



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYAN PROTEİN DÜZEYLERİ
İLE KAROTİS İNTİMA - MEDIA KALINLIĞI VE
EPIKARDİYAL YAĞ KALINLIĞI İLİŞKİSİ

Dr.CEBRAİL AZAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016





T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYAN PROTEİN DÜZEYLERİ
İLE KAROTİS İNTİMA - MEDIA KALINLIĞI VE
EPIKARDİYAL YAĞ KALINLIĞI İLİŞKİSİ

Dr.CEBRAİL AZAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖZLEM ABAKAY

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Göğüs Hastalıklarındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL öğretim üyeleri, Prof. Dr. M. Recep IŞIK, Prof. Dr. A. Füsun TOPÇU, Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ, Doç. Dr. Cengizhan SEZGİ, Doç. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Süreyya Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Melike Demir, Yrd. Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN' a ve uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Özlem ABAKAY, Doç. Dr. Abdurrahman ABAKAY ve Doç. Dr. Abdullah Çetin TANRIKULU 'na teşekkür ederim.

Projenin desteklenmesi ve uygulanması sırasında ilgi, destek ve yardımlarını gördüğümüz; DÜBAP Başkanı Sn. Prof. Dr. Hamdi Temel ile Tüm DÜBAP çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalında görevli öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı' ye Kardiyoloji AD'dan Ekokardiyografik çekimleri yapan Yrd. Doç. Dr. Halit Acet'e, Biyokimya AD'dan Biyokimyasal Analizleri yapan Yrd. Doç. Dr. Hatice Yüksel' e ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kaplan' a teşekkür ederim.

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' nda görev yapan araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, sekreter ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Ve yaşamımı renklendirip her alanda desteğini hissettiğim aynı zamanda meslektaşım olan sevgili eşim Şengül'e teşekkür ederim.



Bu araştırma projesi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 14-TF-131 (This research project was supported by Research Fund of the Dicle University. Project Number: 14-TF-131)



ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda karotid arterlerin intima media kalınlıkları ile epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (Heart type fatty acid binding protein - hFABP) düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmaya 99 OUAS ve 50 kontrol vakası dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda serum hFABP düzeyleri ölçüldü.

Olguların demografik verileri kaydedildi ve karotis arter intima media kalınlığı (CMIT) ve epikardiyal yağ kalınlıklarının (EFT) ölçümü yapıldı.

BULGULAR

OUAS grubunun %67'si erkek, %33'ü kadın cinsiyet olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 43,3 yıl, OUAS grubunun 47,9 yıl idi ($p=0,026$). OUAS olan grupta 38 hastada hafif (%38,38), 23 hastada orta (%23,23), 38 hastada (%38,38) ağır OUAS tespit edildi. OUAS grubunun AHİ ortalaması 29,83 adet/saat idi.

Vücut kitle İndeksi ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$).

hFABP düzeyi OUAS grubunda ortalama $2,65\pm 2,1$ ng/ml iken kontrol grubunda ortalama $1,62\pm 0,90$ ng/ml olarak tespit edildi ($p=0,002$). CMIT OUAS grubunda ortalama $0,67\pm 0,23$ mm iken kontrol grubunda ortalama $0,6\pm 0,21$ mm idi ($p>0,05$). Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT) OUAS grubunda ortalama $5,3\pm 2,04$ mm iken kontrol grubunda ortalama $4,3\pm 1,79$ mm idi ($p=0,019$). CMIT ve EFT arasında korelasyon izlendi ($p<0,001$).

SONUÇ

Bu çalışma OUAS tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede hFABP ve EFT değerlerinin prediktif olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi sendromu , Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein, İntima media kalınlığı, Epikardiyal yağ kalınlığı

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the relationship between carotid artery intima-media thickness, epicardial fat thickness measurement and the levels of heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in patients with OSAS.

MATERIALS AND METHODS

Ninety nine newly diagnosed OSAS patients and fifty non-OSAS control subjects were enrolled in this study. In both groups, demographic data such as age, sex, body mass index (BMI) were recorded and carotid intima-media thickness (CMIT) and epicardial fat thickness (EFT) were measured. hFABP levels were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method according to the manufacturer's protocols.

RESULTS

Patients with OSAS 67% male, 33% female gender is determined. The mean age of control group was 43.3 years and group of OSAS was 47.9 years ($p=0.026$). In OSAS group; 38 mild OSAS (38.38%), 23 moderate OSAS (23.23%) and 38 severe OSAS (38.38%) patients were identified. In OSAS patients, average of apnea hypopnea index (AHI) was 29.83 units / hour.

A positive correlation was observed between BMI with EFT and CMIT ($p<0.05$). hFABP levels in OSAS group average was 2.65 ± 2.1 ng/ml and in control group average was 1.62 ± 0.90 ng/ml and this was statistically

significant ($p=0.002$). CMIT, the average in OSAS patients was 0.67 ± 0.23 mm while in control group average was 0.6 ± 0.21 mm ($p>0.05$). EFT, in the control group average was 5.3 ± 2.04 mm, while the average was 4.3 ± 1.79 mm in the OSAS group ($p=0.019$). The correlation was observed between the CMIT and EFT ($p<0.001$)

CONCLUSION

This study suggests EFT and hFABP can be used as a predictive value in determining cardiovascular risk in OSAS patients.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, Heart Type Fatty Acid Binding Protein, Intima-media thickness, Epicardial fat thickness

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i-ii
ÖZET.....	iii-v
İÇİNDEKİLER.....	vi-vii
TABLO ve ŞEKİLLER.....	viii-ix
KISALTMA ve SİMGELER.....	x-xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Uyku.....	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2.Tarihçe.....	4
2.1.3.Uyku Fizyolojisi.....	5
2.2. Uyku Bozuklukları.....	5
2.2.1.Genel Tanımlar.....	6
2.2.2.Uykuda Solunum Bozuklukları	7
2.2.2.1 Tanım.....	7
2.2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	8
2.2.2.2.1. Epidemiyoloji:.....	9
2.2.2.2.2 Risk Faktörleri:.....	10
2.2.2.2.3 Fizyopatoloji:.....	13
2.2.2.2.4 Klinik Semptomlar ve Tanı.....	16

2.2.2.2.5 OUAS Sınıflaması.....	20
2.2.2.2.6 OUAS Tedavisi.....	21
2.3. Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri	23
2.4. OUAS Sonuçları.....	23
2.5. OUAS' un Kardiyovasküler Sonuçları.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇ.....	57
7.KAYNAKLAR.....	60

TABLO ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Uyku bozuklukları sınıflaması.....	5
Tablo 2. Obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri	8
Tablo 3. OUAS'da risk faktörleri.....	11
Tablo 4. OUAS ile ilişkili hastalıklar:.....	12
Tablo 5. OUAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler.....	14
Tablo 6. Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar.....	16
Tablo 7. Standart polisomnografi parametreleri.....	18
Tablo 8. OUAS' ta yardımcı tanı yöntemleri.....	19
Tablo 9. Gündüz aşırı uykuluk hali tespitinde kullanılan testler.....	19
Tablo 10. Epworth uykululuk skalası.....	20
Tablo 11. OUAS Sonuçları	24
Tablo 12. OUAS' ta eşlik eden kardiyovasküler patolojiler.....	30
Şekil 1. OUAS fizyopatolojisi.....	15
Şekil 2. OUAS tedavi algoritması.....	22
Şekil 3. OUAS sonuçlarının patogenezi.....	26
Şekil 4. Vücut kitle indeksi sınıflaması	33
Şekil 5. AHİ sınıflaması	34
Şekil 6. Grupları oluşturan hasta sayısı.....	36
Şekil 7. OUAS grubundaki hastaların AHİ' ye göre sınıflaması	37
Şekil 8. Cinsiyete göre gruplar arası dağılım.....	38
Şekil 9. Yaş ortalamaları	38
Şekil 10. OUAS hasta alt gruplarında yaş ortalaması	39

Şekil 11. Yaş aralığına göre OUAS hasta dağılımı	39
Şekil 12. Olguların VKİ' ye göre dağılımı	40
Şekil 13. Olguların VKİ ortalaması.....	41
Şekil 14. Gruplar arası VKİ karşılaştırması	41
Şekil 15. OUAS alt gruplarında apne indeksi	42
Şekil 16. Gruplar arasında oksijen desatürasyon indeksi	43
Şekil 17. Bel çevresi	44
Şekil 18. OUAS hasta alt grupları arasında bel çevresi	44
Şekil 19. Gruplar arasında epikardiyal yağ kalınlığı	45
Şekil 20. Gruplar arasında kalp tipi yağ asidi bağlayan protein düzeyleri ...	46
Şekil 21. Hasta alt grupları arasında LDL ve total kolesterol düzeyleri.....	47

KISALTMALAR

- AASM** : American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
- AHI** : Apne hipopne indeksi
- ASDA** : American Sleep Disorders Association (Amerikan Uyku Hastalıkları Derneği)
- BMI** : Body mass index (Vücut kitle indeksi)
- CMIT** : Carotid intima-media thickness (Karotis intima media kalınlığı)
- CPAP** : Continuous positive airway pressure
- CRP** : C-reaktif protein
- EEG** : Elektroensefalografi
- EFT** : Epicardial fat thickness (Epikardiyal yağ kalınlığı)
- EKG** : Elektrokardiyografi
- EMG** : Electromyography (Elektromiyografi)
- EOG** : Elektrokülografi
- EUS** : Epworth uykululuk skalası
- hFABP** : Heart type fatty acid binding protein (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein)
- ICSD** : International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması)
- İKA** : İnternal karotis arter
- KAH** : Koroner arter hastalığı
- KVH** : Kardiyovasküler hastalık
- KOAH** : Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- LDL** : Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
- NREM** : Non rapid eye movement (Hızlı olmayan göz hareketi)
- NOD** : Nokturnal oksijen desaturasyonu
- OCST** : Out-of-center sleep testing (Uyku merkezi dışında uyku testi)
- ODİ** : Oksijen desatürasyon indeksi

