile ifade edilmektedir. P_{crit} değeri sağlıklı kişilerde negatif iken hastalıkta kişilerde pozitif değerlere ulaşır. Kemik yapı, yumuşak doku gibi mekanik yükler ve hava yolu tıkanıklığına verilen nöromusküler cevaplarca belirlenir. Obezite hem mekanik yükleri hemde nöromusküler kontrolü etkileyerek uyku apne gelişimine neden olabilmektedir. (Kaynak 1'den uyarlanmıştır.)

Bu konuda yapılan bir çalışmada inspiratuar hava akımında azalmanın üst solunum yolu kapanma eğilimi ile ilişkisi araştırılmıştır. Üst solunum yolu kapanma eğilimi P_{crit} (maximal inspiratuar hava akımı ve nazal basınçtan elde edilmiş) olarak kullanılmış; 10 horlaması, 6 obstrüktif hipopnesi, 10 obstrüktif apnesi olan hastalarda NREM (Nonrapid eye movement) döneminde P_{crit} değerleri sırası ile -6.5 ± 2.7 cm H₂O, -1.6 ± 1.4 ve 2.5 ± 1.5 cm H₂O ($p < 0.001$) saptanmıştır (57). Daha sonra yapılan çalışmalarda P_{crit} değerinin mekanik ve nöral faktörlerce belirlendiği ve faringiyal kapanma eğilimini düzenlediği

belirtilmiştir. Araştırmacılar OSAS'lı hastalarda Pcrit değerini değişmez şekilde normal kişilere göre artmış saptamışlardır. Bu bulgular göstermiştir ki; üst solunum yolu tıkanma eğilimi nöromusküler cevaplar ile kompanse edilir ve üst solunum yolu açıklığı sağlanır. Nöromusküler aktivite azaldığında yapısal değişiklikler üst solunum yolu kapanma eğilimini artırır. Üst solunum yolunun yapısal etkilerine ek olarak, nöromusküler rahatsızlıklar da OSAS patogenezisinde rol oynar (1).

Mekanik yüklerin (pasif Pcrit) ve nöromusküler cevapların (dinamik Pcrit) farinks kapanmasına katkıları araştırılmıştır. OSAS'lı hastalarda mekanik yüklerin artmasına karşın (-0.05'e karşın -4.5 cmH₂O, $P= 0.0003$), nöromusküler cevapların azaldığı (-1.6'ya karşın -11.1 cmH₂O, $P= 0.0001$) belirlenmiştir. Nöromusküler cevaptaki bu bozukluk yaş, obezite ve cinsiyetten bağımsız saptanmış ve OSAS'ın oluşumunda temel etkenin üst solunum yolunun mekanik yüklerine karşı nöromusküler cevaptaki yetersizlik olduğu belirtilmiştir (58).

Santral sinir sistemi ayrıca üst solunum yolu ile diyafram arasındaki koordinasyonu sağlar. Diyaframdan kasılmadan önce farinks dilatatör kaslarının kasılmasını ve böylece üst solunum yolunu stabilizasyonunu sağlar(59).

Uyku, kemoreseptör duyarlılığını, santral sinir sistemindeki bulbar nöronların aktivitesini ve motor aktiviteyi azaltır. Bu fenomen normal insanlarda tolere edilirken OSAS'lı hastalarda uykuda solunum bozukluğuna sebep olabilir (60).

OSAS fizioopatolojisinde bazı faktörlerin rolü bulunmaktadır.

2.4.1.Yaş:

Çalışmalar OSAS'ın en yüksek prevalansa; kadınlarda 65 yaşında, erkeklerde 45-64 yaşları arasında ulaştığını belirtmektedir (60). Ancoli-Israel ve arkadaşları 65-99 yaşları arasında erkeklerin %70'inde, kadınların %56'sında OSAS olduğunu (AHI olarak ≥ 10 alınarak) bildirmiştir. (38)

Yaşlanma; farings etrafında yağ depolanmasında artış, yumuşak damakta uzama ve farinks etrafındaki vücut yapılarında değişikliğe neden olarak OSAS görülme sıklığını artırır.(38)

Uyku apnesi için risk faktörü olan obezite ve boyun çevresi yaşlanma ile artar. Başka bir yaklaşım ise; yaşlanma ile özellikle geceleri üst solunum yolu kas aktivitesinin azalmasına dayanır. Bazı yazarlar da üst solunum yolu çapının yaş ile azaldığını göstermiştir. Ayrıca kadınlarda yaşlanma başka bir risk faktörünü ortaya çıkarır ki bu menopozdur (60).

2.4.2.Cinsiyet:

Uyku apnesi prevalansı kadınlara göre erkeklerde daha yüksektir. Postmenopozal kadınlarda ise premenopozal kadınlara göre yüksektir. Hormon replasman tedavisi alan post menopozal kadınlarda ise prevalans düşmektedir (60). Cinsiyetin OSAS'a etkisinin üst solunum yolunun şeklinden, geniyo glossal kas aktivitesinden, kraniofasial morfolojiden ve yağ depolanma paterninden kaynaklandığı gösterilmiştir (18).

OSAS'lı hastalarda normal olgulara göre, üst solunum yolunun çeşitli lokalizasyonlarda daha dar olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. Pillar ve arkadaşları kadınlarla erkeklerin üst solunum yolu yapısının benzer olduğunu ve erkeklerde hastalığın fazla görülmesinin üst solunum yolunun şekli ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir (24).

OSAS'da erkek baskınlığı açıklamak için farinksin anatomisi yanında ve bazı fizyolojik faktörler de öne sürülmüştür. Yaş ve VKİ uyumulu erkek ve kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada; erkeklerin faringiyal dilatatör kas aktivitesinin mekanik yüklere karşı kapanma eğiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır (61). Peki neden erkeklerde üst solunum yolu kapanma eğilimi fazladır? Hormonlar veya cinsiyet özellikleri mi bunu sağlamaktadır? Bu konuda az miktarda bilgi, testesteron veya testesteron blokeri alan erkekler ve postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlardan elde edilmiştir. Hipogonadal erkeklerden testesteron alanlarda apne sayısının arttığı ve üst solunum yolu kapanma

eğiliminin arttığı bildirilmiştir. Östrojen replasmanı alan kadınlarda ise; uyku apnesinin azaldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (24). Androjenler polikistik over sendromu olan kadınlarda OSAS patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Poliskistik over sendromu olan obez kadınlarla, obez kadınlar karşılaştırıldığında, polikistik over sendromu olan kadınlarda OSAS prevalansı artmıştır. Buna ek olarak poliskistik over sendromu olanlarda OSAS'ın ağırlığı serum androjen seviyesi ile ilişkilidir. Bu bilgi erkek cinsiyet hormonlarının OSAS gelişimine katkısı olduğunu desteklemektedir (62).

Kadınlarda erkekler arasında genioglossus kas tonusu açısından da fark vardır. Kadınlarda üst solunum yolu açıklığını devam ettirecek defans mekanizmaları daha iyidir. Bu nedenle sırt üstü yatan erkelerin üst solunum yolu lümeni kadınlara göre daha fazla daralır (60). Bu hipotezi destekleyen başka bir bulgu ise; yağ birikimine bağlı olarak boyun çevresi arttığında, erkeklerde üst solunum yolu lümenini daha fazla küçülmesidir(63).

Erkeklerde hastalığın sık görülmesinin sebebinin yağ dağılımının her iki cinsten farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Erkeklerde boyun, gövde ve abdomen ağırlıklı; santral bir yağ dağılımı vardır (64,65). Yağ dokusunun erkeklerde vücudun üst kısmında, kadınlarda ise alt kısımlarda fazla olması erkek baskınlığını oluşturuyor olabilir. Her iki cinsteki yağ dağılımındaki farklılık, yağ dokusundan salınan ve obezite gelişimini önleyen bir hormon olan leptinin serum seviyelerini etkileyebilir (60). Dolaşımdaki leptin kadınlarda fazladır çünkü leptin deri altı yağ dokusunda (vücudun alt kısımları), visceral yağ dokusuna (vücudun üst kısımları) oranla daha çok salgınır(24). Leptinin OSAS üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır; santral yağlanma miktarını azaltarak faringiyal yapısal yükleri azaltır, CO₂'e verilen ventilatuar yanıtı artırır. Sonuç olarak Leptin kadınlarda subkutan yağ dokusunun fazla olması nedeni ile daha çok salgınır ve kadınlarda OSAS prevalansının daha az görülmesinde etkili olabilir(1).

Yaşlanma ile visseral yağ miktarında artış oluşur. Yaş ile visseral yağlanmadaki artış, orta ve yaşlı erkekler ile postmenopozal kadınlardaki OSAS prevalansının artışından sorumlu olabilir (66). Newman ve diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalar, vücut ağırlığında küçük artışların OSAS ağırlığını artırdığını göstermiştir ve bu artış özellikle erkek cinsiyette daha belirgindir. Kilo alımına bağlı OSAS gelişiminde; erkekler kadınlardan daha duyarlıdır (67).

2.4.3.Postur:

Sırt üstü yatmak dil ve yumuşak damağın geriye hareket etmesine neden olur ve orofarinks alanını azaltır (60).

2.4.5.Anatomik Faktörler:

Üst solunum yolunun yapısal değişiklikleri (hipertrofik tonsiller, retrognati gibi) OSAS riskinin artması ile ilişkilidir. Obezite, çene pozisyonu, akromegali, hipertrofik tonsiller, farinks etrafındaki kemik yapıların küçük olması farinksin kapanma eğilimini artırmaktadır (59). Bazı etnik grublarda; OSAS kranifasyal morfolojideki değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Örneğin beyazlarda AHİ ile brakisefali korele saptanırken; Afrika kökenli Amerikalılar'da ise dil ve yumuşak damağın uzunluğu AHİ ile korele saptanmıştır (38).

Obezite OSAS için en önemli risk faktörüdür ve boyun çevresinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Obezite, farinks etrafındaki yağ dokusunu artırarak, üst solunum yoluna baskıyı artırarak OSAS gelişiminde rol oynar (59). Boyun çevresinin artması obeziteden bağımsız olarak da OSAS gelişimi için risk yaratır (60). Normal kişilerde üst solunum yolu lateral çapı anteroposterior çaptan daha fazladır, oysa bu oran OSAS'lı hastalarda tersine dönmüştür. Lateral faringeal duvar OSAS'lı hastalarda daha kalındır ve bu artışın sebebi lateral duvardaki kas artışıdır. Bu artışın kilo alımıyla veya solunum egzersizlerinin artması sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (60).

2.4.6.Vücut Yağı:

Kilo artışının birçok mekanizmayla solunumu etkilediği düşünülmüştür. Bunlar; üst solunum yolunda yapısal (geometrik değişiklikler gibi) veya fonksiyonel (artmış kapanma eğilimi) değişiklikler, solunum dürtüsü ve yükü arasındaki kompensasyonun bozulması, obeziteye bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve tüm vücut oksijen ihtiyacının artması olarak sayılabilir (6,68). Varsayılan mekanizmalardan biri de bazı anatomik bölgelerde aşırı yağ depolanmasıdır. Literatürde; değişik vücut ölçülerinin (boyun yapısı, genel obezite ve santral obezite gibi) OSAS ile ilişkisi gösterilmiştir; ancak bu konuda bir uzlaşma yoktur (12,18, 68, 70-74).

Obezite, uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonuna eğilim yaratan anatomik değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler farinks etrafındaki ve gövdedeki yağ ile daha da artabilir. Obezlerde boyun çevresinin artması ile üst solunum yolu etrafında yağ birikimi, üst solunum yolunu daraltabilir (1). Bir çalışmada; boyun çevresi, VKİ ve radyolojik yöntemlerle ölçülen farinks çaplarının OSAS üzerine etkisi 66 hasta üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmada; regresyon analizlerinde boyun çevresi ($r = 0.63$), obezite indeksi ($r = 0.54$), hyoid pozisyonu ($r = 0.40$), yumuşak damak boyu ($r = 0.31$), ve sert damak spine açısı ($r = 0.29$) oksijen düşmeleri ile önemli ölçüde korele saptanmıştır. Daha sonra multiple lineer regresyon analizleri uygulanmış, sadece boyun çevresi ve retroglossal alan bağımsız olarak oksijen desatürasyonu ile önemli dercede korele saptanmıştır. Araştırmacılar obezite ile OSAS arasındaki ilişkinin muhtemelen boyun çevresindeki değişime sekonder olduğunu belirtmişlerdir (75).

Apneik hastalarda hava yolu lateral çapı daralmıştır. Üst solunum yolu etrafındaki yumuşak dokuları incelemek için yapılan bir çalışmada; 68 hastada manyetik rezonans görüntüleme kullanılmıştır. Bu çalışmada, hava yolunun en dar olduğu retropalatal bölge, apneiklerde daha dar saptanmıştır. Hava yolundaki bu daralma esas olarak lateral çaplarda

saptanmış, anterior-posterior çapta önemli bir daralma saptanmamıştır. Rami mandibulalar arasındaki mesafe apneikler ve kontrol grubu arasında farklı saptanmamış olup; lateral çaptaki daralma kemik yapı ile açıklanamamıştır. Hava yolunun en dar olduğu yerdeki yağ yastığı apneiklerde daha kalın saptanmamış olup; bu bölgedeki darlığın lateral faringiyal kas yapısının kalınlığındaki artıştan kaynaklandığı izlenmiştir. ÜSY lateral duvarındaki daralmaya kalın faringiyal duvarın sebep olduğu belirtilmiştir (76). ÜSY'nun bilgisayarlı tomografi ile incelendiği bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77). Anestezi sırasında hava yolunun açıklığını sağlamak için mandibula öne doğru manipüle edilir. Bir çalışmada genel anestezi altında obez hastaların mandibulalarının öne çekilmesinin retropalatal alandaki darlığı gidermediği gösterilmiştir (78).

Bazı antropometrik ölçümler, VKİ'den bağımsız olarak OSAS riskinin arttığını gösterebilir. Bel çevresi; hasta ayakta dururken, umbilicus düzeyinden ve ekspiryum sonunda ölçülür. Abdominal obezite, OSAS için bir risk faktörüdür ve erkelerde 94cm'in, kadınlarda 80cm'in üzerindeki bel çevresi ölçümü ile tanımlanır. Göbek çevresinin erkeklerde >102cm, kadınlarda >88 cm olması hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için de bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (60). Sleep Heart Health Study'den elde edilen bilgiler VKİ'nin, boyun çevresinin ve bel çevresinin OSAS için bağımsız risk olduğunu göstermiştir (38).

Boyun çevresi ölçümü, krikotiroid membran seviyesinden yapılır. Boyun çevresinin artması da OSAS için predispozan bir faktördür. Literatürde bu risk için kestirim değeri 40 cm olarak belirtilmektedir. Boyun çevresinin artması, bu bölgede yağ ve yumuşak dokunun birikimine işaret eder. Bu nedenle; üst solunum yolunu daraltan akromegali, Down sendromu, hipotiroidizm, genetik sendromlar ve depo hastalıkları (mukopolisakkaridoz, amiloidoz ...) uyku apnesine predispozisyon yaratır (60).

Obezitenin bir diğerk etkisi üst solunum yolu kapanma eğilimini artırmasıdır (79). Özellikle santral obezite, akciğerk volüm-basınç eğrisinde azalmaya neden olur (80). Bu üst solunum yolunun uzun eksende gerginliğini (caudal traction) azaltır (81, 82). Üst solunum yolunun uzun eksende gerginliğinin azalması (boyunun flexiyonda olması gibi) durumunda üst solunum yolu kapanma eğilimi artar (81). Bu mekanizmalar ışığında; obezite hem üst solunum yolu hemde solunum sistemi üzerine etki ederek üst solunum yolu daralmasına, kapanmasına ve hava akımının durmasına eğilim yaratmaktadır (1).

Obezitenin yaptığı anatomik etkilerin yanında nöromusküler kontrolde de bozukluğa neden olabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda; daha kilolu olmasına rağmen benzer yaş gruplarındaki kadınlarda erkeklere göre OSAS'ın ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde üst solunum yolunun mekanik yüklerle karşı verdiği nöromusküler cevap kadınlara göre daha az bulunmuştur (83,84). Bu bulgular santral obezitenin üst solunum yolu nöromusküler cevabında azalmaya neden olduğunu göstermektedir(1).