- OSAS** : Obstructive sleep apnea syndrome (Obstrüktif uyku apne sendromu)
- OUAS** : Obstrüktif uyku apne sendromu
- PaO₂** : Parsiyel oksijen basıncı
- PaCO₂** : Parsiyel karbondioksit basıncı
- PLMS** : Periodic limb movements of sleep (Uykuda periyodik bacak hareketleri)
- PSG** : Polisomnografi
- REM** : Rapid eye movement (Hızlı göz hareketi)
- RERA** : Respiratory effort related arousal (Solunumsal çaba ile ilişkili arousal)
- SO₂** : Oksijen saturasyonu
- SPSS** : Statistical Package for Social Sciences for Windows
- TST** : Total sleep time (Total Uyku Süresi)
- UARS** : Upper airway resistance syndrome (Üst solunum yolu rezistansı sendromu)
- ÜSY** : Üst solunum yolu
- VKİ** : Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uykuda üst hava yolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desaturasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen bir klinik tablodur. OUAS sık görülen ancak yeteri kadar tanınmayan bir hastalıktır.

OUAS toplumda prevalansı % 2-9 (1,2) arasında değişen ve önemli derecede mortalite ve morbiditeye sebep olan bir hastalıktır. Tanıda altın standart test polisomnografidir.

OUAS' da klinik bulgular ve karşılaşılan sorunlar çeşitlilik göstermektedir. Örneğin kardiyovasküler sistemde sistemik arteriyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, ani ölüm görülebilirken solunum sistemiyle ilgili olarak overlap sendromu, bronşial hiperreaktivite vb durumlar görülebilir. OUAS ile ateroskleroz için pek çok risk faktörü ortaktır; Obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara, CRP seviyelerinde artış ve insülin direnci. Erken ateroskleroz için kullanışlı bir marker olan CMIT, kardiyovasküler riskin erken dönemde değerlendirilmesi için kullanılması öne sürülmüştür.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (Heart type fatty acid binding protein - hFABP), daha çok kalpte bulunan, dolaşımda ve kalp dışı dokularda daha az miktarda olan ve 15 kDa ağırlığında küçük sitoplazmik bir proteindir (3). Fizyolojik rolü, hidrofobik uzun zincirli yağ asitlerini, sitrik asit siklusu aracılığıyla mitokondri içindeki metabolizmaya katılmaları için, hücre zarından hücre içine taşımaktır. Hücre zarı hasarında hücre dışına bolca hFABP salınmakta ve küçük bir molekül olduğundan kolayca dolaşıma geçmektedir (4).

Miyokard infarktüsü semptomlarının başlamasından en az 1,5 saat sonra kanda hFABP belirmekte, altıncı saatte zirve yapmakta ve 12-24. saatlerde normale gelmektedir. Bu özellikleri ile hFABP, akut miyokard

infarktüsü tanısında önem kazanmaktadır ve miyokardiyal iskemiye karşı duyarlılığı ve özgülüğü son derece yüksektir (5).

hFABP'nin CK-MB ve troponin-I'den daha erken zirve yaptığı gösterilmiş ve perioperatif miyokardiyal hasarlanma için hızlı bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (6).

Kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OUAS' lı hastalarda, noktürnal hipokseminin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağını araştırdığı bir çalışmada, ortalama hFABP düzeyleri, uykuda desatürasyon periyodu (< %80) ile ilişkili bulunmuştur (14).

OUAS'da oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açması ile ilgili ciddi veriler vardır.

OUAS olgularındaki CMIT artışı, aterosklerozun bir göstergesidir ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun ateroskerozu arttırdığı, böylelikle serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır (25).

Lubrano ve ark. tarafından OUAS' lı hastalarda vücut yağ dağılımının hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve obez hastalarda hem kardiyak adiposite hem de anormal vücut yağ dağılımı ile ilişkili sonuçlara varmışlardır. Bu hastalarda sol ventriküler kütle ve karotis intima-media kalınlıklarında anlamlı artışlar tespit edilmiştir (39).

Epikardiyal yağ kalbin viseral yağ deposu olup visseral obeziteyi genel obeziteden daha iyi yansıtır (42).

Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT), viseral adipozite ve kardiyometabolik risk için bağımsız bir faktör olup EFT ile OUAS ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada EFT ile OUAS ağırlığı arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (54).

Akilli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada cinsiyetin leptin ve epikardiyal yağ kalınlığı üzerine olan etkileri ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış ve kadınlarda leptin ile EFT düzeylerinin OUAS şiddetinin değerlendirilmesinde erkeklere göre daha anlamlı veriler sunduğu ortaya konmuştur (55).

Bu alışmada OUAS' lı hastalarda CMIT, EFT ve hFABP düzeylerinin kontrol hastalarına göre farklılık gösterip göstermediği ve bu parametreler arasında korelasyon ilişkisi varlığının araştırılması amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.UYKU

2.1.1.Tanım

Uyku, kişinin çevreyle iletişiminin, kısmi, periyodik ve geri döndürülebilir olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Sadece vücudun dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme sürecidir. Uyku, iç ve dış uyaranlara yanıtta azalma ve hızlı geri dönüş ile koma ve ölümden ayrılır (7).

2.1.2. Uyku Bozuklukları Tarihçesi

İnsan ömrünün yaklaşık üçte birlik bir bölümünü kapsayan uykunun sırrını çözmek için insanoğlu yüzyıllar boyunca çaba harcamıştır. Uykuda solunum bozuklukları insanlık tarihi kadar eskidir. Ancak uykunun solunum üzerine etkileri ancak son yüzyılda anlaşılabilmiştir.

Hipokrat, Pavlov, Aristo ve Freud uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini incelemişlerdir (8).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834' de yayınlanmıştır (9).

Milattan önce 3. yüzyılda Büyük İskender döneminde Pontus devletinde yaşayan Dionizos isimli kralın ileri derecede obez olduğu, horladığı, gündüz aşırı uyku hali, uykuda boğulur gibi olduğu ve uyandırmak için cildine iğne batırıldığı bildirilmiştir.

1836 yılında ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından farkında olmadan uyku apne sendromunun tarifi yapılmıştır. Charles Dickens, seri yayın olan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da bu kulübün çaycısı Joe' nun uyurken horladığını, oturduğu yerde uyuyakaldığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliğinin olduğunu bildirmiştir. Burwell; 1956' da aşırı uyku hali, alveolar hipoventilasyon ve aşırı obez olan olgusu için, Charles Dickens' in roman kahramanı Joe' ya atfen 'Pickwick sendromu' ismini kullanmıştır (10,11,12).

Uykuda solunum bozuklukları bir klinik tablo olarak ilk kez 1919 yılında W. Osler tarafından tanımlanmıştır. Uyku apne sendromunda dönüm noktası Berger' in 1929' da ilk elektroensefalografi (EEG) kaydını yapması ile olmuştur.

1965 yılında Gastaut tarafından ilk polisomnografi kullanılmıştır.

1972' de ilk kez Stanford Üniversitesi uyku kayıtlarında solunumsal parametreler Christian Guilleminault tarafından kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (10).

1975' te ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (8).

OUAS ilk tanımlandığında trakeostomi ile tedavi edilmiştir (20).

1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından nazal CPAP' in geliştirilmesi ile uyku apnenin noninvaziv, güvenli ve kolay uygulanabilir tedavisi gündeme gelmiştir (13).

1991' de ASDA tarafından uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması "The International Classification of Sleep Disorders (ICSD)" yayınlanmış ve uyku bozuklukları, her birine ayrı bir kod verilerek sınıflandırılmıştır (11).

2.1.3.Uyku Fizyolojisi

Uyku, beynin birbirinden farklı bölgelerinden kontrol edilen ve farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren evrelerden oluşmuştur. Birbirini izleyen iki uyku dönemi tanımlanmıştır. Bunlar; Non-REM (NREM) ve REM (Rapid Eye Movements) dönemleridir.

2.2. Uyku Bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları, 2014 yılında yayınlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (ICSD-3) ikinci sırada tanımlanmıştır (45). Uyku bozuklukları sınıflaması Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Uyku bozuklukları sınıflaması (45)

1	Insomnialar
2	Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları a. Obstrüktif uyku apne sendromu b. Santral uyku apne sendromu c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu e. İzole semptom ve varyantlar i. Horlama ii. Katatreni
3	Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4	Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
5	Parasomniler
6	Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7	Diğer uyku hastalıkları

Uykuda solunum bozuklukları içinde en sık görüleni obstrüktif uyku apne sendromudur.

2.2.1.Genel Tanımlar

Apne:

Solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye kesilmesi ve böylece kişinin soluk alamaması ile karakterize bir durumdur. Obstrüktif, mikst ve santral apne olarak 3' e ayrılır (21,22,56).

Hipopne:

10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3' lük düşme ve/veya arousal gelişimidir(22,23).

Apne İndeksi :

Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır(23).

Apne Hipopne İndeksi (AHI):

Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (23).

Total Uyku Süresi (Total sleep time = TST):

Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency):

Uykuda geçen sürenin toplam kayıt süresine oranıdır.

Toplam kayıt süresi (Total recording time) :

Hasta yatağa uzandıktan sonra, ışıklar kapatılıp yeniden açılıncaya kadar geçen süredir.

2.2.2.Uykuda Solunum Bozuklukları

2.2.2.1 Tanım:

Uyku sırasında solunum paterninde, patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran klinik tablolar, uykuda solunum bozuklukları olarak tanımlanır (24).

ICSD-3' ye göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 5 ana başlıkta incelenir:

1-Obstrüktif uyku apne sendromu:

- Erişkin
- Pediatrik

2- Santral uyku apne sendromu:

- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
- Yüksek Rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi
- Primer santral uyku apnesi
- İnfantta primer santral uyku apnesi
- Prematurlerde primer santral uyku apnesi
- Tedaviye bağlı santral uyku apnesi

3- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları:

- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- Medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

4- Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu

5- İzole semptom ve varyantlar

- Horlama
- Katatreni

2.2.2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

Tanım: Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) ve/veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (19).

Obstrüktif uyku apne sendromu; ICSD-3' de yetişkin ve çocukluk obstrüktif uyku apnesi olarak ikiye ayrılmıştır (45).

Not: OCST' de sıklıkla EEG olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca apne-hipopne indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event index- REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM' nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz.

Tablo 2. Obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri (45)

Erişkinde OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.
A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
<ul style="list-style-type: none">• Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
<ul style="list-style-type: none">• Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
<ul style="list-style-type: none">• Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
<ul style="list-style-type: none">• Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
B. Polisomnografi (PSG) veya Out-of-center sleep testing-OCST (sınırlı parametrelili cihazlar)
<ul style="list-style-type: none">• PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA)
(RERA varlığı en iyi özefagus manometrisinin kullanımı ile görülür.)
C. Polisomnografik veya OCST kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;
<ul style="list-style-type: none">• Saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA

2.2.2.2.1. OUAS Epidemiyolojisi;

Yapılan çalışmalarda toplumda görülme sıklığı %2-4 olarak bildirilmiştir. Young ve ark. yaptığı çalışmada 30-60 yaş arası sağlıklı bireylerin polisomnografi sonuçları karşılaştırıldığında, erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla olarak OUAS görüldüğü rapor edilmiştir. Young ve ark.'

nın 602 birey içeren çalışmasında $AHI \geq 5/sa$ olan hastalar %24, $AHI \geq 15/sa$ olan hastalar %9,1 ve $AHI \geq 5$ ve gündüz semptomları olan hastalar %4 olarak bulunmuştur (81).

Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında erkeklerde %50, kadınlarda %30 oranında horlama görülürken, uyku apne prevalansı orta yaşlı yetişkinlerde %1-5 olarak bulunmuştur (57).

OUAS prevalansı yaşla birlikte artmakta, 40-65 yaşlarında maksimum seviyeye ulaşmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise toplumumuzda OUAS prevalansı % 0,9-1,9 olarak saptanmıştır (26).

OUAS ile ilgili yapılan birçok çalışmada OUAS' ın obez hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Özellikle beden kitle indeksinin 28' in üzerinde olması OUAS riskini 8-12 kat arttırmaktadır (27).

Prevalans çalışmalarında farklı sonuçların oluşmasında, tanım farklılıklarının olması ve tanıda kullanılan tekniklerin (polisomnografi, taşınabilir sistemler) farklılıkları etkilidir (24).

2.2.2.2.2 OUAS Risk Faktörleri;

Obezite, üst solunum yolunu daraltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler, kraniofasial anomaliler OUAS için bilinen mutlak risk faktörleri iken sigara, genetik, burun tıkanıklığı ve diyabet muhtemel risk faktörleridir.

Obezite, erkek cinsiyet en önemli risk faktörleridir. Bununla beraber artan yaş, geniş boyun çevresi (kadınlarda > 38 cm, erkeklerde > 43 cm), hipertansiyon, hipotiroidi ve diyabet yine obez hastalarda sık rastlanabilecek diğer risk faktörleridir (58).

OUAS' ın, artan obezite oranları ile ilişkili olduğu yönündedir (28) .
Ülkemizde yapılmış olan güncel çalışmalarda OUAS' lı hastaların %60-77 kadarında obezite olduğu gösterilmiştir (59).

Ailede OUAS bulunması 2-4 kat, sigara içiciliği yaklaşık 3 kat risk artışı sağlamaktadır (28).

Burun tıkanıklığı olanlarda olmayanlara göre prevalans yaklaşık 2 kat fazladır. Bunun nedeninin direnç artışına bağlı azalan nazal potansiyel ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28,29).

Diyabet veya insülin direnci olması durumunda OUAS riski normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat artmaktadır (30).

Tablo 3. OUAS' ta risk faktörleri:

OUAS'da Risk Faktörleri:
Genetik faktörler
Yaş
Cinsiyet
Obezite
İrk
Sigara, alkol, sedatif ilaç kullanımı
Eşlik eden hastalıklar
Boyun çevresi

Normal insanlarda bile uykuda olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır.

OUAS' ın uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları özellikle kardiyovasküler sistemde görülmektedir (31,32).

Özellikle iki neden OUAS' da görülen komplikasyonların temelini oluşturur (31,33).

1. Uyku esnasında asfiksi ve kapalı havayoluna karşı sık sık inspirasyon yapılmaya çalışılması; intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bunun sonucu olarak sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar birçok OUAS komplikasyonu gelişmektedir.

2. Arousal ve apnelerin sık tekrarlanması nedeniyle otonom sinir sistemi aktive olur ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar birçok komplikasyon gelişir.

Bu iki nedeni hiçbir zaman birbirinden bağımsız düşünmemek gerekir. Bu olaylar birbirlerini etkileyerek OUAS morbidite ve mortalitesine sebep olmaktadır.

Tablo 4. OUAS ile ilişkili hastalıklar:

Üst Solunum Yolu Patolojileri	Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, alerjik rinit, septum deviasyonu, makroglossi, mikrognati, makrognati, nazal polip, larenks hastalıkları
Kardiyovasküler Hastalıklar	Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon
Gastroenterolojik Hastalıklar	Gastroözefageal reflü
Pulmoner Hastalıklar	KOAH, astım, restriktif akciğer hastalıkları
Nörolojik Hastalıklar	Myastenia gravis, nöropatiler, kas hastalıkları
Endokrinolojik Hastalıklar	Obezite, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hipotroidi, akromegali
Psikiyatrik Bozukluklar	Depresyon, psikoz
Kollajen Doku Hastalıkları	Lupus, romatoid artrit
Diğer Uyku Patolojileri	Narkolepsi, insomnia, polikistik over, glokom, huzursuz bacak sendromu

OUAS' da beyinde gelişen hipoksemi ve serebral hemodinaminin bozulması sonucu kalp fonksiyonlarında bozulma olur. Ateroskleroz ve hiperkoagulabilite gelişir. Bunun sonucu iskemik inme görülür. Hastalarda uzun dönemde mortaliteyi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda geçici iskemik

atak ve iskemik inme geçirme riski, OUAS olgularında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (34,35,36).

2.2.2.2.3 OUAS Fizyopatolojisi:

Üst solunum yolu, burun deliklerinden trakeaya kadar uzanır. Bu alan içinde OUAS gelişimi açısından en önemli bölge farenkstir. Ancak OUAS' lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu aynı anda farklı bölgelerde meydana gelebilmektedir. En sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenmektedir (37).

OUAS' a periferik ve santral mekanizmalar yol açabilir. Periferik mekanizmalar üst solunum yolu (ÜSY) kasları, santral mekanizmalar ise solunum merkezidir. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu denge anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmektedir.

OUAS fizyopatolojisi birleşik teori adı verilen bir mekanizma ile açıklanmaktadır. Birleşik teorinin iki ana çıkış noktası vardır;

a) Kollabe olmaya meyilli farenks:

Mekanik, anatomik veya nöromüsküler nedenlere bağlı olarak kollabe olmaya meyilli farengeal lümen,