Obezite ve OSAS, glukoz ve lipid metabolizmasında bozukluklar ile de ilişkilidir; ancak bu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (74). Son yıllarda aşırı kalori alımına verilen metabolik cevaplar ve üst solunum yolu kontrolüne hangi sinyallerin sebep olduğu araştırılmıştır. Yağlı doku miktarı arttıkça humoral faktörler ve adipokinler salgılanır ve bunlar uykuda üst solunum yolu kontrolünü etkiler. Bir yandan da bu faktörler santral (visceral) ve periferel (subkutan) bölümler arasında yağ dağılımını değiştirerek üst solunum yolu mekanik yükünü artırır(85).

Hayvan modellerinde ekzojen verilen leptin hem visceral hem de tüm vücut yağını diyet altındaki gruba göre önemli derecede azaltmıştır (86,87). Adiponektin ise selektif olarak visceral yağlanmayı azaltmıştır (88). İnsanlarda obezitenin artması ile leptin seviyesi yükselir(89). Yapılan bir çalışmada aşırı obezlerde leptin seviyesinin vücut yağ yüzdesi ile arttığı saptanmış. Bu nedenle aşırı obezlerde leptine karşı duyusuzluk olabileceği belirtilmiştir

(90). Leptin öncelikli olarak visceralden çok subkutan yağ dokusundan salınır ve bu nedenle kadınlarda daha yüksek seviyelerdedir (82,91,93). Karşıt olarak adiponektin kilo kaybı ile; özellikle de visceral yağ dokusunun kaybı ile artar (94-96). Bu nedenlerle leptin ve adiponektin santral yağlanma miktarını azaltıp faringiyal yapısal yükleri azaltarak OSAS'a yatkınlığı azaltabilir (1).

Obezite ayrıca inflamatuvar durumu direk olarak etkileyebilir, çünkü yağ dokusu proinflamatuvar sitokin kaynağıdır. Bu sitokinler arasında tümör nekroz faktör alfa (TNF α), İnterlökin 6 ve profibrogenik özellikleri olan leptin ve adipokin sayılabilir (90-92). Ayrıca adipoz doku üst solunum yolunun nöromüsküler kontrolünde görev alan humoral faktörleri de etkileyebilir. Leptinin CO $_2$ 'ye verilen ventilatuvar yanıtı stimüle ettiği farelerde gösterilmiştir (1). Leptin aktivitesi diğer yağ dokusu ilişkili faktörlerce (soluble leptin receptor- sOB-R) ve C-reaktif protein (CRP) tarafından antagonize edilir. Bu faktörler leptine bağlanarak santral sinir sistemi tarafından alımını azaltır (97). sOB-R ve CRP seviyeleri uyku apneli hastalarda artmıştır ve kilo kaybı ile azalır (98,99). Obez hastalarda artmış inflamatuvar belirteçler (IL-1 β , TNF α ,) santral sinir sistemini deprese ederek üst solunum yolu nöromotor kontrolünü baskılayabilirler (100-102). Nöromotor kontroldeki bozulmanın ardından OSAS ağırlığı daha çok artar ve sitokinlerin daha çok salınmasına yol açar, buda uyku apnesinin daha fazla kötüleşmesine neden olur. (98,99,103).

Özetle obezite çok farklı mekanizmalarla üst solunum yolunu etkileyerek OSAS'ın kötüleşmesine neden olur. Bu mekanizmalar: Farinks etrafında yağ dokusu birikimine bağlı daralmış hava yolu, hava yolu açıklığını devam ettiren nöromüsküler mekanizmalarda bozulma, solunum kontrol sistemlerinde bozulma, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ile üst solunum yolunu stabil tutan kaudal traksiyonun azalması olarak sayılabilir (38).

2.4.7. Erkek ve Kadın Hormonları:

Hormonların üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesini etkileyebileceğine dair deliller vardır. Premenopozal kadınlarda, geniçlossus kası aktivitesi postmenopozal kadınlara ve aynı yaştaki erkeklere göre daha fazladır. Progesteronun, menopozdan önceki dönemde kadınları OSAS'dan koruduğuna inanılmaktadır. Ekzogen verilen progesteronun OSAS tanısı olan erkeklerde ve kadınlarda iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir(60).

Başka bir önemli hormon ise östrojendir. Östrojenin, progesteronun solunum merkezine stimulan etkisini artırır. Östrojen ayrıca OSAS hastalarında artmış olan IL-6 seviyelerini azaltır (47). Adipoz doku potent bir interlökin 6 kaynağı olarak karaciğerde CRP sentezini uyarır ve obezlerde CRP düzeyinin artmasına yol açar (103). Obez hastalarda artmış inflamatuvar belirteçler santral sinir sistemini deprese ederek üst solunum yolu nöromotor kontrolünü baskılayabilirler (100-102). HRT uygulanan postmenopozal kadınlarda, OSAS prevalansının düşük olması IL-6 süpresyonu ile ilişkili olabilir (47). Kanser hastalarına ekzojen IL-6 uygulaması ile hastalarda uykululuk halinin ve halsizliğin arttığı saptanmıştır (104). Obezitede ve OSAS'da artmış olan TNF α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin uykululuk hali ve halsizlik ile ilişkili olduğu ve bu sitokinler her iki hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (105).

Androgenlerin vücut yağ dağılımını değiştirdiği, farinks etrafındaki yumuşak dokuda yağ miktarının arttırdığı ve üst solunum yolu dilatatör kaslarında relaksasyon yaptığına inanılmaktadır. Hem erkeklerde hemde kadınlarda testesteron uygulanması kilo değişikliği yapmadan üst solunum yolu kapanma eğilimini artırır. Başka bir hipotez ise testesteronun santral kemoreseptörlere etki ederek PaCO₂ duyarlılığını artırarak hipokapnik apneye neden olduğudur (60).

2.4.8.Genetik Faktörler:

OSAS'a ailesel yatkınlık ilk kez 1970'li yıllarda Strohl tarafından tanımlanmıştır (38). Genetik faktörlerin ilişkili olduğu durumlar; kraniofasiyal yapılar, vücut yağ dağılımı, üst solunum yolu santral kontrolü, santral solunum dürtüsüdür. Çeşitli çalışmalarda OSAS'lı hastaların birinci derece akrabalarında OSA prevalansı %22-84 saptanmıştır (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OSAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak HLA tiplendirmesi, OSAS patogenezi açıklamada veya klinik pratikte OSAS risklerini saptamada tek başına yeterli değildir (106).

2.5.Klinik ve Tanı:

Uyku apnesinin tedavisi mümkündür, temel sorun tanıdır. Dünyadaki uyku apnesi hastalarının %80-90'ına henüz tanı konulmadığı hesaplanmıştır; bu oranın Türkiye'de % 95-98 olduğu sanılmaktadır. Amerika'da bile OSAS hastalarına, bu hastalıkla ortalama 10 yıl yaşadıkten sonra tanı konulabilmektedir(107).

2.5.1.Tanımlar

Apne; American Sleep of Medicine 2007 rehberine göre uyku sırasında on saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda havaakımının durması olarak tanımlanmaktadır. Hava akımına karşı solunum çabasının varlığına göre üç alt grupta incelenebilir.

Obstrüktif apne: Solunum çabası sürmesine rağmen havaakımının en az 10 saniye durmasıdır.

Santral apne: Respiratuar çaba olmaksızın hava akımının en az 10 saniye durmasıdır.

Miks apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

Hipopne: Hava akımının kısmi kesilmesi olarak tanımlanır. İki öneri vardır. İlki soluk genliğinde en az 10 sn % 30'dan fazla düşme ve oksijen saturasyonunda % 4'lük düşme.

İkincisi ise solunum genliğinde en az on saniye % 50'den fazla düşme ile birlikte oksijen satürasyonunda % 3 azalma ya da arousal gelişimidir.

Oksijen desaturasyonu: Arteriyel oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesidir.

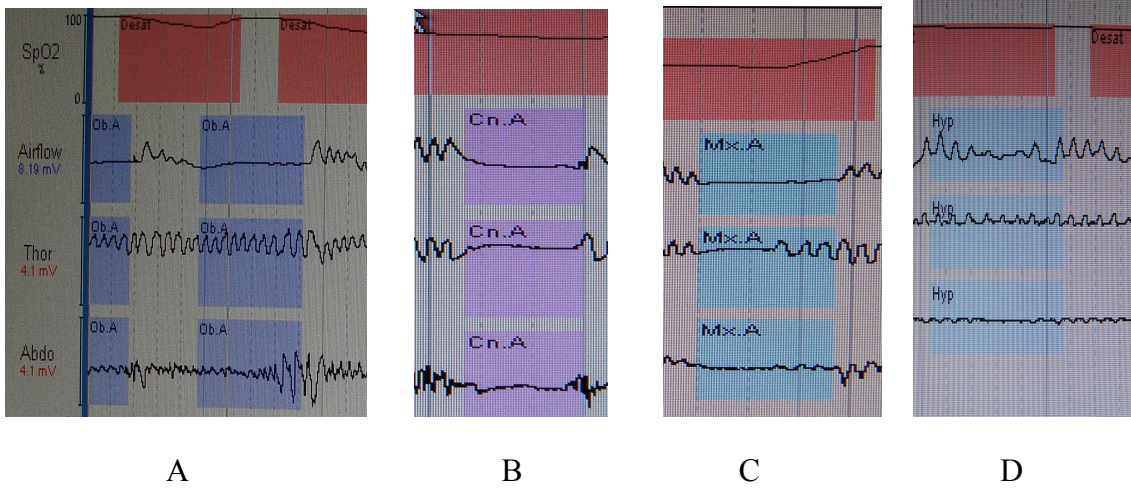
Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Apne indeksi: Uyku boyunca her bir saatte geçirilen apnelerin ortalamasıdır.

Hipopne indeksi: Uyku boyunca her bir saatte geçirilen hipopnelerin ortalamasıdır.

Apne-Hipopne indeksi: Uyku boyunca oluşan apnelerin ve hipopnelerin saatlik ortalamasıdır.

(14, 108).



Şekil 3: A-Obstrüktif apne, B-Santral Apne, C-Mikst Apne, D- Hipopne

Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen apne-hipopne indeksi (AHİ)'ne göre OSAS'ın polisomnografik sınıflaması şu şekilde yapılır: 1) Basit horlama ($AHİ < 5$), 2) Hafif OSAS ($5 \leq AHİ \leq 15$), 3) Orta OSAS ($15 < AHİ \leq 30$) ve 4) Ağır OSAS ($AHİ > 30$). Bu indeksin 5'den büyük olması halinde uyku apne sendromundan söz edilirse de, klinik önemi olan değer 15 ve üstüdür (14).

2.5.2. Semptomlar

OSAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir. Kalp ve solunum sistemi bulguları (uykuda boğulma hissi, atipik göğüs ağrısı, nokturnal aritmiler, hipertansiyon gibi), nöropsikiyatrik semptomlar (uyanınca baş ağrısı, yetersiz ve bölünmüş uyku, insomnia, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, karakter ve kişilik değişiklikleri, depresyon, anksiyete, psikoz gibi) ve ağız kuruluğu, gece terlemesi, libido azalması, empotans gibi klinik belirtiler de görülebilir (109).

2.5.2.1. Gece semptomları

2.5.2.1.1. Horlama

OSAS'lı hastaların değişmez bir semptomu olan horlama, uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir(110). Horlama, genel toplumda erkeklerde yaklaşık %25, kadınlarda %15 dolayındadır ve OSAS'lı hastaların ise yaklaşık %95'inde görülür. Yaş ile horlama sıklığı artmaktadır, 41-65 yaş arasında erkeklerin %60'ında, kadınların %40'ında horlama saptanmıştır (111). İdeal ağırlığının %15 üzerinde olanların yarısında horlama görülmektedir (112). Hastaların doktora başvurusunda önemli bir semptom olmakla birlikte toplumda sık görülmesi nedeniyle OSAS için iyi bir prediktör değildir (113). Ayrıca, OSAS hastaların %6'sında horlama olmadığı bildirilmiştir(111). Horlama artmış AHI'nin bir göstergesi olmakla birlikte gündüz aşırı uykululuk hali için de bağımsız bir risk faktörüdür (113)

2.5.2.1.2 Tanıklı Apne

OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler(114). Tanıklı apne OSAS tanısı için iyi bir prediktör olmakla birlikte bu konuda hasta yakınlarından bilgi edinmek zor olabilir (115).

2.5.2.1.3 Uykuda boğulma, güçlükle nefes alma hissi

Anlaşılması güç olan bu semptom hastanın eşi veya yakınları tarafından apne sonrası hastanın boğuluyormuş gibi olması olarak tanımlanabilir. Ancak bu semptom kalp yetmezliğinde görülen paroksizmal nokturnal dispne, şiddetli bronkospazm ile giden astım atağı veya KOAH, noktürnal panik atak gibi bazı hastalıklarda görülen semptomlar ile karışabilir. Bu nedenle iyi bir sorgulama yapılması gerekmektedir(114).

2.5.2.1.4. Diğer gece semptomları

Çalışmalarda pekçok farklı gece semptomları (kalitesiz uyku, göğüsde yanma hissi, noktüri, enüresis, gece terlemesi, başağrısı) bildirilmiştir (116). Tekrarlayan arousallar sonucu hastalar uykusuzluktan yakınabilir (111).

2.5.2.2. Gündüz semptomları

2.5.2.2.1. Gündüz uykululuk hali

Gündüz uykululuk hali, horlama gibi OSAS'da sık görülen semptomlardan biridir. Gece boyu tekrarlayan apneler sonucu uyku bölünmesi nedeni ile olur. OSAS dışında pek çok hastalıkta semptom olarak karşımıza çıkan gündüz uykululuk hali bu nedenle düşük spesifiteye sahiptir. Ancak ağır dereceli OSAS'lı hastalarda klinikte önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uykululuk halinin ağırlığı; apne periyodlarının sıklığı, apnelerin süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir(114).

Semptom olarak uykululuk hali yorgunluk veya letarji ile karıştırılabilir. Bu nedenle uyku hastalıkları ile ilgilenen hekimler Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) (Epworth sleepiness scale- ESS) olarak tanımlanan ve 8 sorudan oluşan standart bir ankete başvururlar. Gündüz uykululuk halini değerlendirmek için kullanılan ESS yetişkinler için basit ve güvenilir bir testtir. Skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor elde edilir (117). ESS'de 10'nun üzerinde skor gündüz uykululuk halini tanımlamak için kullanılır(118).

Ancak bazı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile uykululuk derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (119,120).

Epworth Uykululuk Skalası:

‘ İç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu ? ’ sorularına hastaların; 0= ‘Asla yok.’
1= ‘Hafif derecede var.’ 2= ‘Orta derecede var.’ 3= ‘İleri derecede var.’ seçeneklerden biriyle
yanıt vermesi istenir.

1- Otururken, okurken	0 1 2 3
2- TV seyrederken	0 1 2 3
3- Tiyatro, toplantı salonları gibi yerlerde inaktif otururken	0 1 2 3
4- Araç içinde mola vermeden 1 saatlik yolculuk yaparken	0 1 2 3
5- Öğleden sonra dinlenirken	0 1 2 3
6- Birisiyle konuşurken	0 1 2 3
7- Alkolsüz bir öğle yemeği sonrası otururken	0 1 2 3
8- Araç kullanırken trafikteki birkaç dakikalık duraklamalarda	0 1 2 3

Pek çok ankete göre ESS, daha kısa ve daha az vakit alması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Objektif testler daha net sonuç vermesine rağmen uzun süre alması ve pahalı olması dezavantajlarıdır. Bunlar arasında “Multiple Sleep Latency Test “ MSLT (121), “The Maintenance of Wakefulness Test “ MWT (122) ve ‘ Oxford SLEep Resistance test’ (OSLER test) (123) sayılabilir.