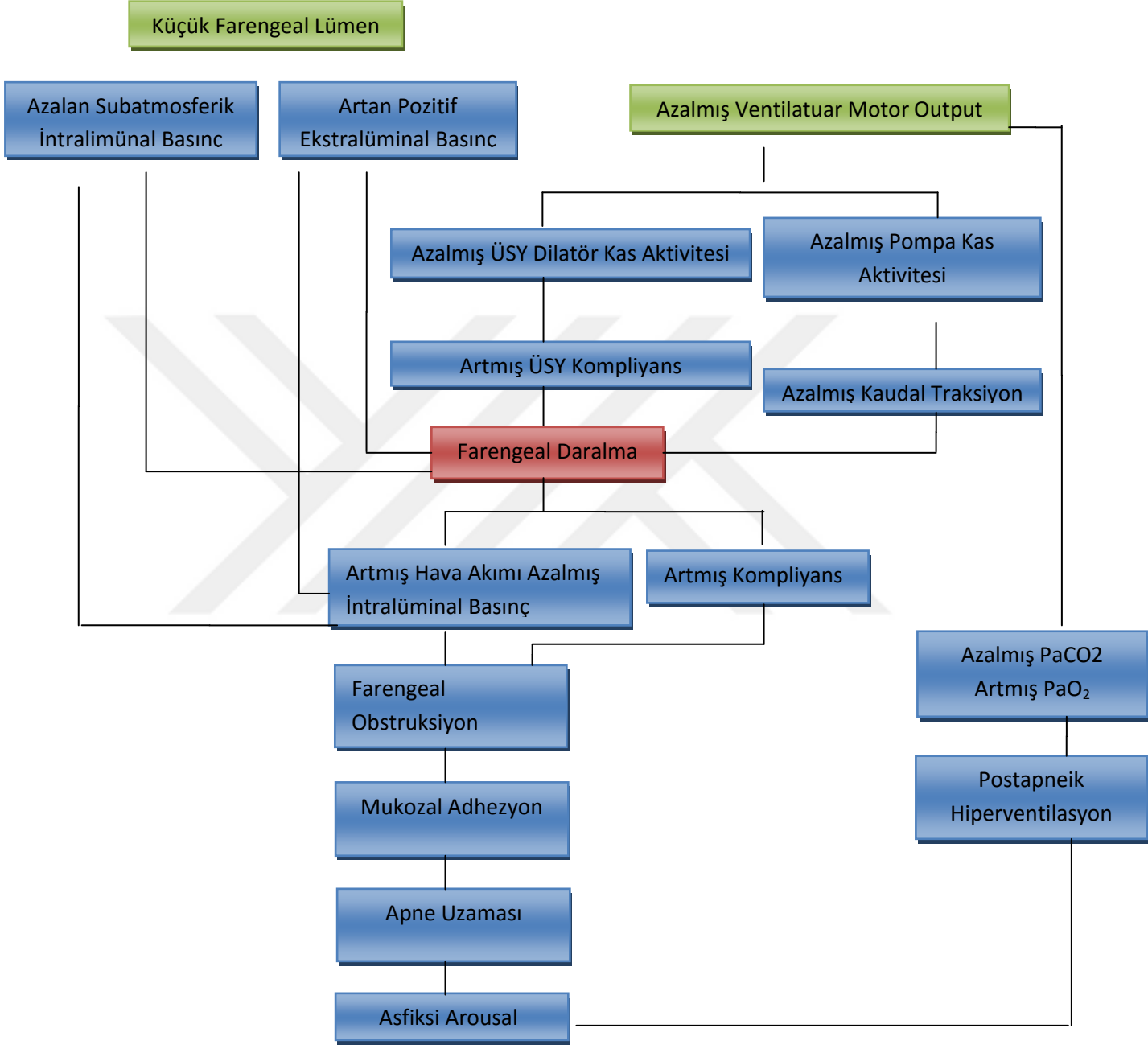
b) Solunum merkezi motor out-put' un azalması:

Merkezi sinir sistemindeki üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden motor nöronların uyarılmasında azalma sonucu, uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalmasıdır. Şekil 1' de birleşik teori özetlenmiştir.

Sonuç olarak birçok anatomik ve fizyolojik bozukluk sonucu olarak ÜSY obstrüksiyonu gelişir. Ancak ana neden farengeal lümenin küçülmesi ve artmış transmural basıncıdır. Ayrıca olayın ÜSY' de gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (37)

Tablo 5. OUAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler (38).

1. Genel faktörler
Antropometrik özellikler (yaş, erkek cinsiyet, obezite)
Horlama
İlaçlar (etanol, hipnotikler)
Genetik
2. Üst solunum yolu açıklığını azaltan etkenler
Spesifik anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller, mikrognati)
Boyun çapı
Baş ve boyun pozisyonu (boyun fleksiyonu)
Nazal obstrüksiyon
3. Mekanik faktörler
Supin pozisyonu
Artmış üst solunum yolu kompliyansı
Artmış üst solunum yolu direnci
4. Üst solunum yolu kas fonksiyonu
Anormal üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi
Bozulmuş üst solunum yolu kas ve diyafragma ilişkisi
5. Üst solunum yolu refleksleri
Negatif basınca bozulmuş cevap
Solunum kontrolünde bozulma
6. Santral faktörler
Azalmış kimyasal güdüler
Artmış santral güdü periyodisite
Solunum hacmine bozulmuş cevap
7. Arousal (uyanma)
Bozulmuş arousal (uyanma) yanıtı
Postapneik hiperventilasyon



Şekil 1. OUAS fizyopatolojisi

2.2.2.2.4 OUAS Klinik Semptomlar ve Tanısı:

OUAS' da hastanın sadece klinik semptom ve bulgularına göre tanı koyma olasılığı %50- 60 gibi düşük orandadır (19, 40). Hastalarda en fazla görülen şikayet horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir. Unutkanlık, karar verme yeteneğinde azalma, kişilik bozuklukları, aritmiler, gece terlemesi, gece sık idrara çıkma, ağız kuruluğu, impotans, sabah baş ağrısı diğer semptomlarıdır (41) (Tablo 6).

En sık rastlanılan semptom horlamadır (43). Horlama şikâyeti olan hastaların %35' inde OUAS tespit edilmektedir (44).

OUAS' de altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir. Standart polisomnografi parametreleri tablo 7' de gösterilmiştir. OUAS' ta yardımcı tanı yöntemleri ise tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 6. Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar (41).

Majör Semptomlar

Horlama
Tanıklı apne
Gündüz aşırı uykululuk hali

Kardiyopulmoner Semptomlar

Noktürnal aritmiler
Uykuda boğulma hissi
Atipik göğüs ağrısı

Nöropsikiyatrik Semptomlar

Sabah baş ağrısı
Yetersiz ve bölünmüş uyku
İnsomnia
Karar verme yeteneğinde azalma
Karakter ve kişilik değişiklikleri
Çevreye uyum güçlüğü
Depresyon, anksiyete, psikoz
Uykuda anormal motor aktivite

Diğer Semptomlar

Ağız kuruluğu
Gece terlemesi
Noktürnal öksürük
Libido azalması, impotans
Gastroözefageal reflü

Tablo 7. Standart polisomnografi parametreleri.

Polisomnografi parametreleri.	
1	Elektroensefalografi (EEG)
2	Elektrookülografi (EOG)
3	Elektromiyografi (EMG-submentalis)
4	Oro-nazal hava akımı
5	Torakoabdominal hareketler
6	Oksijen satürasyonu (SO ₂)
7	Elektrokardiyografi (EKG)
8	Elektromiyografi (EMG-tibialis)
9	Vücut pozisyonu

Elektroensefalografi, elektrookülografi ve submental elektromiyografi ile uykunun evreleri tespit edilir. Oro-nasal hava akımı ve torakoabdominal solunum hareketlerinin değerlendirilmesiyle apne-hipopne var olup olmadığı, varsa tipi ve süresi belirlenir. Oksijen satürasyonu ile postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların olup olmadığı, varsa hangi derecede olduğu ve süresi belirlenir. Kalp ile ilgili patolojiler (miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi, aritmi) nabız ve elektrokardiyografi kaydı ile belirlenir. Elektromiyografi tibialis ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri değerlendirilir (10).

Tanı PSG'de saptanan AHİ derecesi ile konulur.

AHİ

- <5 ise normal,
- 5-15 arasında ise hafif,
- 15-30 arasında ise orta
- ≥30 ise ağır OUAS olarak sınıflandırılmıştır (46).

Tablo 8. OUAS' da yardımcı tanı yöntemleri (47)

1	Kan tetkikleri
2	İdrar tetkikleri
3	Akciğer grafisi
4	Solunum fonksiyon testleri
5	Arteriyel kan gazları
6	Arteriyel kan basıncı
7	EKG
8	Ekokardiyografi
9	Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi için testler

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

Hastaların geceleri sık sık apne nedeniyle uyanmaları sonucu ertesi gün aşırı uykululuk hali hissederler. Güne yorgun ve halsiz bir şekilde başlarlar. Gündüz aşırı uykululuk halini standardize etmek için çeşitli formlar geliştirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Gündüz aşırı uykululuk hali tespitinde kullanılan testler

Subjektif testler
• Stanford uykululuk skalası
• Karolinska uykululuk skalası
• Epworth uykululuk skalası
Objektif testler
• Multipl uyku latansı testi
• Uyanıklığın korunması testi
• Pupillometri

Gündüz aşırı uykululuk hali en çok pratik uygulaması kolay olan Epworth uykululuk skalası (EUS) ile ölçülür.

EUS kişinin gün içi değişik durumlarda uykuya eğilimini ölçen 8 sorudan oluşan bir testtir. Her soruya aşağıda sıralanan durumlara göre 0-3 puan arasında bir değer verilir.

- 0 ---- Kesinlikle yok
- 1 ---- Az olasılık var
- 2 ---- Orta olasılık var
- 3 ---- Yüksek olasılık var

Tablo 10. Epworth uykululuk skalası

DURUM	PUAN
Otururken ve okurken	
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Öğle yemeğinden sonra	
Televizyon izlerken	
Öğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	

Skor 0-24 arasında değişir. Bu skala ile elde edilen puan 10 ve üzerinde ise hastalarda gündüz aşırı uyku hali olduğu kabul edilir (60).

2.2.2.2.5 OUAS Sınıflaması;

AHI' ye göre OUAS' ın klinik ağırlığı derecelendirilir (48, 49).

- <5 ise normal,
- 5-15 arasında ise hafif,
- 15-30 arasında ise orta,
- ≥30 ise ağır OUAS olarak sınıflandırılmıştır (46).

2.2.2.2.6 OUAS Tedavisi;

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde yaşam biçimi değişiklikleri ve spesifik tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Yaşam biçimi değişikliği tüm hastalara uygulanmalıdır. Spesifik tedavi ise her hasta ayrı ayrı değerlendirilerek verilmelidir. Tedavi algoritması şekil 2' de gösterilmektedir.