Gündüz uykululuğun objektif değerlendirilmesindeki altın standart “multiple sleep latansi testi” (MSLT)’dir. Bu testte kişinin gün içinde uyanıklıktan kaç dakikada uykuya geçtiği hesaplanır. İki saat aralıklarla yapılan toplam 5 tane, 20 dakikalık test periyodlarından (nap) oluşur. Bu yirmi dakikalık süre içinde EEG dalgalarına göre kişinin uykuya daldığı süre (uyku latansı) hesaplanır. Tüm testlerin ortalaması alınarak hesaplanan uyku latansı süresi 8

dakikanın altında bulunursa patolojik aşırı uykululuk kabul edilir. MSLT testi öncesindeki gece kişiye mutlaka polisomnografi yapılır ve gündüz uykululuk yapacak nedenler için ayırıcı tanıda kullanılır(112).

MSLT ve MWT arasındaki uyumu karşılaştıran bir çalışmada iki testin sonuçları korele saptanmış ($r=0.41$), MWT'in MSLT'ye destekleyici bir test olarak kullanılabileceği bildirilmiştir(122).

2.5.2.2.2. Diğer gündüz uyku semptomları

OSAS da görülen diğer gündüz semptomları arasında halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, sabah baş ağrısı, karakter ve kişilik değişiklikleri, çevreye uyum güçlüğü ve depresyon sayılabilir (115,124).

2.5.3.Fizik Muayene:

Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Fizik muayene kilo, boy ve boyun bölgesinin genişliğini de içerecek biçimde tüm vital bulguların kontrolü ile başlar. Hastanın son 5 yıl içindeki kilo değişikliğinin sorgulanması, semptomların ortaya çıkmasının kilo artışı ile paralel olması önemlidir(108).

Boyun çevresi OSAS için önemli bir kriterdir, 37cm altı değerler düşük riskle, 48cm üzeri ise artmış OSAS riski ile ilişkilidir(111)

Erişkin erkek hastaların krikotiroid membran seviyesinde ölçülen boyunun çevresinin 43 cm'den (17 inç) fazla olması obstrüktif uyku apnesinin önemli göstergesidir. Bayanlar için boyun çevresinin 38 cm'den(15 inç) daha fazla olması anlamlıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanabilir. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)}/\text{boyun(m)}^2$ karesi. Erkeklerde $VKİ >27.8$, bayanlarda ise 27.3'ten büyük olması obstrüktif uyku apnesini predispoze etmesi açısından önemlidir. Ancak uyku apnesi zayıf kişilerde de görülebilir (108,112).

Üst solunum yolunu daraltacak anatomik faktörler de (retrognati, mikrognati, hipertrofik tonsiller, makroglossi, hyoid kemiğinin aşağı yerleşimli olması) fizik muayene esnasında kontrol edilmelidir (111). Tonsiller hiperplazi, Mallampati skoru, lateral peritonsiller daralma gibi fizik muayene bulguları VKİ ve boyun çevresinden bağımsız olarak OSAS için risk faktörüdür (59).

2.5.4.Tanı:

Tanı genellikle klinik özellikler ve polisomnografi ile konur. Bu yaklaşımın sınırlayıcı yanı ise polisomnografi pahalıdır, zaman alıcıdır ve yoğun emek gerektirir. Tanı konmamış hasta sayısı çoktur ve değerlendirme için başvuran hasta sayısı giderek artmaktadır (115). OSA tanısı için birçok yöntem olabilir, klinik şüphe uyandıran kriterler (horlama, tanıklı apne, obezite, boyun çevresinin erkeklerde ≥ 43 cm, kadınlarda ≥ 40 cm olması, gündüz uykululuk hali, hipertansiyon) varlığında bu hastalıktan şüphe etmek gerekir. Bu kriterlerden horlama, tanıklı apne ve boyun çevresi en güçlü belirteçlerdir(2). İlerlemiş vakalarda tanı göreceli olarak kolay olabilir, ancak klasik bulguları olmayanlarda tanı zor olabilir ve uyku çalışması gerekebilir(69).

Klinikte tanı için başlıca yol polisomnografidir. Horlama ve gündüz uykululuk hali OSAS için kullanışlı belirteçlerdir. Yapılan bir çalışmada hastalara sorulan sorulardan en yüksek prediktif değere sahip soru ‘ gün içinde özellikle işiniz yoksa uykuya dalar mısınız?’ ($r^2:0.13$) olarak saptanmıştır. Artmış boyun çevresinin ise diğer klinik bulgulardan (VKİ, anket soruları) daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (69).

OSAS’dan bir kez şüphe edilmesi tanı için ileri tetkiklerin yapılması için yeterlidir. En sık kullanılan ve muhtemelen maliyet-etkinlik açısından en düşük olan tetkik uyku laboratuvarında yapılan split-night çalışmasıdır. İlk 2-4 saatteki kayıta saatlik apne ve hipopne sayısı hesaplanır. Eğer saatlik apne-hipopne sayısı 20’nin üzerinde ise nazal CPAP uygulanır.

Solunum bozukluklarını, horlamayı, hava akımı kısıtlamasını ortadan kaldıracak basınç titre edilir. Böylece hem OSAS'ın tanısı konmuş hemde uygun CPAP basıncı saptanmış olur(2).

American Academy of Sleep Medicine (AASM) split night tanı ve tedavi değerlendirmesi için bazı kriterler belirlemiştir:

- İki saatlik polisomnografi kaydında $AHI > 40$ ise
- İki saatlik polisomnografi kaydında AHI 20-40 arasında ancak eşlik eden kalp hastalığı gündüz aşırı uyku hali olması gibi sürekli pozitif basınç tedavi endikasyonu varsa
- Gecenin kalan kısmında optimum basıncın bulunması için yapılacak CPAP titrasyonu 3 saatten uzun sürüyor ve yeterli REM-nonREM uyku dönemi içeriyorsa kabul edilir (112).

2.5.4.1.Tanı Yöntemleri

2.5.4.1.1. Görüntüleme Yöntemleri

Solunum yolu radyolojik incelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında; sefalometri, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sayılabilir. Üst solunum yollarının görüntülenmesi altta yatan patogeneze, biomekanik etkiler ve OSAS'lı hastalarda etkili tedavi seçimi hakkında bilgi verir(125).

Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standart lateral grafisi üzerinde tanımlı bazı noktalar arasındaki mesafelerin ölçülmesiyle yapılan bir incelemedir. Üst ve alt çene anomalilerinin açığa çıkarılmasında ve bu duruma yönelik tedavinin planlanmasında yararlıdır(126).

Floroskopi, uyanırken ve uykuda ÜSY'nin dinamik incelenmesini sağlayan görüntüleme yöntemidir. Lateral floroskopi ve polisomnografinin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi ismi verilir. Radyasyon maruziyetinin de olması rutin kullanımını sınırlamaktadır(54).

Akustik refleksiyon; ÜSY'ye gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, bu nedenle aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir. Önemli bir diğer avantajı, ÜSY'nin dinamik görüntülenmesine imkan sağlamasıdır (54).

Bilgisayarlı tomografi, rutinde kullanılmamakla birlikte solunum yolunun özellikle retropalatal ve retroglossal bölgelerinin değerlendirilmesinde; nazofarinksten larinkse kadar tüm anatomik bölgelerin boyutu, yumuşak doku ve kemiksel oluşumlarının kesitsel alanlarının saptanmasında yardımcıdır (127).

Manyetik rezonans inceleme; üst solunum yolunun ve adipoz dokunun supin pozisyonda; aksiyal, sagittal, koronal olarak kesitsel alan ve hacimlerini en iyi şekilde gösterir (125).

2.5.4.1.2. Endoskopi

Burundan glottise kadar üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. Özellikle cerrahi işlemin planlanmasında oldukça yararlıdır (125). İşlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (54).

2.5.4.1.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OSAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasada, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle önerilmektedir. Rutin kan tetkikleri, diğer akciğer patolojilerini dışlamak amacı ile akciğer grafisi, arterial kan basıncı ölçümü ve solunum fonksiyon testleri; alveolar ventilasyonu değerlendirmek için arterial kan gazları; kardiyak patolojiler açısından elektrokardiyografi, EKO gibi birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir. Gündüz uykululuk halinin değerlendirilmesi için objektif testlerden Multipl uyku

latansı testi (MSLT) ve uyanıklığın korunması testi (MWT) kullanılabilir. Klinik şüphe varsa OSAS'a neden olabilecek hastalıkları ve komplikasyonları belirlemede tiroid, hipotalamus ve hipofiz hormon testleri de istenebilir (54).

2.5.4.1.4. Polisomnografi

OSAS'da kesin tanı yöntemi polisomnografi (PSG) olup bu yöntemle uyku dönemleri, solunum ve gaz değişimindeki anormallikler saptanabilir. Vücut pozisyonu, kalp ritmi, kas tonusu ve kontraksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir (128). Özel ortam, özel bir teknik donanım ve eğitimli bir ekip gerektiren PSG, oldukça zahmetli bir tanı yöntemi olması, uyku labratuarlarının yeterli sayıda olmaması gibi nedenlerden dolayı ancak seçili hasta grubuna uygulanabilmektedir(129).

Polisomnografik incelemeler; elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG-submental), elektromiyografi (EMG-tibialis), elektrookulografi (EOG), elektrokardiyografi (EKG), oral/nazal hava akımı, torakoabdominal solunum hareketleri, kan oksijen saturasyonu ve vücut pozisyonu olmak üzere minimum 12 kanallı kayıt sisteminden oluşmalıdır(128,130).

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku, derin uyku, REM uykusunun ayırımını ve patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Oro-nasal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torakoabdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen saturasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desaturasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar (114).

Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, myokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG-tibialis ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır(114).

Klasik PSG uygulamasında oluşan sinyaller kağıt üzerine dökülür ve mürekkep ile devamlı olarak kaydedilir. Ancak bu şekilde zaman kaybı, kağıt maliyeti ve teknik problemler

nedeni ile bilgisayar destekli PSG ler geliştirilmiştir. Veriler bilgisayar ortamında kayıt edilerek maliyet ve depolama sorunları önlenmiştir. PSG'nin tüm gece uygulanması önerilir (131).

PSG kayıtları hekim tarafından belli kriterler ile skorlanır. 2007 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM), Dr. Iber Conrad başkanlığında oluşturulan çalışma grubu tarafından yüksek kanıt düzeyi olan 7 derleme etrafında şekillenmiş, 1968 ile Eylül 2004 yılları arasında yayınlanmış yaklaşık 1500 makale incelenerek uyku ve ilişkili olayların skorlanması konusunda yeni kurallar belirlenmiş ve uzlaşma raporu hazırlanmıştır(132).

Bu rapora göre;

a. Uyku evreleri uyanıklık (W), evre I (N1), evre II (N2), evre III (N3) ve REM (R) den oluşmaktadır

b. Epoklara göre skorlama yapılır.

- Uyku evrelerinin skorlanması için 30 sn epoklara ihtiyaç vardır.

- Her epok bir evre ile isimlendirilir

- İki evre aynı epokta yer alıyorsa, epokun yarısından fazlası hangi evre ise o evre olarak adlandırılır.

Uyku evreleri;

Evre W (Uyanıklık)

EEG de epokun % 50 den fazlasında 8-13 hz frekansında alfa ritmi, EOG de 0.5-2 Hz frekansında hızlı göz hareketleri gözlenir. EMG aktivitesi değişken olup amplitüdü yüksektir.

Evre N1

EEG de 4-7 Hz lik düşük amplitüdü, karışık frekanslı aktivite, EOG de en az 0.5 sn üstünde defleksiyonla başlayan yavaş göz hareketleri (SEM), EMG de W evresinden daha düşük amplitüdü aktivite saptanır.

Evre N2

İyi ayırt edilen negatif keskin ve onu takip eden pozitif komponenti olan ve toplam süresi 0.5 sn den uzun, aurosalin eşlik etmediği K kompleksi olarak tanımlanan ve/veya 12-14 Hz, 0.5 sn den uzun, peşpeşe küçük dalgalardan oluşan uyku içiği olarak tanımlanan durumlardan en az birininin varlığı evre N2 olarak adlandırılır. EOG de genellikle göz hareketi izlenmez, bazen SEM görülebilir. EMG amplitüdü değişken olmakla birlikte W den düşük hatta R dönemindeki kadar olabilir.

Evre N3

EEG de frekansı 0.5-2 Hz, amplitüdü >75 mikrovolt olan ve epoğun %20 sinden fazlasını oluşturuyorsa evre N3 olarak skorlanır. EOG de göz hareketleri tipik değildir ve EMG değişkendir.

R Evresi

EEG de düşük düşük amplitüdü, karışık frekansın varlığı, EMG de düşük çene tonüsü ve EOG de 0.5 sn defleksiyonla başlayan konjuge, düzensiz, keskin pikli göz hareketlerinin (REM= Rapidly eye movement) olması Evre R olarak skorlanır (132).

Uyku evreleri skorlandıktan sonra solunumsal skorlama yapılır. Oranazal termistör kullanılıyorsa bazal amplitüdün %90 veya daha üzerinde ani düşüşün olması, yaklaşık 10 sn sürmesi ve bu olayın tüm süresinin %90'ından fazlasının ilk kritere uyması olarak tanımlanan apne; solunum eforuna göre, obstruktif, santral, mikst apne olarak skorlanırken nazal kanül sinyalinde en az 10 sn süre ile bazal değerde %30 düşme ve beraberinde %4 desaturasyonun izlenmesi olarak tanımlanan hipopneler skorlanır(133).

REM döneminde solunum düzensizleşir, üst solunum yolu kaslarının tonusu azalır, bu nedenlerle REM döneminde arousallar yüksektir. Hastalar REM döneminde ağır ve uzun apne açısından risk altındadır (60).

Polisomnografi tetkiki yapılıp, skorlaması tamamlandıktan sonra hastanın tanısının konması ve tedavi planı yapılması gerekmektedir(133).

2.5.4.2. Tanı Kriterleri (133).;

A- Hastada artmış gündüz uykululuğu ya da uykusuzluk yakınması bulunması.

B- Uyku sırasında sık solunum durmasının gözlenmesi.

C- Yüksek sesle horlama, sabah baş ağrısı, ağız kuruluğu ve çocuklarda uyku sırasında göğüste retraksiyon gözlenmesi.

D- Polisomnografik incelemede:

1- Saatte beşten fazla obstruktif apne,

2- Apne ile ilgili aurosallar,

3- Bradi-taşikardi,

4- Apne epizodu ile ilgili arteriel oksijen desatürasyonu tespit edilmesi,

5- MSLT çalışmasında uyku başlangıcının on dakikanın altında bulunması.

E- Bulgular tonsiller hipertrofi ya da başka tıbbi bir hastalıkla ilişkili olabilir.

F- Narkolepsi, periyodik bacak hareketleri gibi uyku bozukluklarıyla birlikte olabilir.

2.6.Tedavi

OSAS'da patogeneizde sorumlu mekanizmalara yönelik pek çok tedavi seçeneği gelişmiştir.

Tedaviyi planlarken 5 temel yaklaşım vardır. Bunlar;

I. Genel Önlemler

II. CPAP- BİPAP tedavisi

III. Medikal Tedavi

IV. Ağız içi araçlar

V. Cerrahi yöntemler

2.6.1. Genel önlemler

Ağırlığı ne olursa olsun OSAS tedavisinde ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır. Risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan obezite ve apneyi arttıran faktörlerin kontrolü öncelik taşımaktadır(133).

a-Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi:

-Kilo verme: Yapılan araştırmalarda en az %10 oranında zayıflamak, birçok semptomun düzelmesine neden olmuştur. Ancak diyet ile kilo vermek zordur bu nedenle hafif OSAS hastaları dışında tek başına tedavi yaklaşımı olmamalıdır(134).

-Yatış Pozisyonu: Uyku sırasında özellikle sırt üstü pozisyonu apnelerin süre ve sıklığını etkilemektedir. Bu nedenle hastalara lateral pozisyonda yatması önerilmelidir(134).

-Alkol ve Sedatif-Hipnotikler ve sigaradan sakınma: Tedavide diğer önemli bir önlem apneleri artırdığı bilinen alkol ve sedatif ilaç kullanımının engellenmesidir. Ayrıca hava yolu enflamasyonunu artırarak OSAS için risk oluşturduğu kabul edilen sigaranın da bırakılması önemlidir (134,2).

b.Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

OSAS'ın pek çok hastalıklı ilişkisi vardır. Ancak bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OSAS'ı ortadan kaldırmaktadır (134).

c.Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma.