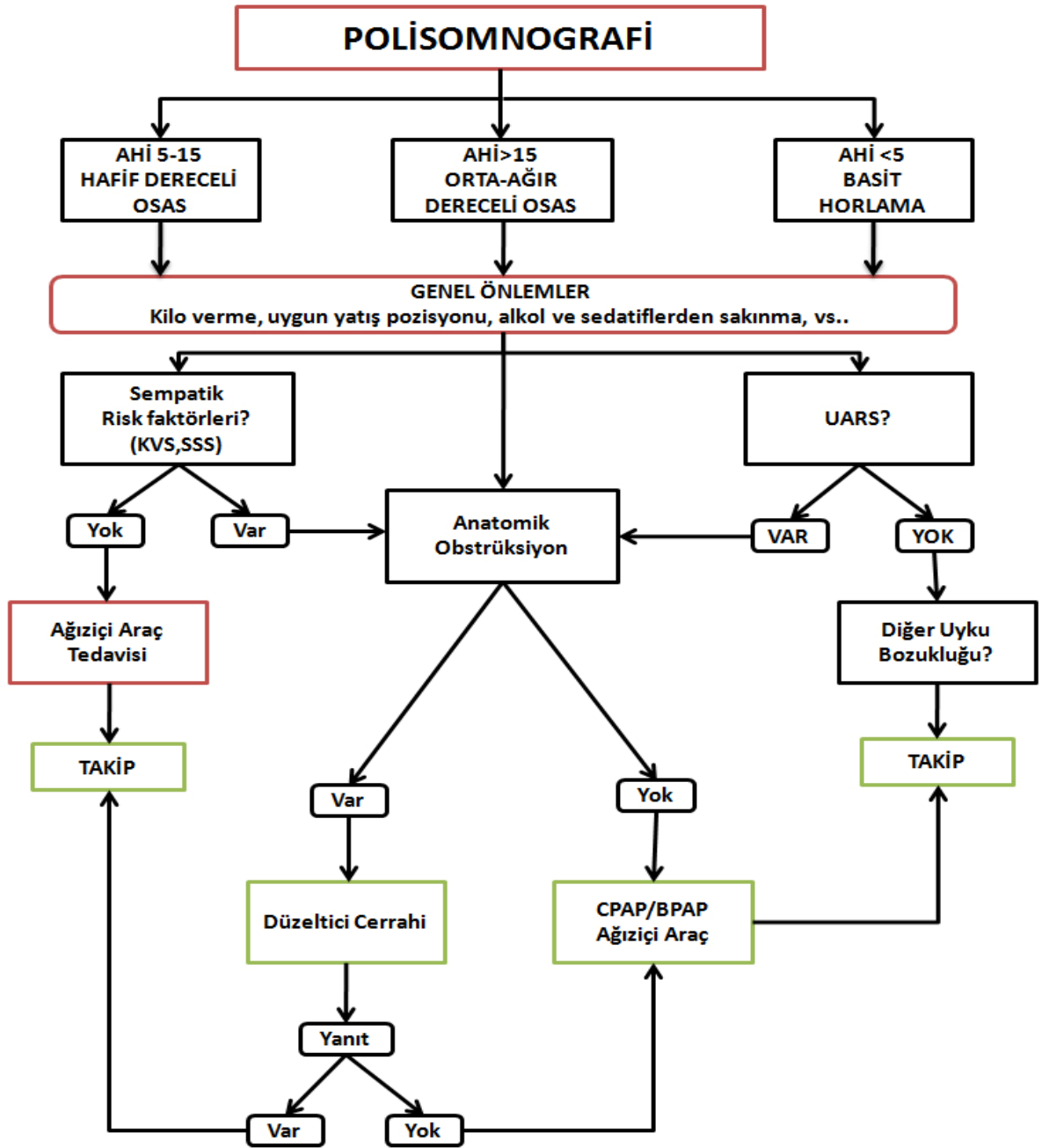
OUAS tedavi seçenekleri (50):

1. Yaşam Biçimi Değişiklikleri

- Kilo verme
- Uyku pozisyonunun değiştirilmesi
- Sigara ve alkolün bırakılması

2. Spesifik tedaviler

- Pozitif hava yolu basınç tedavisi
- Ağız içi apareyler
- Cerrahi
- Farmakolojik



Şekil 2. OUAS tedavi algoritması (51)

2.3. Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri

Uykuda periyodik bacak hareketi (PLMS), sıklıkla ayak bileğinde, bacaklarda periyodik, stereotipik ekstansiyon hareketleriyle karakterizedir. Diz ve kalçada da görülmekle birlikte nadiren kollarda da olabilir.

PSG' de pretibial EMG ile tanı konulur. EMG' de; 5-90 saniye aralıklarla ortaya çıkıp, yaklaşık olarak 0,5-5 saniye süren ve en az 4 kez tekrarlayan istem dışı periyodik hareketler ile anlaşılır.

Uykudaki periyodik bacak hareketleri en belirgin olarak NREM 1. ve 2. evrede görülmektedir. REM dönemi ve NREM 3. evrede fazla görülmez (52).

Amerikan Uyku Bozuklukları Cemiyeti' nin (ASDA), 2014 yılında revize ettiği uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması- 3' e (ICSD-3) göre; erişkinlerde uykuda saat başına düşen hareket sayısı 15' in üstündeyse patolojik kabul edilmektedir (61).

PLMS yakınmaları olan hastalarda beraberinde yorgunluk, halsizlik, gündüz uyuklama hali gibi şikayetler de vardır.

2.4. OUAS Sonuçları

Uyku sırasında sağlıklı bireylerde solunum ve dolaşım sistemi de dahil olmak üzere tüm sistemlerde değişiklikler oluşmaktadır. Uykuda solunumun hız ve ritmi, solunum merkezinin kimyasal ve mekanik kontrolü değişmekte, ventilasyon azalmakta ve kan gazlarında değişiklikler olmaktadır. Tüm bunların uykuda solunum bozukluğu olan hastalardaki yansımaları daha belirgin olarak görülmekte ve özellikle obstrüktif uyku apne sendromundaki bu değişiklikler hastalığın morbidite ve mortalitesinde artışa sebep olmaktadır. OUAS' da uykuda ani ölümler de sonuçlanabilecek durumlar Tablo 11' de görülmektedir (62).

Tablo 11. OUAS sonuçları

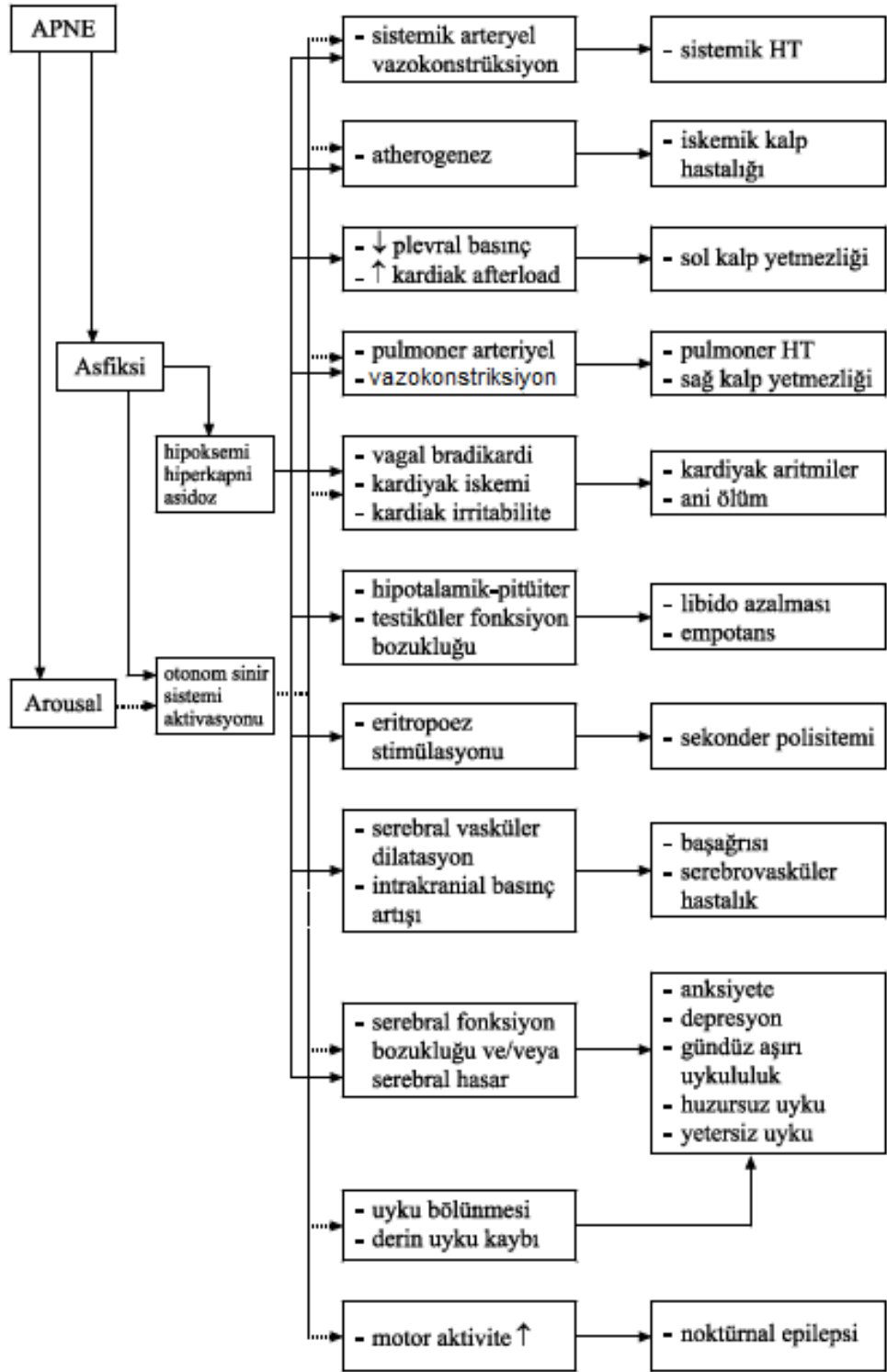
Kardiyovasküler	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler
Pulmoner	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete
Endokrin	Libido azalması Empotans
Nefrolojik	Noktüri Proteinüri Nokturnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma
Diğer	İşitme kaybı Glokom
Mortalite	

OUAS'ın uykuda ölüme kadar varan komplikasyonlarının temelini başlıca iki olay oluşturur.