Her ne kadar bir tedavi şekli olmasa da, belki de ondan daha önemli bir konu, OSAS'lı hastaların trafik ve iş kazaları konusunda uyarılmasıdır. OSAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Şayet hastanın ciddi bir problemi varsa veya ticari şoförler, pilotlar vb. yüksek riske sahip bir işte çalışıyorsa,

tanı konulup tedavi uygulanıncaya kadar bu hastalar göreve çıkmamaları konusunda uyarılmadır. Aynı şekilde bu hastaların yol açtığı iş kazalarının da önlenmesi amacıyla OSAS'lıların, yakıcı, ezici, kesici cihazların kullanıldığı dikkat gerektiren işlerde (torna, hızar, pres, fırın, döküm vb.) çalışmamaları gerektiği vurgulanmalıdır (134).

2.6.2. Continuous Positive Airway Pressure ve Bilevel Positive Airway Pressure Tedavisi

Belirlenmiş basınç ile üst solunum yollarına hava veren yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum, basıncı ayarlamaya yarayan valvler ve özel burun maskesinden oluşan, bir tür kompresördür (134). OSAS için asıl tedavi yöntemi olan CPAP faringiyal hava yolunun pnömotik olarak açıklığını sağlar (2). CPAP tedavisinin akciğer hacimlerini artırdığı, bunun ise trakeanın kaudal gerginliğini artırdığı; böylece üst hava yollarının sertliğini artırarak etkili olduğu da öne sürülmüştür (82).

AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) hazırladığı rapora göre CPAP tedavisi aşağıdaki durumlarda uygulanır.

1. Orta ve ağır dereceli ($AHI > 15$) OSAS'lılarda,
2. Hafif dereceli ($AHI = 5-15$) OSAS'lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında (134).

CPAP tedavisinde sık karşılaşılan sorunlar nazal iritasyon, rinore, klostrofobi ve uyumsuzluktur(135).

CPAP tedavisi yaşam kalitesini arttır ve eğer varsa hipertansiyonda iyileşme sağlar (136). Bir araştırmada konservatif tedavi (kilo verme) ile kilo verme ve CPAP tedavisi karşılaştırılmış. Ek olarak CPAP kullanan grubta tedavi 6.52 kat daha başarılı bulunmuştur(137).

CPAP tedavisinin kalitesiz uyku, göğüste yanma hissi, noktüri, enüresis, gece terlemesi, başağrısı ve gündüz uykululuk halini düzelttiği gösterilmiştir(116).

Başka bir çalışmada ise CPAP tedavisinin gündüz uykululuk hali olmayanlarda yaşam kalitesini artırma, kan basıncı iyileştirme gibi kriterler ele alındığında etkisiz olduğu(138), insülin direncini tedavi etmede başarısız olduğu belirtilmiştir (74).

Auto-CPAP (APAP) cihazları hava yolunu açık tutacak minimum basıncı saptar ve hastanın ihtiyacı kadar basınç uygular. Ancak yapılan metaanaliz çalışmalarında bu cihazların sabit basınçlı CPAP'lara oranla tedavide daha etkili olduğu veya hasta uyumunun daha iyi olduğu gösterilememiştir. Ayrıca Auto-CPAP cihazları pahalıdır. Bu nedenle sadece seçili hasta grubunda (ev titrasyonu, ağız kaçağını saptama..) kullanılmalıdır (136).

BİPAP ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Bu tedavi şekli CPAP tedavisini tolere edemeyen veya OSAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOAİ, restriktif akciğer hastalıkları, obezite-hipoventilasyon sendromu vs.) uygulanmalıdır (134).

2.6.3. Medikal Tedavi

Uyku evreleri ile apne - hipopnelerin oluşumu arasındaki ilişki araştırıldığında, REM evresinde bariz olarak hastalığın daha ağır seyrettiği belirlenmiştir. Bunun üzerine REM uykusunu azaltıcı farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmış ancak standart bir ajan bulunamamıştır. OSAS'ın medikal tedavisi amacı ile sıklıkla denenilen ajanlar; protriptylin, paroksetin, fluoksetin, klonidin gibi uyku paternini düzenleyiciler; progesteron, teofilin gibi solunum uyarıcıları; alveoler ventilasyon arttıran asetazolamid ve gündüz aşırı uykuyu ortadan kaldıran modafinildir(108,134).

2.6.4. Ağız içi araçlar

Ağız içi araçlar gece yatarken dişlere takılarak dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip üst solunum yolu pasajının açık kalmasını sağlar (2). Genel önlemlere rağmen şikayetleri devam eden basit horlama veya hafif OSAS'ı olan olgularla; CPAP tedavisini kullanamayan

veya reddeden orta-ağır OSAS'lı olgularda; tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir (139).

2.6.5. Cerrahi

Üst solunum yolu cerrahisi diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu vakalar için ikinci bir yaklaşımdır. Ancak bazı hastalar ilk yaklaşım olarak cerrahiye tercih edebilirler (2). Obstrüktif uyku apne tedavisinde cerrahinin yeri sınırlıdır. OSAS'da ilk cerrahi yaklaşım üst solunum yolundaki darlığı bypass etmek amacı ile uygulanmış trakeostomidir. Ancak son zamanlarda yerini düzeltme operasyonlarına bırakmıştır (135). OSAS'lı olgularda uygulanan cerrahi tekniklerden bazıları septoplasti, konka cerrahisi, nazal valv cerrahisi gibi burun ameliyatları; tonsillektomi, dil ve dil kökü operasyonları, uvulektomi, uvulopalatofaringoplasti, uvulapalatoplasti gibi orafarenks ameliyatları; hiyoid ameliyatları; maksillo mandibular ilerletme ameliyatları ve trakeostomidir (140).

Uvulopalatofaringoplasti 25 yıldır yapılmakta ve hastaların %42 sinde başarı (RDI<20) sağladığı belirtilmiştir. Maxillomandibular ilerletme ameliyatlarında %90 başarı bildirilmişse de her yerde yapılması mümkün değildir (2).

Son zamanlarda somnoplasti denilen radyofrekans dalgalarıyla çalışan bir yöntem geliştirilmiştir. Doku içine, özellikle yumuşak damağa radyofrekans dalgaları verilir. İyileşme sırasında oluşan nedbe dokusundan yararlanır. Hastanın damağına 3 değişik noktadan 700 joules enerji verilir. Her bir uygulama 2 dakika sürer. Böylece yumuşak damak yukarı çekilerek solunum yolu rahatlatılır. Bugün için, sadece basit horlamada ve hafif apne hastalarında kullanılmaktadır (107).

Yapılan bir çalışmada üst solunum yollarında uygulanan cerrahi tedavilerin (tek başına uvulopalatofaringoplasti veya ek olarak septoplasti ve turbinoplasti) CPAP tedavisinde

tolerabiliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada basınç ayarlarında anlamlı bir gelişme saptanmamıştır(141).

2.7. Komplikasyonlar

OSAS'ın sonuçları major olarak iki ana başlıkta toplanabilir. Uyku kalitesinin bozulmasından kaynaklanan nörokognitif disfonksiyonlar (uykululuk hali, yaşam kalitesinde azalma) ve intermittan hipoxiden kaynaklanan kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, inme, myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği) (2). Ek olarak OSAS ile ilişkili ciddi halk sağlığı sorunları ve ekonomik kayıplar olabilir (araç ve meslek kazasının artması gibi)(142).

OSAS'da Görülen Komplikasyonlar özetle(143):

Kardiyovasküler: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, ani ölüm

Nörolojik: Serebrovasküler hastalık, gündüz aşırı uykuluk, sabah baş ağrısı, nokturnal epilepsi

Endokrinoloji : Libido azalması, impotans

Gastrointestinal: Gastroözofageal reflü

Hematolojik: Sekonder polisitemi

Psikiyatrik: Anksiyete, depresyon

Pulmoner: Bronşial hiperreaktivite, overlap sendromu

Nefroloji: Noktüri, proteinüri

Sosyoekonomik: Trafik ve iş kazaları, yaşam kalitesinin azalması, iş kaybı

2.7.1. Hipertansiyon

OSAS'ın hipertansiyona katkısı hem geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda hem de hayvan modellerinde birçok kez gösterilmiştir(2). 4364 erkek ve 12219 kadının katıldığı geniş çaplı epidemiyolojik bir çalışmada; uykuda solunum bozukluklarının ve horlamanın hem

erkeklerde hem kadınlarda hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir(144).

Uykuda oluşan apnea ve hipopne episodları akut, geçici kan basıncı değişikliklerine sebep olur. Kan basıncındaki bu değişimin intratorasik basınç değişikliklerinden ve uyku yapısındaki bozulmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (145). Bir çalışmada apne ve hipopneler ortaya çıkınca anlık olarak, sistolik arteryel basınçta 23 ± 10 mm Hg, diyastolik basınçta ise 13 ± 6 mm yükselmeler gözlenmiş (146).

Gece boyu hipoksi, arousallar ve intratorasik basınçtaki dalgalanmalar, sempatik tonusda artma, baroreseptörlerde değişim, kardiyovasküler remodeling yaparak hipertansiyon patogenezinde rol oynar. Normalde gece tansiyon değerleri gündüze oranla %10-15 lik bir azalma gösterir. OSAS'lı hastalar uykuda iken solunum yollarında obstrüksiyon oluşmasa bile bunu başaramazlar (147). Bir çok epidemiyolojik çalışma OSAS ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Bu çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmış, pek çoğu geniş katılımcı ile yapılmış ve hepsinde obezite, yaş, cinsiyet gibi diğer faktörler detaylı şekilde incelenmiştir. Bu çalışmaların sonunda OSAS'nın hipertansiyonun sekonder bir sebebi olabileceği belirtilmiştir (148).

Hipertansiyon ile OSAS arasındaki ilişkinin saptanmasından sonra; OSAS tedavisi ile kan basıncının düşürülmesinin mümkün olup olmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Ancak çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (18). Barbé ve arkadaşları sahte CPAP tedavisi uygulanan grup (n:29) ile CPAP tedavisi uygulanan (n:25); OSAS tanılı grupları karşılaştırmıştır. 6 hafta sonunda 24 saatlik kan basıncı ölçümünü yapılarak CPAP tedavisinin kan basıncı üzerine etkisinin olmadığını saptamışlardır (138). Faccenda ve arkadaşları; plasebo kontrollü çalışmada CPAP tedavisinin gün içindeki zamana (uyku-uyanklık gibi) ve hastaya göre (özellikle desaturasyon indeksi düşük olanlarda) kan basıncı

düşürdüğünü göstermiştir (149). Bu iki çalışmadan anlaşılacağı üzere CPAP tedavisinin OSAS'lı hastalarda kan basıncını ne dereceye kadar düşüreceği kesin değildir (18).

Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada OSAS'ın (intermittan hipoksi) pulmoner vasküler emodeling, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi yaptığı saptanmıştır. Bunun insanlar üzerinde olup olmadığına dair yapılan çalışmalar kardiyopulmoner hastalığı olmayan ve pulmoner hipertansiyon saptanan hastaların %20-40'ında altta yatan hastalığın OSAS olduğu ve pulmoner hipertansiyonun CPAP tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir (150). Bazı yazarlar ise OSAS'ın pulmoner hipertansiyona katkısının olmasına rağmen tek başına sağ ventrikül yetmezliğinin sebebi olamayacağını belirtmiştir (147).

OSAS'ın hipertansiyon tedavisine de etkisi vardır. Yapılan bir çalışmada antihipertansif tedaviye rağmen kan basınçları yüksek seyreden hastalarda AHİ antihipertansif tedaviden fayda görenlere göre yüksek saptanmış (AHİ: 44 ± 29 karşı 33 ± 25 olay/saat, $p < 0.005$) (151).

2.7.2. Kardiovasküler Morbidite ve Mortalite

Eğer OSAS hipertansiyona sebep oluyorsa, kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olur. Ancak önemli olan soru OSAS'ın hangi kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu ve bunu hipertansiyon dışında hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiğidir (18). Kronik olarak yükselmiş kan basıncına ek olarak birçok mekanizma hipotez edilmiştir:

-Episodik hipoksiye bağlı vasküler hasar ve aterosklerozun hızlanması (152),

-Kronik sistemik hiperreaktivite: OSAS tanısı olan hastalarda sempatik aktivite ve dolaşımdaki norepinefrin miktarı kontrol grubuna göre artmış saptanmıştır (153). Diyet, yaş ve kilo bakımından uygun olan hastaları kapsayan bir çalışmada ise 24 saatlik idrar

nörepinefrin düzeyleri OSAS tanısı olan grupta yüksek saptanmıştır (58.2 ng karşın 40.2 ng $p < 0.002$)(154) .

Geceleri asfiksinin artırdığı sempatik aktivite ketalolamin salgısını artırıyor ve gün içinde hipertansiyona neden olduğu düşünülmüştür. OSAS'lı hastalarda ketokalamınlerin gün boyu nasıl seyrettiğini saptamaya yönelik bir çalışmada: OSAS'ı olan ve trakeostomi uygulanacak olan hastalarla obezitesi ve hipertansiyonu olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Gün içinde değişik saatlerde 3 kez idrar örneği alınarak epinefrin, norepinefrine, metanefrine, ve normetanefrine seviyeleri ölçülmüştür. Trakeostomiden önce OSAS'lı grupta norepinefrine ve normetanefrine seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca OSAS'lı hastalar kendi içlerinde trakeostomi öncesi ve trakeostomi sonrası olarak karşılaştırıldıklarında norepinefrine ve normetanefrine düzeyleri trakeostomiden önceki grupta yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlarla OSA'lı hastalarda artmış sempatik aktivitenin tüm gün sürdüğü belirtilmiştir (155).

Obez kişilerde de sempatik aktivitede artışının (muscle sympathetic nerve activity - MSNA) olduğu daha önceleri rapor edilmiştir. Obez insanlarda OSAS'ın sık görülmesi nedeni ile; OSAS'lı hastalarda MSNA artışından obezitenin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bu konuyu aydınlatmak için yapılan çalışmada OSAS saptanmayan normal kilolular ve obezler karşılaştırılmıştır. MSNA her iki grupta normal bulunmuştur ve obezitenin OSAS olmadan MSNA'yı artıramayacağı vurgulanmıştır (156).

-Artmış fibrinogen: Plazma firinojen seviyesinin artması vasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada iskemik inme geçiren 113 hasta PSG ile tetkik edilerek plazma fibrinogen seviyelerine bakılmıştır. Plazma fibrinojen seviyeleri ile AHİ ve apnelerin uzunluğu pozitif olarak korelasyon içinde saptanmıştır(157) .

-Artmış homosistein: Plazma homosistein seviyesinde yükseklik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve OSAS'da homosistein seviyesi artmıştır (158).

-Artmış pulmoner arter basıncı sonucunda sağ ventrikül hipertrofisi: 1001 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sağ ventrikül duvar kalınlığı OSAS'lı hastalarda artmış saptanmıştır (159).

-Sağ ventrikül yetmezliği: OSAS hipoksi nedeni ile pulmoner vazokonstrüksiyona sekonder pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir (160).

-Artmış plak rüptürü sonrası gelişen kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar(18)

OSAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi karşılaştıran şu ana kadar ki en kapsamlı çalışma 'Sleep Heart Health Study' dir. Bu çalışmada RDI'si 12-13 olanlarda koroner arter hastalığı için odds ratio 1.27 (p=0.004), konjesif kalp yetmezliği için 2.38(p=0.002) ve inme için 1.58 (p=0.03) olarak saptanmıştır (161).

OSAS ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada; koroner angiografi ile koroner arter hastalığı tanısı konanların %37'sinde AHİ değeri >10/saat olarak saptanmıştır (162). Kadınlar arasında yapılan benzer bir çalışmada AHİ \geq 5 olmasının koroner arter hastalığı için odds ratio oranı 4.1 saptanmıştır. Aynı çalışmada odds ratio oranları hipertansiyon için 3.4, sigara için ise 2.4 saptanmıştır (163). Başka bir çalışmada ise horlama ile myokard enfarktüsü arasında ilişki saptanmıştır (164).