Bunların birincisi asfiksi ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır. Bu durum intratorasik negatif basınç artışına ve sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

İkincisi ise sık tekrarlayan apne ve arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonudur. Ancak bu iki olay birbirinden bağımsız olmadığı gibi OUAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynamakta ve morbidite ve mortaliteyi belirlemektedir. OUAS' ın sonuçlarına ait patogenez Şekil 3' te görülmektedir (63,64).

OUAS' lı hastalardaki mortalitenin en sık sebepleri; kardiyovasküler patolojiler, serebrovasküler patolojiler, trafik kazalarıdır.



Şekil 3. OUAS sonuçlarının patogenezi

2.5. OUAS' un Kardiyovasküler Sonuçları

OUAS' lılarda uyku sırasında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm riski mevcuttur ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler kökenlidir (62).

Belirli bazı predispozan faktörlerin rol aldığı OUAS' ta oluşan hemodinamik ve nörohormonal değişiklikler, yaşanan aralıklı hipoksemi ve hiperkapni atakları, arousallar, toraks içi negatif basınç artışı, sempatik aşırı aktivasyon, vazokonstrüksiyon ve periferik direnç artışı ile birlikte gelişen oksidatif stres, artmış inflamasyon ve protrombotik faktörler ile endotel disfonksiyonu, kronik dönemde bu sendromun en sık komplikasyonları olan kardiyovasküler olaylara yol açabilmektedir (65,66).

Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmektedir.

Kardiyovasküler sistemde sistemik arteryel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, ani ölüm görülebilmektedir (Tablo 12).

OUAS ile ateroskleroz için pek çok risk faktörü ortaktır; Obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara, CRP seviyelerinde artış ve insülin direnci.

Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesi ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır. Oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun aterosklerozu arttırdığı, böylelikle serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır (25).

Bazı kardiyovasküler biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem taşımaktadır (67).

İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanamamıştır. Ancak bazı kardiyak biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem

taşımaktadır. Kardiyak biyobelirteçlerden birisi de kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteindir (hFABP).

hFABP, daha çok kalpte bulunan, dolaşımda ve kalp dışı dokularda daha az miktarda olan ve 15 kDa ağırlığında küçük sitoplazmik bir proteindir (3).

Fizyolojik rolü, hidrofobik uzun zincirli yağ asitlerini, sitrik asit siklusu aracılığıyla mitokondri içindeki metabolizmaya katılmaları için, hücre zarından hücre içine taşımaktır. Hücre zarı hasarında hücre dışına bolca hFABP salınmakta ve küçük bir molekül olduğundan kolayca dolaşıma geçmektedir (4).

Miyokard infarktüsü semptomlarının başlamasından en az 1,5 saat sonra kanda hFABP belirmekte, altıncı saatte zirve yapmakta ve 12-24. saatlerde normale gelmektedir. Bu özellikleri ile hFABP, akut miyokard infarktüsü tanısında önem kazanmaktadır ve miyokardiyal iskemiye karşı duyarlılığı ve özgüllüğü son derece yüksektir (5).

hFABP' nin CK-MB ve troponin-I' den daha erken zirve yaptığı gösterilmiş ve perioperatif miyokardiyal hasarlanma için hızlı bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (6).

Kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OUAS' lı hastalarda, noktürnal hipokseminin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağının araştırıldığı bir çalışmada, ortalama hFABP düzeyleri, uykuda desatürasyon periyodu (< %80) ile ilişkili bulunmuştur (14).

Yüksek hFABP seviyeleri OUAS ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunulmuştur (68).

OUAS'da oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açması ile ilgili ciddi veriler vardır.

Erken ateroskleroz için kullanışlı bir marker da karotis intima media kalınlaşmasıdır (CMIT), kardiyovasküler riskin erken dönemde değerlendirilmesi için kullanılması öne sürülmüştür.

OUAS olgularındaki CMIT artışı, aterosklerozun bir göstergesidir ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür.

Lubrano ve ark. OUAS' lı hastalarda vücut yağ dağılımının hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve obes hastalarda hem kardiyak adiposite hem de anormal vücut yağ dağılımı ile ilişkili sonuçlara varmışlardır. Bu hastalarda sol ventriküler kütle ve CMIT' te anlamlı artışlar tespit edilmiştir (39).

Epikardiyal yağ kalbin viseral yağ deposu olup ve visseral obeziteyi genel obeziteden daha iyi yansıtır (42).

Akilli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada cinsiyetin leptin ve epikardiyal yağ kalınlığı üzerine olan etkileri ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış ve kadınlarda leptin ile epikardiyal yağ kalınlığı (EFT) düzeylerinin OUAS şiddetinin değerlendirilmesinde erkeklere göre daha anlamlı veriler sunduğu ortaya konmuştur (55).

TABLO 12: OUAS' ta eşlik eden kardiyovasküler patolojiler

- **Sistemik hipertansiyon**
- **Koroner kalp hastalığı**
- **Kardiyak aritmiler**
 1. **Bradikardiler**
 - Sinüs bradikardisi
 - Atriyoventriküler blok
 2. **Taşikardiler**
 - Supraventriküler taşikardi
 - Atriyal fibrilasyon
 - Ventriküler taşikardi
- **Kalp Yetmezliği**
 1. **Sol ventrikül sistolik disfonksiyon**
 2. **Sol ventrikül diastolik disfonksiyon**
 3. **Konjestif Kalp yetmezliği**
- **Serebrovasküler hastalık**
- **Pulmoner hipertansiyon**

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya prospektif olarak Ağustos 2014 ile Nisan 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezinde yatırılarak Polisomnografi çekilen 149 kişi alındı.

Apne hipopne indeksi (AHİ) < 5 olan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. AHİ ≥ 5 olanlar OUAS grubunda kabul edildi. OUAS tanılı hasta grubunda ≥ 5 AHİ <15 arasında Hafif OUAS, ≥ 15 AHİ <30 ise orta OUAS ve AHİ >30 olanlar ise ağır OUAS olarak sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda serum kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein düzeyleri ölçüldü.

Olguların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksleri, bel çevresi, boyun çevresi, sigara kullanımı, polisomnografi verileri, periyodik bacak hareketleri, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), AHİ, CMIT ve EFT ölçümleri yapıldı.

PSG işlemi hastaların uyku merkezimizde tüm gece yatarak uyku ve solunum parametrelerinin otomatik kaydedildiği cihazlarla sağlandı.

Olgu Seçimi

Tüm olgular doktorları tarafından veya kendi kendileri tarafından horlama, tanıklı apne veya gün içinde uykululuk şikayetlerinden en az birinin olması nedeniyle OUAS açısından değerlendirilmek üzere Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezine başvuran hastalardı. Polisomnografik kayıtlarında uyku süresi en az 240 dakika olan olgular çalışmaya alındı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma protokolü için onay alındı ve her katılımcıdan aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya bilinen santral apnesi, üst hava yolu resistansı, hematolojik bozuklukları, nörolojik bozuklukları, kardiyovasküler hastalığı, akciğer hastalığı, diyabet, aktif enfeksiyonlar, hepatitler, kanser, böbrek yetmezliği ve diğer metabolik hastalığı olanlar alınmadı. PLMS' i etkileyecek ilaç

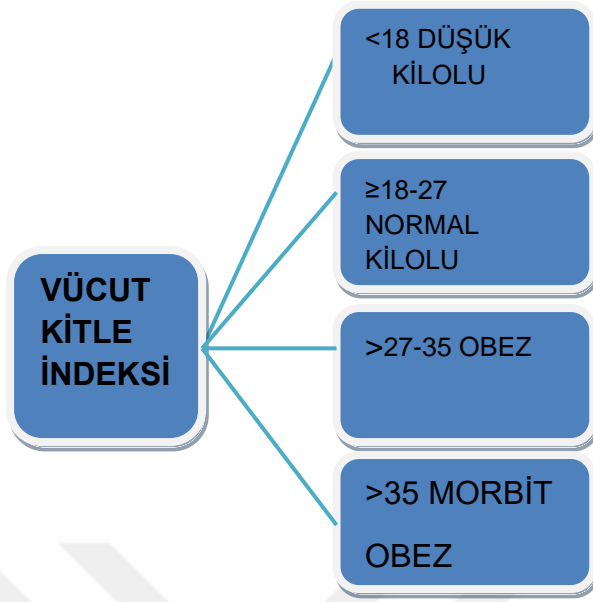
(dopaminerjik ilaçlar, opiyatlar, benzodiyazepinler ve trisiklik antidepresanlar vs.) kullanan hastalarda çalışmaya alınmadı.

Polisomnografileri yapılan ve dışlama kriterlerini taşımayan 149 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan PSG sonucuna göre 99' u OUAS ve 50' si kontrol hastası olarak kabul edildi.