2.7.3. Metabolik Bozukluklar

OSAS ile obezite ve kardiyovasküler problemler arasındaki ilişki bilinmesine rağmen OSAS sistemik bir hastalıktan çok solunum yollarının lokal bir hastalığı olarak tedavi edilmektedir. Aynı zamanda hastalığın karaktersitik özellikleri (obezite, santral obezite, kadın hormonlarının koruyucu rolü, IL6, TNF α gibi sitokinlerin artması, hipertansiyon, diyabet, insülin resistansı gibi sistemik etkiler) bir noktaya işaret eder: OSAS kronik, ilerleyici ve lokalden çok sistemik bir hastalıktır (165).

Son 15 yıldır hastalığın doğasını incelemek için kardiyovasküler, endokrin, metabolik parametreleri içeren birçok çalışma yapılmıştır. Hipertansiyon, insülin resistansı, santral obezite ve hipersitokinemi değişmez şekilde OSAS ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (74).

Bir çalışmada OSAS'lı hastalarda plazma insülin seviyesi ve kan şekeri düzeyi obez olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Daha sonra yapılan daha geniş çalışmalar da göstermiştir ki, OSAS ile insülin resistansı arasında obeziteden bağımsız bir ilişki bulunmaktadır (74). Obez OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile insülin resistansının düzeleceğine dair yapılan birçok çalışma başarısız olmuştur. Bu insülin resistansının obezite ile ortaya çıktığı, uyku apnesi ile bir miktar daha ilerlediğini düşündürmektedir(74).

Dolaşımdaki proinflatuar sitokinler TNF α , IL-6 veya bunların reseptörleri gündüz uykululuk hali, halsizlik, insülin resistansı ile ilişkilidir ve OSAS'lı hastalarda artmıştır. Sitokinlerle OSAS arasındaki bu ilişkinin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratabileceği bildirilmiştir (74).

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 OSAS'lı olan obez, 40 obez ve 40 normal kilolu olgularda metabolik parametreler incelemiştir. Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında fark bulunmaz iken, insülin resistansı (obez OSAS'lılarda 61.9, obez kontrol grubunda 47.8, normal kilolu kontrol grubunda19.1), leptin (obez OSAS'lılarda 10.65 microg/L, obez kontrol grubunda 8.52 microg/L, normal kilolu kontrol grubunda 2.83 microg/L) ve adiponektin (obez OSAS'lılarda 4959.3 ng/ml, obez kontrol grubunda 5706 ng/ml, normal kilolu kontrol grubunda 7412 ng/ml) açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. Multivariate analizlerde OSAS bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmazken, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (166).

2.7.4. Gündüz uykululuk hali

Gündüz uykululuk hali önemli bir halk sağlığı sorunudur ve toplumun %12-20 sini etkiler. Motorlu araç kazaları, iş kazaları, sosyal aktivitede azalma, yaşam kalitesinde azalma gibi sonuçları vardır (113).

OSAS tanısı olan olgularda, kontrol gruplarına göre (MSLT ve ESS ile değerlendirildiklerinde) gündüz uykululuğun; hastalığın ağırlığı ile birlikte arttığı saptanır. (113). Sleep Heart Health Study'de yer alan katılımcılarda AHİ'nin yükselmesi ile cinsiyet, VKİ, yaş, yetersiz uyku gibi faktörlerden bağımsız olarak ESS skorunda arttığı gözlenmiştir (167).

Sleep Heart Health Study'de hiç horlamayanlarda gündüz uykululuk hali %15 saptanırken haftada 6-7 gece horlayanlarda bu oran %39'a yükselmiştir. Horlama ile artmış gündüz uykululuk hali arasındaki ilişkiyi açıklayacak mekanizma açık değildir. Horlama esnasında üst solunum yolu resistansının artmasına bağlı arousal veya horlamanın gürültüsü horlayanlarda artmış gündüz uykululuk haline neden olarak göstermiştir. Ancak American Sleep Disorders Association kriterlerine göre belirlenen arousallar Sleep Heart Health Study'deki ilişkiyi açıklayamamıştır. Aslında horlama artmış RDI'nin bir göstergesidir. Gündüz uykululuk hali ile horlamanın bağımsız bir ilişkisinin olup olmadığı ya da artmış RDI'nin basit bir göstergesi mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (113).

Artmış gündüz uykululuk hali OSAS'ın kardinal bulgusudur. Oral placebo veya sahte CPAP cihazları ile yapılan kontrollü çalışmalarda; CPAP tedavisinden sonra gündüz uykululuk halinde gerileme saptanmıştır (138). CPAP tedavisinin gündüz uykululuk üzerine etkisi hafif OSAS tanısı (AHİ 5-15 arasında) olanlarda bile gösterilmiştir (168).

2.7.5. Kognitif Fonksiyonlar

OSAS gün içinde uykululuk halinde artma ve dikkat, idare, öğrenme, hafıza gibi kognitif fonksiyonlarda azalmaya sebep olur. Nörokognitif fonksiyonlardaki bu bozulmanın

uykudaki dalgalanmalardan mı yoksa intermittan hipoksinin sebep olduğu nöral hasardan mı olduğu şu an açık değildir. CPAP tedavisi ile gündüz uykululuk halinin gerilediği gösterilmişse de CPAP tedavisinin nörokognitif fonksiyonlara etkisi net değildir (2). OSAS'ın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran toplum tabanlı çalışmalar az sayıdadır ve bulgular klinik tabanlı çalışmalara göre daha zayıftır. Ancak bu şaşırtıcı değildir, çünkü OSAS'dan etkilenen kişilerin uyku laboratuvarlarına başvurularında hastalar ilişki açısından yönlendirilebilmektedirler. Wisconsin Sleep Cohort Study'de psikomotor fonksiyonlar (nörofizyolojik testlerden elde edilmiş) ile OSAS bulguları karşılaştırılmıştır. OSAS ağırlığı ile psikomotor etkinlik, dikkat, konsantrasyon ile karşılaştırılmış; anlamlı fakat zayıf bir ilişki saptanmıştır. Yaş ve eğitim durumü düzeltildikten sonra OSAS ile psikomotor etkinlik arasındaki ilişki yorgunluk, uykululuk hali ile açıklanamamıştır. OSAS ile hafıza arasında ilişki saptanamamıştır. Regresyon analizlerinde ise AHİ'de 15 puan artış psikomotor fonksiyonlar açısından yaklaşık 5 yıllık yaşlanma ile eş bulunmuştur (169).

2.7.6. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

OSAS'ın yaşam kalitesini azalttığı öne sürülmektedir. Sleep Heart Health Study'den elde edilen verilerin kullanıldığı çalışmada OSAS'nın ağırlığı ile yaşam kalitesi anketi olan kısa form 36'da azalma göstermiştir (170).

2.7.7. Motorlu Araç Kazası ve İş Kazaları

Yapılan bir çok çalışmada OSA sendromlu hastaların daha çok motorlu araç kazasına sebep olduğu ve simülasyon testlerinde daha kötü performans gösterdikleri belirtilmiştir (18). Araştırmalar, trafik kazalarının 1/3'ünün bu hastalar tarafından yapıldığını göstermiştir (107).

Young ve arkadaşları 5 yıl boyunca motorlu araç kazası kayıtlarını ve Wisconsin Sleep Cohort'da OSAS'lı hastaların kayıtlarını incelemişler. Erkeklerde AHİ \geq 5 veya horlaması varsa; 5 yıl içinde AHİ <5 olan ve horlaması olmayanlara göre daha fazla kaza geçirdiğini saptanmışlar. Ancak bu ilişki OSAS'ın ağırlığı ile değişmemiştir (odds ratio oranları:

horlama için 3.4, AHİ:5-15 için 4.2, AHİ > 15 için 3.4). Hem erkek hem de kadınlarda AHİ'nin 15 üzerinde olması ile (AHİ 5'in altında olan ve horlaması olmayan gruba göre) 5 yıl içinde multiple kaza riski (yaş ve araçla yapılan yıllık mil miktarı ayarlandıktan sonra) artmış saptanmıştır(odds ratio 7.3) (171).

OSAS'nın polisomnografi ile saptanarak iş kazası ile ilişkilendirildiği toplum tabanlı geniş bir çalışma yoktur. Lindberg ve arkadaşları OSAS'ın göstergesi olarak horlama ve uykululuk halini kabul ederek; OSAS ile iş kazası arasında ilişki saptamışlardır. İspanyada yapılan başka bir çalışma da ise OSAS tanısı olanların 2-3 kat fazla iş kazası (10 yıl içinde) geçirdiği saptanmıştır (18).

2.7.8. Gebelik Üzerine Etkisi

OSA'nın gebelik bulgularına etkisi karışıktır. Olgu sunumları gebelikteki OSAS'ın intrauterin gelişme geriliği ve preeklamsi ile ilişkisi olduğunu öne sürmüştür (18).

Gebelik bulguları ile OSAS arasında az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Loube ve arkadaşları horlaması olan ve olmayan ikinci, üçüncü trimesterdaki kadınların bebeklerinde yaptıkları çalışmada doğum ağırlığı, Apgar skoru, perinatal komplikasyon sıklığı açısından fark saptamamıştır. Çalışmadaki başka bir bulgu ise horlamanın gebe kadınlarda daha sık görülmektedir (172). Karşıt olarak Franklin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; haftada iki gecedan fazla horlayan ve horlaması olmayan gebe kadınlar karşılaştırmıştır. Yaş, kilo, sigara içme durumu ayarlandıktan sonra horlayanlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklamsi, intrauterin gelişme geriliği daha yüksek saptanmıştır. (odds oranları gebeliğe bağlı hipertansiyon için 2, preeklamsi için 2.2, intrauterin gelişme geriliği için 3.5) (173).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grupları

Bu çalışmada; çeşitli solunumsal yakınmaları nedeniyle Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1 Nisan 2007-1 Nisan 2010 tarihleri arasındaki süre içinde tetkik edilen ve OSAS ön tanısı ile (horlama, uykudan boğulma hissi ile uyanma, tanıklı apne, dinlendirmeyen uyku ve gündüz aşırı uykululuk hali gibi uykuda solunum bozukluğunu düşündüren en az bir yakınması nedeniyle) polisomnografi testi yapılan, ardışık 535 olgunun dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Nöromusküler hastalık, laringomalazi, kraniyofasiyal sendrom ve genetik hastalığı olan olgular, solunum fonksiyonları açısından orta veya ileri derecede ventilasyon bozukluğu yapmış kronik akciğer hastalığı olan olgular ile sistemik kortikosteroid tedavisi alan olgular, uyku yapısını değiştiren ilaç (Antihistaminik, antidepresan ve hipnotik ilaç) kullanan olgular, santral uyku apne sendromu saptanan olgular, Cheyne Stokes solunum paterni olan olgular ve <18 yaş olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik ve antropometrik özellikleri, polisomnografik ve uyku mimarisine ilişkin önemli verileri (olguların yaşı (yıl), cinsiyeti, boyu (cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²), bel çevresi ölçümü (cm), boyun çevresi ölçümü (cm) ve polisomnografi parametreleri) kaydedildi.

Uyku bozuklukları laboratuvarına polisomnografi testi için gelen tüm olgular, test öncesinde tartıldı, boy, bel ve boyun çevresi ölçümleri yapıldı. Boyun çevresi krikotiroid membran düzeyinden hasta oturur pozisyonda iken; karın çevresi ise umblikus düzeyinden, hasta ayakta dururken, ekspirium sonunda ölçüldü. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) puanı ≥ 10 olan hastalarda, gündüz aşırı uykululuk hali varlığı kabul edildi(59). Araştırmamızda; VKİ, bel çevresi ölçümü ve boyun çevresi ölçümü parametreleri ve bunların OSAS ile ilişkisi incelendi. Ayrıca; cinsiyete göre OSAS gelişimi açısından risk faktörü oluşturan VKİ, bel ve boyun çevresi kestirim değerleri hesaplandı.

3.2.Polisomnografi

Tüm olgulara gece boyu polisomnografi (Compumedics E Series Sleep System; Compumedics Limited 2004, Australia) yapıldı: Test sırasında; iki elektroensefalografi (EEG) kanalı (C3/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG), bir çene altı ve bilateral tibial elektromiyogramlar ve elektrokardiyografi (EKG) ile kayıtlar alındı; hava akımı (nazal-oral termistor ile), vücut pozisyonu, solunum eforu (torakal ve abdominal piezoelektrik kemerlerle) ve arteryel oksihemoglobin satürasyonu (parmak ucundan, pulse oksimetre cihazı ile) ölçüldü. Bütün veriler bilgisayarlı polisomnografi sisteminde (ProFusion PSG 2 Software) toplanmış ve manuel olarak skorlandı.

Uyku evreleri 30 saniyelik epoklarla Rechtschaffen ve Kales kriterlerine (174) göre değerlendirildi. Her epokta hastaların EEG arousalları ve oksihemoglobin desatürasyonları saptandı. Obstrüktif, miks ve santral apneler bilindik kriterlere göre belirlendi (174). Hipopneler, uyku sırasında 10 sn'den uzun süren, hava akımında $\geq 50\%$ azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda $\geq 3\%$ düşme ya da arousal ile sonuçlanan solunum olayları olarak tanımlandı(175). Apne-hipopne indeksi (AHI), uyku süresince izlenen apne ve hipopnelerin saatlik ortalamasıdır. $AHI \geq 5$ ise OSAS varlığı tanısı kondu, $15 \geq AHI \geq 5$ olanlar hafif OSAS, $30 \geq AHI > 15$ olanlar orta OSAS ve $AHI > 30$ olan hastalar ağır OSAS olarak belirlendi. Araştırmamıza aldığımız tüm olgular içinde; $AHI \geq 5$ olan ve (horlama, uykudan boğulma hissi ile uyanma, tanıklı apne, dinlendirmeyen uyku ve gündüz aşırı uykululuk hali gibi) uykuda solunum bozukluğunu düşündüren en az bir yakınması olan olgular, obstrüktif uyku apne sendromu (Obstructive Sleep Apnea Syndrome:OSAS) olarak tanımlandı (111). $AHI < 5$ olan olgular kontrol grubu olarak alındı. Aşırı kiloluluk ve obezite, World Health Organization (WHO) kriterlerine göre belirlendi: Zayıf: $VKI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, normal kilolu: $18.5 < VKI < 24.9 \text{ kg/m}^2$, aşırı kilolu: $25 < VKI < 29.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class I:

30<VKİ<34.9kg/m², obez-class II: 35<VKİ<39.9kg/m², obez-class III: VKİ≥40kg/m² olarak sınıflandırıldı (7).

Çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.3.İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 (National Council Social Studies: Sosyal Bilgiler Ulusal Konseyi) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra; ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. OSAS riskini belirlemede VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi kullanılarak logistik regresyon yöntemi kullanılmıştır. Kadın ve erkek hastalarda; OSAS için VKİ, Bel çevresi ve boyun çevresinde; kestirim değeri, duyarlılık, özgüllük, negatif kestirim değeri, pozitif kestirim değeri ve en çok olabirlik oranı (LR:Likelihood ratio) hesaplanmış, ROC (Receiver operating characteristics) eğrisi altında kalan alanlar için değerlendirme yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde ve %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

4-BULGULAR

Uyku laboratuvarımızda, 1 Nisan 2007-1 Nisan 2010 tarihleri arasında, OSAS ön tanısı ile polisomnografi testi yapılan, ardışık 535 olgu dosyası incelenmiştir. Dışlanma kriterleri göz önünde bulundurularak; 18 yaşından küçük 3 olgu, santral uyku apne sendromu olan 11 olgu, Cheyne-stokes solunum paterni olan 1 olgu, obezite-hipoventilasyon sendromu olan 1 olgu, nöromusküler hastalığı olan 5 olgu (1 multipl skleroz, 1 motor nöron hastalığı, 2 amiyotrofik lateral skleroz, 1 myastenya gravis) ile dosya kayıtlarında boyun ve bel çevresi

ölçümlerinden en az biri eksik olan 15 olgu çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm istatistiksel incelemeler kalan 499 olgu üzerinde yapılmıştır.

Polisomnografi yapılan olguların; 431'i (%86.37) OSAS ($AHI \geq 5$), 68'i (%13.63) kontrol grubu ($AHI < 5$) olarak belirlendi. OSAS tanısı alan hastaların 103'ünde (%23.9) hafif, 107'sinde (%24.8) orta ve 221'inde (%51.3) ağır OSAS saptandı. Olguların demografik, antropometrik özellikleri ile polisomnografi testi sonuçlarına ilişkin önemli veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olguların demografik, antropometrik özellikleri ile polisomnografi testi sonuçlarına ilişkin önemli veriler

Karakteristik Özellikler	Kontrol Grubu n:68	OSAS Grubu n:431	p
Yaş (yıl)	42.49±11,88	51.86±13.22	<0.001
Cinsiyet; kadın/erkek (n) (%)	33/35 (48.5/51,5)	116/315 (26.9/73.1)	<0.001
Boy (cm)	167.51±10.19	169.05±9.36	0.215
Kilo (kg)	75.75±16.17	91.72±16.1	<0.001
VKİ (kg/m ²)	26.94±5.1	32.15±5.48	<0.001
Boyun çevresi (cm)	37.72±4.29	42.96±4.33	<0.001
Bel çevresi (cm)	96.03±13.49	113.36±13.52	<0.001
AHI (/saat)	2.27±1.54	36.45±26.79	<0.001
Epworth UÖ puanı (min-maks)	8±6 (0-22)	11±6 (0-24)	0.015

OSAS:Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ:Vücut kitle indeksi, AHI:Apne-hipopne indeksi, Epworth UÖ: Epworth uyukuluk ölçeği.

Olgu sayıları "n" ile gösterilmektedir. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. Bu sonuçlar ortalama ± SS şeklinde sunulmuştur.

Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi (X^2 testi) kullanılmıştır. Bu sonuçlar yüzdeler halinde sunulmuştur.

OSAS grubunun yaş ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Kontrol ve OSAS gruplarının cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). OSAS grubunda erkek hastalar (%73.10), kontrol grubundan (%51.50) daha fazla bulunmuştur.

Her iki grubun boy ortalamaları benzer iken; OSAS grubunun vücut ağırlığı, VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

World Health Organization kriterlerine göre obezite tanımı için, VKİ'nin $\geq 30\text{kg/m}^2$ olması ve literatürde OSAS'lılar için predispozan faktör olarak belirtilen boyun ve bel çevresi ölçümleri (Bel çevresi erkekler için $>94\text{cm}$ ve kadınlar için $>80\text{cm}$; boyun çevresi her iki cins için $>40\text{cm}$.) referans alınarak; bu değerlere sahip olan ve olmayan, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel incelemeler yapılmıştır (60). Kontrol ve OSAS gruplarının VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi dağılımlarına göre karşılaştırması ve OSAS olma riski oranları (Odds ratio) Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol ve OSAS gruplarının VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.001$). OSAS grubunda VKİ $\geq 30\text{kg/m}^2$ olan obez hasta sayısı ($n:265$; $\%61.5$), kontrol grubundan ($n:19$; $\%27.9$) daha fazla bulunmuştur. VKİ $\geq 30\text{kg/m}^2$ olanlarda OSAS olma riski, VKİ $<30\text{kg/m}^2$ olanlardan 4.1 kat daha fazla bulunmuştur. OSAS grubunda boyun çevresi $\geq 40\text{cm}$ olan hastalar ($n:341$; $\%79.1$), kontrol grubundan ($n:21$; $\%30.9$) daha fazla bulunmuştur. Boyun çevresi $\geq 40\text{cm}$ olanlarda OSAS olma riski boyun çevresi $<40\text{cm}$ olanlardan 8.45 kat daha fazla bulunmuştur. OSAS grubunda; erkeklerde $\geq 94\text{cm}$ ve kadınlarda $\geq 80\text{cm}$ bel çevresi olan hastalar ($n:421$; $\%97.7$), kontrol grubundan ($n:50$; $\%73.5$) daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde $\geq 94\text{cm}$ ve kadınlarda $\geq 80\text{cm}$ bel çevresi sahip olan olgularda OSAS olma riski, erkeklerde $<94\text{cm}$ ve kadınlarda $<80\text{cm}$ bel çevresine sahip olanlardan 15.5 kat daha fazla bulunmuştur.

Tablo 2: Kontrol ve OSAS gruplarının VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi dağılımlarına göre karşılaştırması ve OSAS olma riski oranları karşılaştırılması

Parametreler	Referans Değerleri	Kontrol Grubu		OSAS Grubu		p	OR (%95GA)
		n	%	n	%		
VKİ	≥30 kg/m ²	19	27.90%	265	61.50%	<0.001	4.1 (2.34-7.23)
	<30 kg/m ²	49	72.10%	166	38.5%		
Boyun Çevresi	≥40 cm	21	30.90%	341	79.10%	<0.001	8.45 (4.8-14.9)
	<40 cm	47	69.10%	90	20.90%		
Bel Çevresi	≥E 94 K ≥80 cm	50	73.50%	421	97.70%	<0.001	15.5 (6.6-34.6)
	<E 94 K <80 cm	18	26.50%	10	2.30%		

OSAS:Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, OR:Odds Oranı, GA:Güvenli Aralığı, E:Erkek, K:Kadın. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Genel vücut şişmanlığının mı (VKİ) yoksa bölgesel yağlanmanın mı (boyun ya da bel çevresi genişliği) OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi logistik regresyon analizine alınmış, her üçünün de OSAS varlığını istatistiksel olarak anlamlı etkilediği gözlenmiştir. Risk katsayıları boyun çevresi için 5.53, bel çevresi için 4.48, VKİ için 2.22 bulunmuştur (Tablo3). Boyun çevresi ölçümü OSAS varlığını belirlemede daha etkili bir faktör olarak görünmektedir.

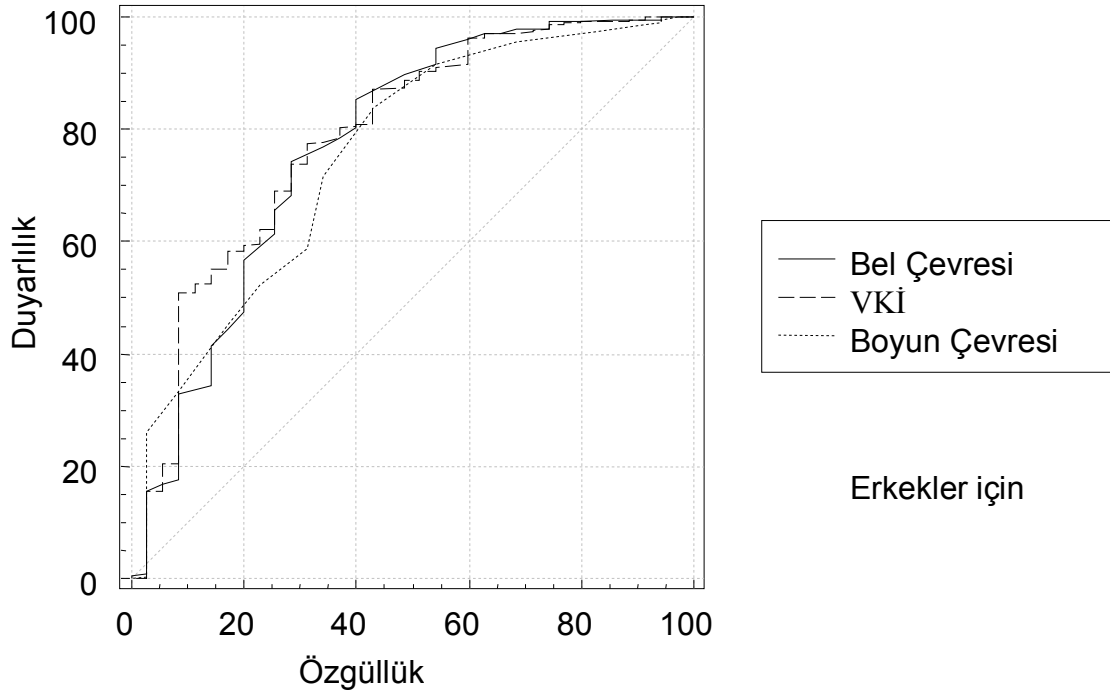
Tablo 3: VKİ, Bel çevresi ve boyun çevresinin OSAS varlığı üzerine etkisinin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Parametreler	P	Odds oranı	%95 G.A
VKİ	0.012	2.227	1.191-4.161
Boyun Çevresi	0.000	5.536	3.031-10.114
Bel Çevresi	0.001	4.480	1.792-11.203

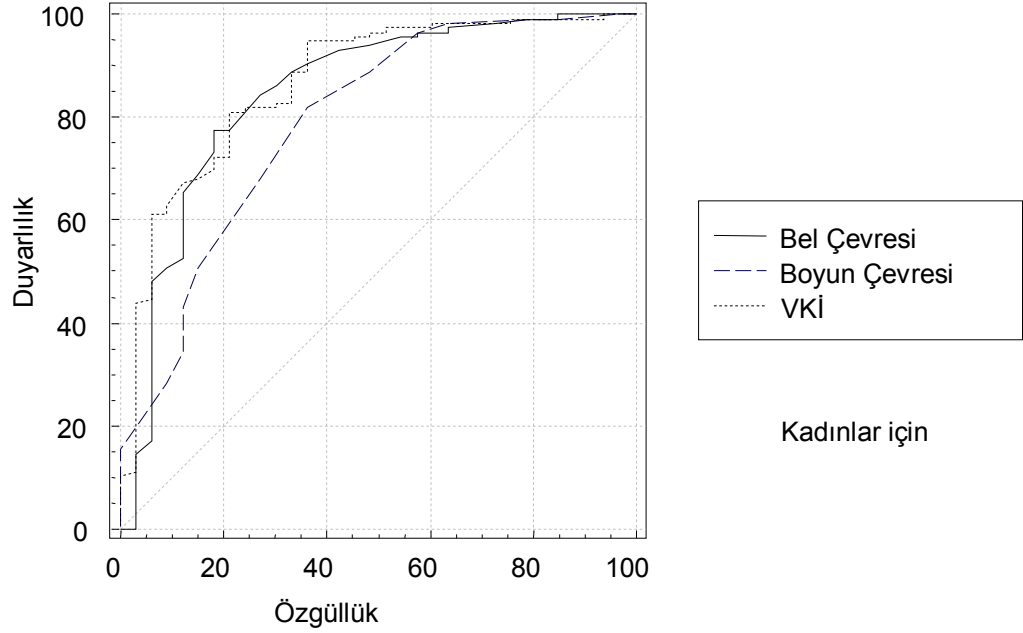
VKİ:Vücut kitle indesi, G.A:Güvenlik aralığı. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

OSAS gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen yukarıdaki standart antropometrik obezite indeksleri açısından, cinsiyete göre fark olup olmadığını incelemek amacıyla, her bir faktör için ROC eğrileri ile istatistiksel inceleme yapılmıştır (Şekil 4 ve 5). ROC eğrileri, OSAS varlığının belirleyicisi olan kestirim değerleri (cut-off değerleri) ile bu değerlerin sensitivite ve spesifitesini değerlendirmek için kullanıldı (Tablo 4). En uyumlu değişken, her değişkenin ROC eğrileri altında kalan alan hesaplanarak bulunmuştur.

Şekil 4: Erkekler için VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi ROC eğrileri.



Şekil 5:Kadınlar için VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi ROC eğrileri.



ROC eğrileri altındaki alanlar VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi açısından ikili karşılaştırmalarla değerlendirildiğinde; erkekler için VKİ ile boyun çevresi, bel çevresi ile boyun çevresi ve bel çevresi ile VKİ açısından ROC eğrisi altındaki alanlar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0.290$, $p=0.507$, $p=0.556$). Kadınlar için ise sadece VKİ ile boyun çevresi arasında anlamlı fark saptanırken ($p=0.016$); VKİ ile bel çevresi ve bel çevresi ile boyun çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0.304$, $p=0.073$) (Tablo 4).

OSAS belirleyicisi olarak; boyun çevresi, bel çevresi ve VKİ için kestirim değerleri ROC eğrileri ile incelendiğinde: Boyun çevresi ölçümü erkeklerde >40 cm, kadınlarda >36 cm olduğunda; OSAS olma riski bu değerlerin altındaki hemcinslerine göre sırasıyla; 2.96 kat ve 2.25 kat daha fazla bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü erkeklerde >105 cm, kadınlarda >101 cm

olduğunda; OSAS olma riski bu değerlerin altındaki hemcinslerine göre sırasıyla; 2.6 kat ve 4.27 kat daha fazla bulunmuştur. VKİ erkeklerde $>27.77\text{kg/m}^2$, kadınlarda $>28.93\text{kg/m}^2$ olduğunda ise; OSAS olma riski bu değerlerin altındaki hemcinslerine göre sırasıyla; 2.46 kat ve 3.82 kat daha fazla bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: Erkeklerde ve kadınlarda boyun çevresi, bel çevresi ve VKİ için; OSAS belirleyicisi olarak kestirim değerleri

	Boyun Kalınlığı		Bel Çevresi		VKİ	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
ROC Eğrisi Altındaki Alan	0.753±0.036 (0.704-0.797)	0.791±0.039 (0.717-0.854)	0.773±0.034 (0.725-0.816)	0.847±0.032 (0.799-0.901)	0.787±0.033 (0.740-0.829)	0.867±0.030 (0.802-0.917)
Kestirim Değeri	40 cm	36 cm	105 cm	101 cm	27.77	28.93
Duyarlılık (95%GA)	83.8 (79.3- 87.7)	81,9 (73,7- 88,4)	74.3 (69.1- 79.0)	77.6 (68.9- 84.8)	77.5 (72.4- 82.0)	81.0 (72.7- 87.7)
Özgüllük (95%GA)	57.1 (39.4- 73.7)	63,6 (45.1- 79.6)	71.4 (53.7- 85.3)	81.8 (64.5- 93.0)	68.6 (50.7- 83.1)	78.8 (61.1- 91.0)
PKD	94.6	88,8	95.9	93.8	95.7	93.1
NKD	28.2	50,0	23.6	50.9	25.3	54.2
LR (+)	2.96	2,25	2.60	4.27	2.46	3.82

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ROC: Receiver Operating Characteristics, GA: Güvenli Aralığı, PKD: Pozitif Kestirim Değeri; NKD: Negatif Kestirim Değeri; LR: Likelihood ratio (en çok olabilirlik oranı).

Çalışma grubumuzun Türk erişkin popülasyonunu temsil etme durumunu değerlendirmek için; olguların memleketlerine göre dağılımları incelenmiştir. Sonuçta çalışma grubumuzun Türkiye'nin yedi bölgesini de nüfusla orantılı olarak temsil ettikleri görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmamızdaki 499 erişkin Türk olgunun memleketlerine göre dağılımı

Bölgeler	n	%
Marmara Bölgesi	154	30,86
Karadeniz Bölgesi	121	24,25
İç Anadolu Bölgesi	76	15,23
Akdeniz Bölgesi	31	6,21
Doğu Anadolu Bölgesi	66	13,23
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	22	4,41
Ege Bölgesi	29	5,81
Toplam	499	100,00

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada; Türk erişkin popülasyonunda VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi ölçümleri ile OSAS ağırlığı arasındaki ilişki incelenerek, genel vücut şişmanlığının mı yoksa bölgesel yağlanmanın mı OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğu araştırılmıştır. Ayrıca; bir risk faktörü olarak kabul edilen standart antropometrik obezite indeksleri açısından cinsiyete göre fark olup olmadığı incelenmiştir. Araştırmamıza aldığımız olguların memleketlerine göre dağılımları incelendiğinde; Türkiye'nin yedi bölgesini de temsil ettikleri görülmektedir (Tablo 5). Bu nedenle çalışmamız; OSAS gelişimi açısından risk faktörü olarak kullanabileceğimiz Türk erişkin popülasyonunda VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ölçümü kestirim değerlerini saptayan ilk araştırma olması nedeniyle referans olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlayıcılığı retrospektif olması, kadın olguların menopozal durumunun değerlendirilmemiş olması ve OSAS için diğer risk faktörlerinin incelenmemesi olabilir. Ayrıca bulduğumuz kestirim değerleri bir bilgi verse de; tüm Türkiye halkına genellenemez. Çalışmanın metodu epidemiyolojik açıdan böyle bir genelleme yapmamız için uygun değildir.