Diagnostik ölçüm öncesinde vakalardan tam medikal öykü alındı. Hastalarda veya kontrol grubunda uyku–uyanıklık davranışını veya sirkadiyan sistemi etkileyecek anlamlı komorbiteler yoktu.

Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik veriler kaydedildi. Aktif sigara içiciliği en az son 6 aydır sigara içmek olarak tanımlandı. 6 aydır sigarayı bırakanlar (ex-smoker) ile hiç sigara kullanmayan vakalar sigara içmeyen grup olarak kabul edildi.

Vücut ağırlığı 0,1 kg duyarlılıkla ölçüldü. Boy çıplak ayak ile 0,01 metre hassasiyetle ölçüldü. VKİ, vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine (kg/m^2) bölünmesi ile hesaplandı (71). VKİ derecesine göre hastalar sınıflandırıldı (69) (Şekil 4).



Şekil 4. Vücut kitle indeksi sınıflaması

Polisomnografik Değerlendirme.

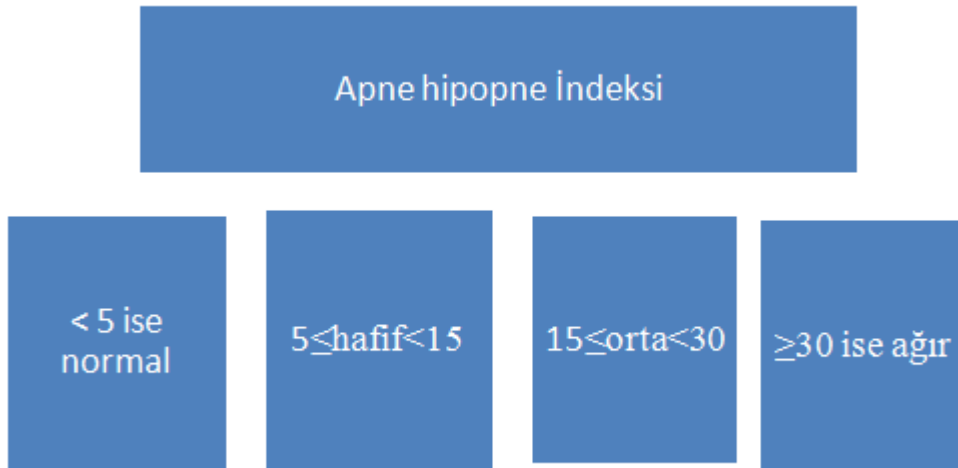
Polisomnografi kayıtları, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezinde, Compumedics marka, 44 kanallı E serisi polisomnografi cihazı (E-Series Compumedics™, Melbourne, Victoria, Australia) ile yapıldı. Hastaların uykusu minimum 8 saat olmak üzere monitörize edildi. Tüm gece polisomnografik çalışmalar aşağıdaki parametreler ile takip edildi. Elektroensefalografi (EEG) kayıtları elektrotların yerleşim yerlerini gösteren, uluslararası 10–20 sistemine göre; C3/A2 ve C4/A1 olarak 2 kanal yapıldı, 2 Elektrookülografi(EOG), çene ve her iki tibialis anterior kas bipolar yüzeyel elektromyogramı ve vücut pozisyonu ve hareket sensörleri kullanıldı. Solunumsal olayları gözlemek için ağız ve burun hava akımı (oronazal kanül ve termistor ile) ölçüldü. Solunum hareketleri torakal ve abdominal bantlar yardımıyla kaydedildi. Horlama, boynun ön-üst kısmına larenks üzerine yerleştirilen mikrofon ile değerlendirildi. Uyku süresince oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile ölçüldü ve bir elektrokardiyogram kullanıldı. Tüm gece kızılötesi video ile polisomnografik data ile senkronize kayıt yapıldı ve dijital formatta depolanıldı. PSG kayıtları

30 sn' lik epoklar halinde Rechtschaffen ve Kales' in standart kriterlerine göre skorlandı (70).

PSG'de uyku evresi Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) 2007 kriterlerine göre belirlendi (72). Apne ve hipopne AASM kriterlerine göre tanımlandı. Bu çalışmada, veriler apne-hipopne indeksi (AHİ) olarak ifade edildi ve apne-hipopne/saat sayıları hesaplandı. AHİ > 15 olması OUAS tanısını koydurur (72) (Şekil 5). Bacak hareketleri (Leg movements - LMS) de AASM 2007 kriterine göre skorlandı (72).

Bir periodik bacak hareketi dizisi uyku sırasında 5-90 sn arasında dört veya ardışık LMS olmasına denilmektedir (72). PLMS indeksi (PLMSI) PSG de total PLM olaylarının total uyku süresine bölünmesi ile tanımlandı.

Bütün kayıtlar bilgisayar ortamında, manuel olarak, sertifikalı uyku bozuklukları uzman hekimi tarafından skorlandı. Bu şekilde uyku evreleri, solunumsal olaylar ve bunların özellikleri elde edildi.



Şekil 5. AHİ Sınıflaması(46)

Ekokardiyografik Değerlendirme

Karotis arter doppler USG Phillips 4000 HDI marka cihazla 7-12mhz'lik lineer probe ile boynu kalın ve kısa hastalarda ise 4-7mhz'lik lineer probe ile bilateral karotis arter doppler USG incelemesi yapıldı. Hastalar sırt üstü

pozisyonda yatırılarak, her iki İnternal karotis arterin (İKA) bifürkasyonundan 1 cm sonraki, hemodinaminin en az etkilendiği noktadan ölçüm yapılması, transvers düzlemde ve diyastolik evrede; İKA' nın intima-media kalınlığı ve epikardiyal yağ kalınlığı ilişkisi ile CMIT üzerine etkisi araştırıldı.

Bunun yanı sıra, OUAS' lı olgularda karotis arter CMIT'na yol açan faktörlerin analizi de yapılmıştır. Ölçümler B mod USG ile yapıldı ve Renkli doppler USG incelemesi sadece hipoekoik ve kalsifik plakları dışlamak amacı ile kullanıldı. Hipoekoik ve kalsifik plağı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Analizi

hFABP, (ELISA Kit. Sunredbiological Company) Ölçümü;

PSG sonrasında her katılımcıdan minimal turnike yöntemi uygulanarak antekubital venden sekiz mililitre (ml) kan alındı. 8 ml kan antikoagulan içermeyen tüplere konuldu. Bu kan örnekleri santrifuj öncesi 20 dakika pıhtı oluşumu için bekletildi. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dk süre ile santrifüj edilip serum örnekleri ayrıştırıldıktan sonra plastik kapaklı tüpler içerisinde analiz zamanına kadar -80 derecede muhafaza edilerek ve ölçüm günü çözülerek Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya AD Laboratuvarında ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay) metodu üretici protokollerine göre analiz edildi.

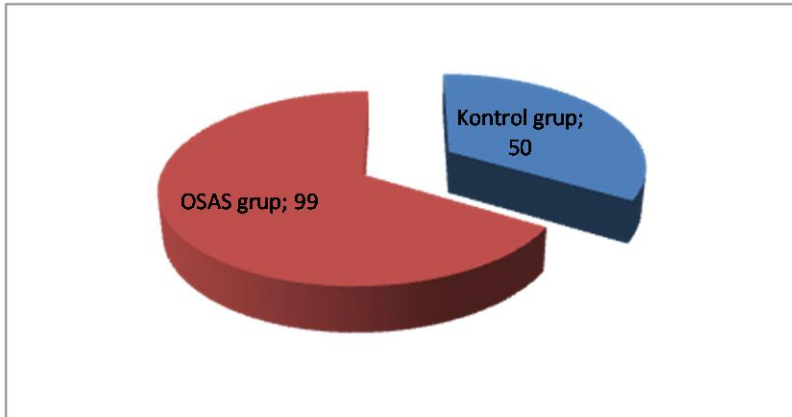
CRP düzeyleri nefelometrik metod ile yapıldı. Kolesterol, açlık trigliserit, HDL-kolesterol ve açlık kan şekeri plazma konsantrasyonları Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak enzimatik kimyasal temizleme metodu ile ölçüldü. LDL kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre hesaplandı.

İstatistik Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 15.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov–Smirnov Testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren çalışma ve kontrol grubu parametrelerinin karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

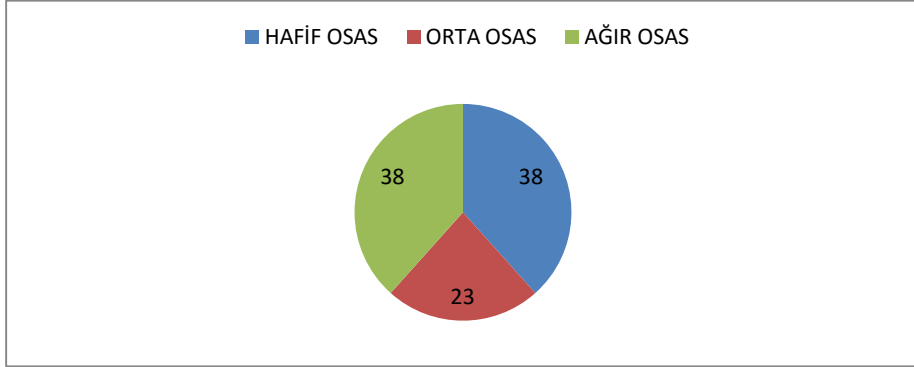
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan gündüz uyuklama hali ve horlama gibi şikayetleri olan 149 hastanın 99' un PSG'sinde $AHI \geq 5$ OUAS olarak tespit ettik. 50 sinin PSG'sinde $AHI < 5$ tespit ettik. $AHI \geq 5$ olan 99 kişi hasta ve $AHI < 5$ olan 50 kişi kontrol grubu olarak ayrıldı. (Şekil 6).