Orta yaşlarda OSAS prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (18). Çalışmamızda da OSAS grubunun yaş ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (kontrol grubu için yaş ortalaması:42.49±11.88 yıl, OSAS grubu için:51.86±13.22yıl; p<0.001). Uyku apnesi için risk faktörü olan obezite, visseral yağ miktarı ve boyun çevresi, yaşlanma ile artar. Üst solunum yolu kas aktivitesinde azalma, solunum yolu çapında azalma ve menopoz; yaşlanma ile ortaya çıkan ve OSAS gelişimine neden olan diğer risk faktörleridir (150,60).

Obezite, OSAS gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (1,5,4). OSAS ve obezite arasındaki güçlü ilişkiye karşın; OSAS hastalarının %50 kadarı obez değildir (VKİ<30 kg/m²) (31). Obezite, olması gerekenden fazla miktarda yağ dokusunun vücutta biriktiği durumdur (176). Fazla kilolu olmakla, yağ oranının fazla olması (obezite) aynı şey değildir. İdeal ağırlık sınırının dışına çıkılmadan da beden yağ dokusunda artıştan söz edilebilir. OSAS gelişiminde, kilo artışı yanında vücut bölgesel yağ dağılımı da önemli bir rol oynar. Santral (visseral) obezite, diğer obezite formlarına göre, OSAS ile daha sık ilişkilidir (9). Apnenin doğrudan doğruya santral obeziteye bağlı olduğu görüşüne inanılmaktadır (177).

Periferik dokulardan ziyade, karın ve boyun bölgesine yağ akümülyasyonunun büyük önemi vardır (4). Abdomen ve boyun çevresi ile VKİ anlamlı olarak koreledir (177). Boyun çevresi ölçümü VKİ ve diğer obezite indekslerine göre apne indeksiyle daha iyi korelasyon gösterir. Bu gözlem birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Boyun çevresi ölçümü OSAS'lı hastaların en önemli fiziksel özelliği olarak kabul edilmektedir (11). OSAS hastalarının farengeal bölgesindeki adipoz doku depozisyonu OSAS varlığı ve derecesiyle ilişkilidir (178). Martimore ve ark. araştırmalarında, yaşça identik obez olmayan kontrol grubunu, obez olan ve obez olmayan OSAS hasta gruplarıyla karşılaştırmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme ile inceledikleri OSAS'lı hastalarda boyun yağ depozisyonunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Bu artış özellikle üst havayolunun anterolateral

derin bölgesinde daha fazla ve anlamlıdır (31). Üst havayolu çevresinde lokalize derin yağ dokusu birikimi, boyun çevresi ölçümüne yada boyun bölgesi subkutan yağ dokusuna küçük bir katkı yapmaktayken, hava yolu çapı üzerine daha büyük etki yapıyor olabilir (31). Obez OSAS'lılar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total vücut yağı %44 boyun yağ oranı %67 fazla iken boyun çevresi %14 fazla bulunmuştur (31). Katz ve ark belirttiği gibi, üst havayolu çapı (internal), boyun çevresi ölçümüne göre (external) AHI varyansındaki değişimin daha büyük bölümünü açıklayabilir (31). Özellikle anterolateral üst havayolu bölgesindeki yağ dokusu fazlalığının OSAS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (31).

Yaş ve VKİ'ne göre apneik ve nonapneik hastalar eşleştirildiğinde, karın çevresi benzer iken, boyun çevresi ölçümü apneiklerde daha fazla çıkmıştır (12). Serafini bariatrik cerrahi uygulanan kadın ve erkekler üzerinde yaptığı OSAS varlığı araştırmasında yaş, VKİ ve boyun çevresi ölçümünün AHI varyansına katkısını incelediğinde, kadınlarda toplam %23.1 erkeklerde %15.7 saptamıştır. En güçlü OSAS risk faktörleri AHI'yi belirlemede sınırlı bir etkiye sahip olmaktadır. Bu nedenle obezite ve OSAS arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar halihazırda tam bilinmemektedir (67).

Çalışmamızdaki antropometrik özelliklere baktığımızda OSAS grubunun vücut ağırlığı, VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo1). Birçok çalışmada da; VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi OSAS grubunda daha fazla bulunmuştur (12,70,75). Bu ilişkinin nedenleri arasında, obezitenin üst solunum yolunda yaptığı yapısal değişikliklerin rolü olduğu düşünülmektedir (6). Obezitenin OSAS oluşumdaki mekanizmalarından biri; hava yolu ya da farenks lateral duvarında yağ depolanması nedeniyle azalmış farengeal lümen çapı, diğeri kas dokusu içindeki yağ depozitleri yüzünden üst havayolu koruyucu kas gücünün azalması, bir diğeri ise göğüs duvarı ve trakeal traksiyon üzerine geniş abdomenin kitle etkisine sekonder olarak azalmış üst hava yolu çapı nedeniyledir (4).

Literatürde; VKİ'nin $\geq 30 \text{kg/m}^2$, boyun çevresinin $\geq 40 \text{cm}$, bel çevresinin ise erkeklerde $\geq 94 \text{cm}$ ve kadınlarda $\geq 80 \text{cm}$ olmasının OSAS için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (60). Araştırmamızda; literatürde belirtilen bu kestirim değerleri (cut-off değerleri) referans alınarak OSAS olma riski oranlarına bakıldığında (Tablo2): $\text{VKİ} \geq 30 \text{kg/m}^2$ olanların, $\text{VKİ} < 30 \text{kg/m}^2$ olanlardan 4.1 kat; boyun çevresi $\geq 40 \text{cm}$ olanların, boyun çevresi $< 40 \text{cm}$ olanlardan 8.45 kat; erkeklerde $\geq 94 \text{cm}$ ve kadınlarda $\geq 80 \text{cm}$ bel çevresi sahip olanların, erkeklerde $< 94 \text{cm}$ ve kadınlarda $< 80 \text{cm}$ bel çevresine sahip olanlardan 15.5 kat fazla OSAS olma riski taşıdıkları saptanmıştır. Her üç antropometrik obezite indeksi de OSAS gelişimi riskini anlamlı olarak artırmaktadır.

Çalışmamızda; genel vücut şişmanlığının mı (VKİ) yoksa bölgesel yağlanmanın mı (boyun ya da bel çevresi genişliği) OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Logistik regresyon analizinde; her üç antropometrik obezite indeksinin de (VKİ, boyun çevresi ve bel çevresinin), OSAS varlığını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği gözlenmiştir. Risk katsayılarına göre sıraladığımızda (Boyun çevresi 5.53, bel çevresi 4.48, VKİ 2.22), boyun çevresi ölçümünün OSAS varlığını belirlemede daha etkili bir faktör olduğu görülmektedir (Tablo 3). Boyun çevresi ve VKİ'nin OSAS ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; multiple lineer regresyon analizinde sadece boyun çevresi ve radyolojik olarak saptanan retroglossal kesit alanı OSAS ağırlığı ile bağımsız olarak korele bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulgulardan sonra obezite ile OSAS arasındaki ilişkinin aslında obezitenin boyun çevresini artırması sonucunda geliştiğini belirtmişlerdir (75). Literatürdeki diğer yayınlarda da boyun çevresi, VKİ ve bel çevresine göre OSAS gelişimi ile daha anlamlı ilişki içinde saptanmıştır (12, 69, 70,75,179). Davidson ve ark. araştırmalarında boyun ve bel çevresinin, VKİ'ne göre AHI ile daha iyi korele olduğunu saptamışlardır (180). Boyun çevresi basit bir klinik ölçümdür ve üst solunum yolu bölgesindeki obeziteyi yansıtır (181). OSAS hastaları, kilo standardize edildikten sonra bile

daha kalın boyunlu saptanmıştır. Ayrıca boyun çevresi lateral sefolametrinden elde edilen bazı ölçümlerle koreledir ve OSAS ağırlığı ile obeziteden daha iyi korelasyon gösterir. Bu obezitenin etkisini boyun bölgesinde yağ artışı ile yaptığını düşündürmektedir (181).

Bizim çalışmamızda erkek hastalar, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, OSAS grubunda kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. OSAS prevalansı kadınlarda %2, erkeklerde %4 oranında belirtilmektedir (19). Birçok toplum tabanlı çalışmada da erkeklerde OSAS prevalansı kadınlara göre 2–3 kat artmış saptanmıştır (25). Literatürde; basit horlaması olanlar arasında kadın erkek oranı eşit iken, OSAS gruplarında kadın erkek oranı 1/2 ile 1/4 arasındadır (7). Cinsiyetin OSAS'a etkisinin üst solunum yolunun şeklinden, genioglossal kas aktivitesinden, kraniofasiyal morfolojiden ve yağ depolanma paterninden kaynaklandığı gösterilmiştir (18,19).

Çalışmamızda OSAS gelişiminde, cinsiyete göre antropometrik obezite indeksleri açısından fark olup olmadığı da incelenmiştir. ROC eğrileri altındaki alanlar (Şekil 4 ve 5) VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi açısından ikili karşılaştırmalarla değerlendirildiğinde; erkekler için istatistiksel olarak fark saptanmazken; kadınlar için ise sadece VKİ ile boyun çevresi arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.016$). Kadınlarda OSAS gelişimi riskini belirlemede VKİ biraz daha iyi bir parametre olarak görünmektedir. Obezite kadınlarda bel, kalça, baldır ağırlıklı periferik bir yağlanmaya neden olurken, erkeklerde karın ve boyun ağırlıklı santral yağlanmaya neden olur (19). Kadınlarda, obeziteye bağlı yağ dağılımının erkeklere göre daha dengeli olması nedeniyle, kadınlarda VKİ'ndeki artış diğer parametrelerden öne çıkmış olabilir.

Literatürde; Türk erişkin popülasyonuna özgü, OSAS gelişim riskini arttıran antropometrik obezite indekslerine ait kestirim değerlerinin incelendiği bir çalışma saptanmamıştır. Literatürde; sadece olgu sayıları çok geniş olmayan çalışma gruplarının ortalama VKİ, boyun çevresi ölçümleri ve bel çevresi ölçümlerine ulaşılmaktadır. Bu değerler

sadece o çalışma popülasyonuna aittir ve Türk erişkin popülasyonuna genellenemez. Bizim çalışmamız kestirim değerlerini saptayan bu konudaki ilk çalışmadır.

Davidson ve ark.'nın araştırmasında OSAS'lılarda ortalama boyun çevresi erkeklerde 43cm ve kadınlarda 38 cm saptanmıştır (180). OSAS riskini artıran boyun çevresi ölçümü için kestirim değeri literatürde 40cm olarak belirtilmektedir (60). Bizim çalışmamızda bu değerler her iki cins için ayrı ayrı hesaplanmış ve erkeklerde 40cm, kadınlarda 36cm bulunmuştur. Bazı çalışmalarda; artmış risk erkekler için 43cm, kadınlar için 38-40.6cm arasında belirtilmektedir (2, 108,112). Diğer bir çalışmada; VKİ açısından uyumlu erkek ve kadınlar arasında her seviyede boyun çevresi erkeklerde daha fazla bulunmuştur (63). Etnik köken boyun çevresine etki edebilmektedir. Yeni Zellanda'da yapılan çalışmada yerli olan (Maori) ve olmayan halk arasında boyun çevresi sırasıyla, erkekler için 41.98cm (41.73–42.23cm arası) ve 40.15cm (39.99–40.31cm arası) ($p<0.0001$); kadınlar için ise 36.16cm (35.95–36.37cm arası), 34.34cm (34.20–34.48cm arası) ($p<0.0001$) saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada; yaş ve etnik kökenin OSAS gelişimine etkisi incelenmiştir; VKİ ve boyun çevresi standardize edildikten sonra yaşın ve etnik kökenin bağımsız birer risk faktörü olmadığı saptanmıştır (182). Çalışma grubumuzun, antropometrik obezite indekslerine göre farklı ülke insanları (İngiltere, Kanada, Yunanistan, Yeni Zelanda, Polonya gibi) ile OSAS gelişimi açısından benzer risklere sahip olduğu saptanmıştır (12,69,75,179,182,183). VKİ, boyun çevresi ve bel çevresinin artması ile OSAS riskinin arttığı ve OSAS riskini belirlemede boyun çevresinin daha iyi bir belirteç olduğu gözlenmiştir.

Kadınlarda obezite ve tüm vücut yağ oranı erkeklere göre daha fazla olmasına karşın; OSAS erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (184, 185). OSAS'ı olmayan erkeklerin, normal kadınlara göre daha geniş farengeal kesit alanı olduğu saptanmıştır (89). Normal erkeklerde, akciğer volüm değişimine bağlı olarak ferengeal bölgede daha büyük değişiklik olduğu, ve bunun hava yolu kollapsına eğilimin büyüklüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (89). Schwab,

normal kadınlarla karşılaştırıldığında, normal erkeklerin retropalatal bölgesinde, inspirasyon ve ekspirasyon süresince hava yolu genişliğindeki yüzde (%) değişimin daha büyük olduğunu saptamıştır (77). Kadın ve erkekler arasındaki OSAS prevalansı ve ağırlığı farkını açıklayan olası mekanizma; vücut yağ dağılımı farkı, cinse özgü farinks mekanik özellikleri ve solunum kontrolü ile üst hava yolu çaplarındaki farklılıklardır (11,73,186). Hormon replasmanı yapılmayan postmenopozal kadınlarda cinse bağlı koruyucu etki azalmaktadır (186). Erkeklerde boyun yağ volümü kadınlardan fazladır (184). Erkeklerde özellikle palatal düzeyde mandibula içindeki anterior segmentlerde yağ dokusu fazla saptanmıştır (184). Ancak; OSAS'lılarda apne ağırlığı tek başına boyun çevresi ölçümüne bağlı değildir. Eşit boyun çevresi ölçümüne sahip erkek ve kadınlar karşılaştırıldığında erkeklerde OSAS ağırlığı daha fazla bulunmuştur (11).

Erkeklerde bel çevresinin >94cm, kadınlarda >80cm olması abdominal obezite olarak tanımlanır ve OSAS için bir risk faktörüdür (60). Bir çalışmada; OSAS olgularında ortalama bel çevresi erkeklerde 104cm iken kadınlarda 99 cm olarak saptanmıştır. Her iki cinste de OSAS için risk yaratan, bel çevresi ölçümü kestirim değeri >102cm saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda; erkeklerde >105cm, kadınlarda >101cm bel çevresi ölçümü olması, bu değerlerin altındaki hemcinslerine göre, OSAS'lı olma riskini sırasıyla; 2.6 kat ve 4.27 kat arttırmaktadır. Bel çevresi açısından, çalışma popülasyonumuzdaki kestirim değerleri literatürde belirtilen değerlerden daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, Türk erişkin popülasyonunda OSAS gelişimi için daha büyük abdominal obezite varlığının gerekli olduğunu düşündürmektedir.

VKİ'nin erkeklerde >27.77 kg/m², kadınlarda >28.93 kg/m² olması, bu değerlerin altındaki hemcinslerine göre, OSAS'lı olma riskini sırasıyla; 2.46 kat ve 3.82 kat arttırmaktadır. Literatürde de VKİ'nin > 30 kg/m² olması OSAS için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (60). VKİ'ndeki 1 puanlık artışın OSAS riskini dört kat artırdığı belirtilmiştir

(187). Bir araştırmada; OSAS'lılarda ortalama VKİ erkeklerde ve kadınlarda 31kg/m² saptanmıştır (178).Bizim alışmamızda, Türk erişkin popülasyonu için saptanan VKİ kestirim değerleri literatürde belirtilen değerlere yakındır.

Sonuç olarak; VKİ, boyun çevresi ve bel çevresinin artması OSAS için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Özellikle kadınlarda, OSAS varlığını belirlemede, VKİ lm daha etkilidir. Bu araştırma; OSAS gelişimi açısından risk faktörü olarak kullanabileceğimiz, Türk erişkin popülasyonu VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ölçümü kestirim değerlerini saptayan ilk çalışma olması nedeniyle referans olacaktır.

6-ÖZET

Amaç: Türk erişkin popülasyonunda vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve boyun çevresi ölçümleri gibi antropometrik obezite indeksleri ile obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS) arasındaki ilişkiyi inceleyerek, genel vücut şişmanlığının mı yoksa bölgesel yağlanmanın mı OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu araştırmak ve bu indeksler açısından cinsiyete göre fark olup olmadığını incelemektir.

Yöntem: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 1 Nisan 2007-1 Nisan 2010 tarihleri arasındaki sürede, OSAS n tanısı ile polisomnografi testi yapılan, ardışık 535 olgunun dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik ve antropometrik (VKİ, bel ve boyun çevresi ölçümü) zellikleri, polisomnografik ve uyku mimarisine ilişkin önemli verileri kaydedildi. Polisomnografi yapılan olguların apne-hipopne indeksi ≥ 5 olanlar OSAS grubu, apne-hipopne indeksi < 5 olanlar kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm istatistiksel incelemeler; çalışmaya alınma kriterlerine uyan 499 olgu üzerinde yapıldı.

Bulgular: Polisomnografi yapılan olguların; 431'i (%86.37) OSAS, 68'i (%13.63) kontrol grubu olarak belirlendi. OSAS grubunun yaş ortalamaları kontrol grubundan

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). OSAS grubunda erkek hastalar (%73.10), kontrol grubundan (%51.50) daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$). Her iki grubun boy ortalamaları benzer iken; OSAS grubunun vücut ağırlığı, VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Genel vücut şişmanlığının mı (VKİ) yoksa bölgesel yağlanmanın mı (boyun ya da bel çevresi genişliği) OSAS gelişimi için bir risk faktörü olduğunu araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. VKİ, bel çevresi ve boyun çevresi logistik regresyon analizine alınmış, her üçünün de OSAS varlığını istatistiksel olarak anlamlı etkilediği gözlenmiştir. Risk katsayıları boyun çevresi için 5.53, bel çevresi için 4.48, VKİ için 2.22 bulunmuştur. Boyun çevresi ölçümü OSAS varlığını belirlemede daha etkili bir faktör olarak görünmektedir.

OSAS belirleyicisi olarak antropometrik obezite indeksleri için kestirim değerleri: VKİ için erkeklerde $>27.77\text{kg/m}^2$, kadınlarda $>28.93\text{kg/m}^2$; boyun çevresi ölçümü için erkeklerde $>40\text{cm}$, kadınlarda $>36\text{cm}$ ve bel çevresi ölçümü için erkeklerde $>105\text{cm}$, kadınlarda $>101\text{cm}$ bulunmuştur.

Sonuç: VKİ, boyun çevresi ve bel çevresinin artması OSAS gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Boyun çevresi ölçümü OSAS varlığını belirlemede biraz daha etkili bir faktör olarak görünmektedir. Bu araştırma; VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ölçümü için Türk erişkin popülasyonunda OSAS riskini arttıran kestirim değerlerini saptayan ilk çalışma olması nedeniyle referans olacaktır.

7-KAYNAKLAR

- 1-Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):185-192.
- 2-White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):124–128.
- 3- Saner B.M, Konermann M, Sturm A,Müller H.J,Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur respir J* 1997;10(9):2079-2083.
- 4-Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S303-309.
- 5-Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(5):296-303.
- 6-Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea:a critical review. *Sleep* 1996;19(2):104–115.
- 7-Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2007;33(1):93-100.
- 8-Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127(2):543-549.
- 9-Namyslowski G, Scierski W, Mrowka-Kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czecior E. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(Suppl 6):S59-65.
- 10-Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-3021.
- 11-Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003;123(5):1544-1550.

- 12-Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992;5(4):377–381.
- 13-American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual; 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep medicine, 2005:165-167.
- 14-Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(2):187-192.
- 15-Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21(5):811–818.
- 16-Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976;27:465-484.
- 17-Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:193-201.
- 18-Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-1239.
- 19-Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33(4):467-474.
- 20-Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44(1): 7-11.
- 21-Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 (6 Pt 1):1946–1949.

- 22-Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Enright PL, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162(8):893–900.
- 23-Ip M, Lam B, Lauder I, Tsang K, Chung K, Mok Y, Lam W. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119(1):62–69.
- 24-O'Donnell CP, Schwartz AR, Smith PL. Upper airway collapsibility: the importance of gender and adiposity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1606–1607.
- 25-Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):279-289.
- 26-Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997;52(10):872–878.
- 27-Svanborg E, Larsson H. Development of nocturnal respiratory disturbance in untreated patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993;104(2):340–343.
- 28-Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. *Eur Respir J* 1994;7(10):1741-1743.
- 29-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894)
- 30-Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2007;132(4):1322-1336.
- 31-Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):280–283.

- 32-Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103(6):850–855.
- 33-Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1):494-498.
- 34-Serafini FM, MacDowell AW, Rosemurgy AS, Strait T, Murr MM. Clinical predictors of sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2001;11(1):28–31.
- 35-Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-1737.
- 36-Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12(6):801–805.
- 37-Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(6):1238–1241.
- 38-Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
- 39-Pack AI, Cola MF, Goldszmidt A, Ogilvie MD, Gottschalk A. Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram. *J Appl Physiol* 1992;72(3):985–992.
- 40-Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154(19): 2219–2224.
- 41-Young TB, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(2):757–762.

- 42-Shepard JW Jr, Burger CD. Nasal and oral flow–volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990 142(6 Pt 1):1288–1293.
- 43-McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(4):625–628.
- 44-Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23(2):129–136.
- 45-Krystal A, Edinger J, Wohlgemuth W, Marsh G. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 1998;2(4):243–253.
- 46- Wilhoit S, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women. *Chest* 1987;91(5):654–658.
- 47-Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-613.
- 48-Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormone profiles after the menopause. *Br Med J* 1976;2(6039):784-786.
- 49-Trévoux R, De Brux J, Castanier M, Nahoul K, Soule JP, Scholler R. Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas* 1986;8(4):309-326.
- 50-Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat.. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(2):226–231.
- 51-Sowers MF, Crutchfield M, Jannausch ML, Russell-Aulet M. Longitudinal changes in body composition in women approaching the midlife. *Ann Hum Biol* 1996;23(3):253–265.
- 52-Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1549–1556.

- 53-Matthews KA, Kuller LH, Winng RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143(10):971–978.
- 54- Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Ders Notları 2007:85-100. Erişim: (http://www.toraks.org.tr/kisokulu6-ppt-pdf/uykuda_solunum_bozuk.pdf).
- 55-Richter DW, Spyer KM: Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 2001; 24(8): 464-472.
- 56-Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1142–1149.
- 57-Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(6):1300–1303.
- 58-Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007;102(2):547–556.
- 59-Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007;132(1):325-337.
- 60-Andrea BM, Sérgio T, Sonia MGPTM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2007;33(1):93-100.
- 61-Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5):1627–1632.
- 62-Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1175–1180.

- 63-Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997;10(9):2087-2090.
- 64-Ledoux M, Lambert J, Reeder BA, Despres JP. Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ* 1997;157(Suppl 1):S46-53.
- 65-Legato MJ. Gender-specific aspects of obesity. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42(3):184-197.
- 66-Guillemainault C, Stoohs R, Kim YD, Chervin R, Black J, Clerk A. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):493-501.
- 67-Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the sleep heart health study. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2408-2413.
- 68-Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000;4(5):435-452.
- 69-Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992;47(2):101-105.
- 70-Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (5 Pt 1):1228-1231.
- 71-Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103(5):1336-1342
- 72-Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):280-283.

- 73-Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995;107(2):362–366.
- 74-Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. *Sleep Med* 2007;8(1):5–7.
- 75-Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3(5):509–514
- 76-Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 (5 Pt 1):1673–1689.
- 77-Schwab RJ, Geftter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1385–1400.
- 78-Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Sho Y, Nishino T. Pharyngeal patency in response to advancement of the mandible in obese anesthetized persons. *Anesthesiology* 1997;87(5):1055–1062.
- 79-Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):494-498.
- 80-Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. Effects of mass loading the respiratory system in man. *J Appl Physiol* 1964;19: 959–966.
- 81-Thut DC, Schwartz AR, Roach D, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Tracheal and neck position influence upper airway airflow dynamics by altering airway length. *J Appl Physiol* 1993;75(5):2084–2090.

- 82-Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):114–117.
- 83-Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001;120(5):1442–1447.
- 84-Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ;162(5):1627-1632.
- 85-Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(6):827–847.
- 86-Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997;100(12):3105–3110.
- 87-Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkowitz DE. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 1):443–449.
- 88-Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Yoshimatsu H. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes* 2003;52(9):2266–2273.
- 89-Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104(4):531–543
- 90-Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292–295.

- 91-Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001;29 (Pt 2):72-75.
- 92-Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000;1500(1):88-96.
- 93-Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, Petroni ML, de Medici C, Viberti GC, Liuzzi A. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(9):1139-1144.
- 94-Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3177-3183.
- 95-Gavrila A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4823-4831.
- 96-Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, Schick F, Haring HU, Stumvoll M. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003;11(3):368-372.
- 97-Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, Kelley DE, Friedman- Einat M, Skibinski GA, McCrory MA, Szalai AJ, Zhao AZ. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006;12(4):425-432.
- 98-Manzella D, Parillo M, Razzino T, Gnasso P, Buonanno S, Gargiulo A, Caputi M, Paolisso G. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obesity* 2002;26(3):370-375.

- 99-Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007;30(1):29–34.
- 100-Fang J, Wang Y, Krueger JM. Effects of interleukin-1 beta on sleep are mediated by the type I receptor. *Am J Physiol* 1998;274(3 Pt 2):655–660.
- 101-Krueger JM, Fang J, Hansen MK, Zhang J, Obal F Jr. Humoral regulation of sleep. *News Physiol Sci* 1998;13:189–194.
- 102-Krueger JM, Obal FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:211– 221.
- 103-Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007;62(6):509-514.
- 104-Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-1316.
- 105-Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1151-1158.
- 106-Alfazer S, Çuhadaroğlu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54-58.
- 107-Feyzi Elez, Mehmet Ömür. Obstrüktif uyku apnesi sendromu. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(2): 65-69.
- 108-İrfan P, Engin A. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim* 2005;18 (1):42-50.
- 109-Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47(1): 117-126.

- 110-Ohayan M, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep; telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997; 314(7084):860-863.
- 111-McNicholas WT. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):154-160.
- 112-Duygu Ö, Recep A. Obstrüktif Uyku Apne Senromu. *Yeni Tıp Dergisi* 2008;25:201-204.
- 113-Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1512–1517.
- 114-Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Notları 2006; Selçuk/İzmir. Erişim: (http://www.toraks.org.tr/kisokulu5-ppt-pdf/oguz_kokturk_uykuda.pdf).
- 115-Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9(1):117–124.
- 116-Kiely JL, Murphy M, McNicholas WT. Subjective efficacy of nasal CPAP in the obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective controlled study. *Eur Respir J* 1999;13(5):1086–1090.
- 117-Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15(4):376-381.
- 118-Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9(1):5–11.
- 119-Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology* 52(1):125–131.

- 120-Fong S, Ho C, Wing Y. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res* 2005;58(1):55–60.
- 121-Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519–524.
- 122-Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of Wakefulness Test and Multiple Sleep Latency Test. *Chest* 1992;101(4):898–902.
- 123-Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997;6(2):142–145.
- 124-Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q J Med* 1989;72(267):659–666.
- 125-Scwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):33-54.
- 126-Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara. Erişim: (<http://www.toraks.org.tr/kisokulu5-ppt-pdf/oguz>).
- 127-Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47:250-254.
- 128-Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20(6):406–422.
- 129-ATS/ACCP/AASM Taskforce Steering Committee. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(10):1160–1163.
- 130-Köktürk O. Uykunun izlenmesi, normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47(3):372-380.

131-Köktürk O; Polisomnografide EEG, EOG ve EMG kayıdı, temel bilgiler. Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursları 2007 Erişim: (http://www.toraks.org.tr/newsfiles/71410_kongre_kurslari.pdf)

132-Köktürk O; Polisomnografi Skorlamada Yenilikler (uyku evreleri) Türk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kursları 2008 Erişim: (http://www.toraks.org.tr/newsfiles/907_kongre_kurslari.pdf)

133-American Sleep Disorders Association: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, Diagnostic Classification Steering Committee, Eds.: Thorpy, M.J., Ochester, M.N.: American Sleep Disorders Association, Allen Press Inc., Lawrence, Kansas, 1990

134-Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(1):119-124.

135-Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, Clerk A, Torell R. Obstructive sleep apnea-Trends in therapy. West J Med 1995; 162(2):143-148.

136-Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, Fleetham J, White DP. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. Sleep 2004;27(2):249–253.

137-Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(2):495–501.

138-Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Lalaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients

with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134(11):1015–1023.

139-Schidt Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Carwright R, Perez Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995; 18(6):501-510.

140-Kemaloğlu Y, Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu cerrahisi. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.

141- Masdon JL, Magnuson JS, Youngblood G. The effects of upper airway surgery for obstructive sleep apnea on nasal continuous positive airway pressure settings. *Laryngoscope* 2004;114(2):205-207.

142-Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994;17(1):84–93.

143-Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48(3): 273-289.

144-Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2289–2295.

145-Okabe S, Hida W, Kikuchi Y, Taguchi O, Ogawa H, Mizusawa A, Miki H, Shirato K. Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995;50(1):28–34.

146-Morgan BJ, Dempsey JA, Pegelow DF, Jacques A, Finn L, Palta M, Skatrud JB, Young TB. Blood pressure perturbations caused by subclinical sleep-disordered breathing. *Sleep* 1998;21(7):737–746.

147-Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19(5):388–397.

- 148-Pankow W, Lies A, Lohmann FW. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343(13):966-967.
- 149-Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo- controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344-348.
- 150-Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(5):363-370.
- 151-Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24(6):721-725.
- 152-Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis* 1987;68(3):263-266.
- 153-Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103(6):1763-1768.
- 154-Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18(5):377-381.
- 155-Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10(1):35-44.
- 156-Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98(2):772-776.
- 157-Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2039-2042.

- 158-Sariman N, Levent E, Aksungar FB, Soylu AC, Bektaş O. Homocysteine levels and echocardiographic findings in obstructive sleep apnea syndrome *Respiration* 2010;79(1):38-45.
- 159-Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, Levy D, O'Connor GT, Larson MG, Gottlieb DJ, Benjamin EJ. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):933–938.
- 160-Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13(3):459–479.
- 161-Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
- 162-Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109(3): 659–663.
- 163-Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101(3):251–256.
- 164-D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Cristina E, Magnani B, Lugaresi E. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case–control study. *Br Med J* 1990;300(6739):1557–1558.
- 165-Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3):211–224.
- 166-Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity and not obstructive sleep apnea is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep disordered breathing. *Sleep Medicine* 2007;8(1):12–17.

- 167-Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):502–507.
- 168-Engleman H, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):461–467.
- 169-Kim HC, Young TB, Matthews CG, Weber SM, Woodard AR, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1813–1819.
- 170-Baldwin CM, Griffitch KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24(1):96–105.
- 171-Young TB, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;20(8):608–613.
- 172-Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Selfreported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. *Chest* 1996;109(4):885–889.
- 173-Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117(1):137–141.
- 174-Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. CA: Brain Information Service, Los Angeles, UCLA; 1968.
- 175-Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st edn.: Westchester, Illinois; 2007, pp:45-48.

176-Chang CJ, Wu CH, Chang CS, Yao WJ, Yang YC, Wu JS, Lu FH. Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs. *Int J Obes* 2003;27(2):253–259.

177-Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(3):580-586.

178-Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(2):462-466.

179-Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, Kryger M, Tzanakis N, Panagou P, Moniaki V, Vlachaki EM, Varouchakis G, Siafakas NM, Schiza SE. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. *Sleep Breath*. 2010 Sep 25. [Epub ahead of print]

180-Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008 Feb;118(2):339-347.

181-Kathleen A. Ferguson, Takashi Ono, Alan A. Lowe, C. Frank Ryan, John A. Fleetham. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995;108(2);375-381.

182-Mihaere KM, Harris R, Gander PH, Reid PM, Purdie G, Robson B, Neill A. Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Māori and non-Māori. *Sleep* 2009;32(7):949-956.

183-Pływaczewski R, Bieleń P, Bednarek M, Joneczak L, Górecka D, Sliwiński P. Influence of neck circumference and body mass index on obstructive sleep apnoea severity in males *Pneumonol Alergol Pol* 2008;76(5):313-320.

184-Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54(4):323-328.

185-Kim JA, Choi CJ, Yum KS. Cut-off values of visceral fat area and waist circumference: diagnostic criteria for abdominal obesity in a Korean population. *J Korean Med Sci* 2006; 21(6):1048-1053.

186-Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006;130(1):149-156.

187-Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122(3):829-839.