Şekil 6. Grupları oluşturan hasta sayısı

OUAS hasta grubunun; %38'i hafif OUAS, %23'ü orta OUAS ve %38'i ağır OUAS idi (Şekil 7).

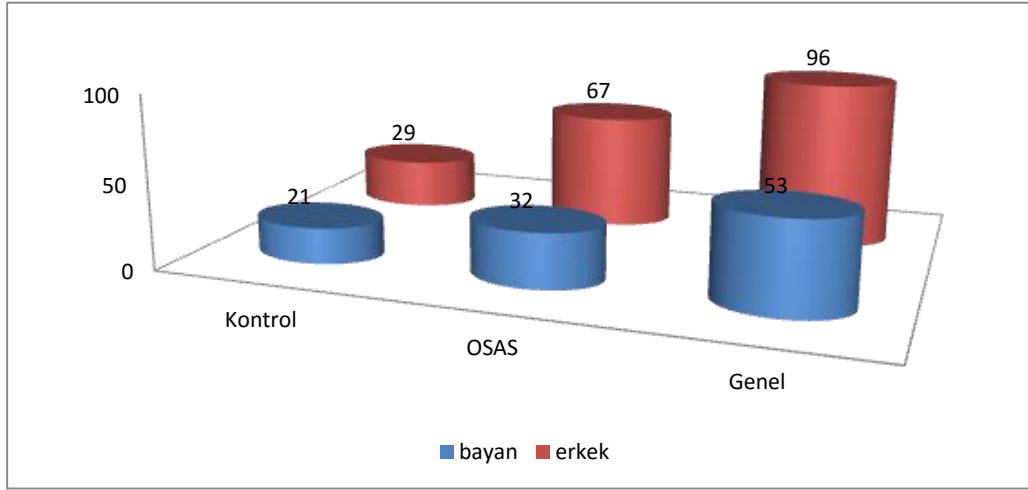


Şekil 7. OUAS grubundaki hastaların AHI' ye göre sınıflaması

Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet

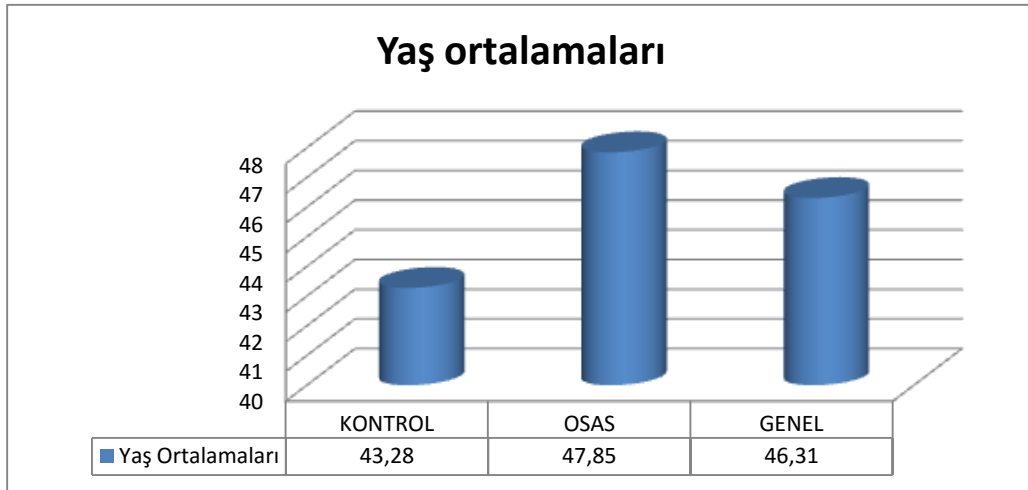
- OUAS grubunda bayan 32 (%32,3), erkek 67 idi (%67,7). (Şekil 8).
- Kontrol grubunda bayan sayısı 21 (%42), erkek 29' du.(%58).
- Kontrol ve OUAS hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).
- OUAS alt gruplarında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).



Şekil 8.Cinsiyete göre gruplar arası dağılım

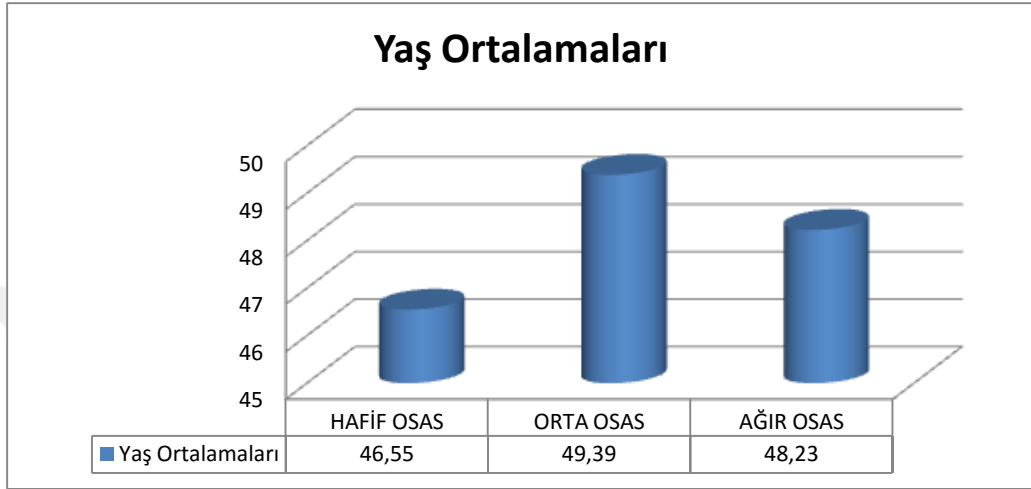
Yaş

- OUAS grubun yaş ortalaması $47,85 \pm 11,55$ yıl, kontrol grubun yaş ortalaması $43,28 \pm 12,12$ yıl idi (Şekil 9).
- Hafif OUAS grubunda yaş ortalaması $46,55 \pm 12,48$ yıl, orta OUAS grubunda yaş ortalaması $49,39 \pm 10,21$ yıl ve ağır OUAS grubunda yaş ortalaması $48,23 \pm 11,51$ yıl idi (Şekil 10).



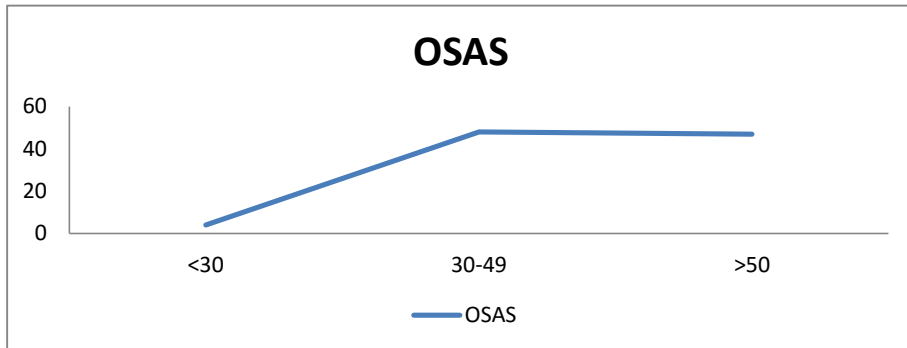
Şekil 9. Yaş ortalamaları

- Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması, OUAS gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,026$).
- AHİ grupları arasında yaş ortalaması anlamlı fark izlenmedi ($p=0,530$).



Şekil 10. OUAS hasta alt gruplarında yaş ortalaması

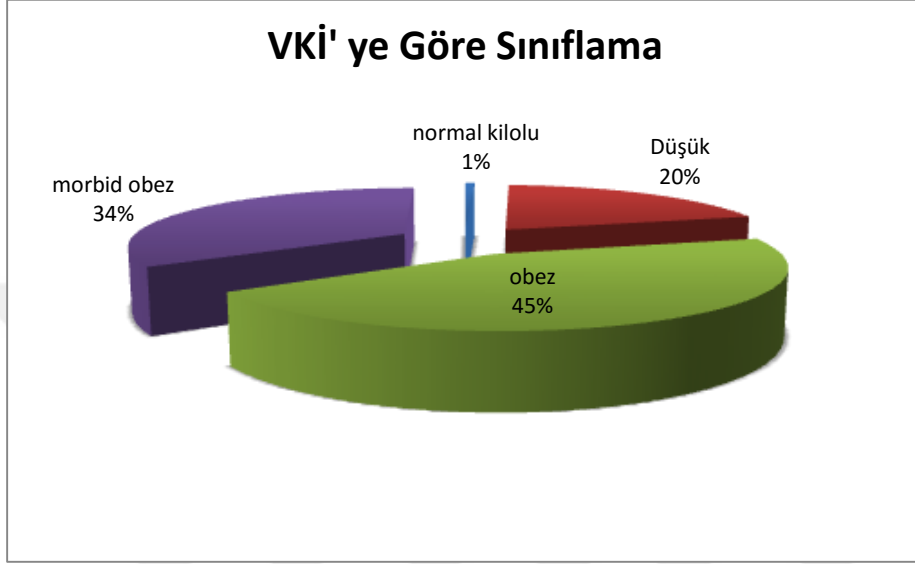
- OUAS sıklığının 30-49 yaş arasında pik yaptığını, sonrasında giderek azaldığını tespit ettik (Şekil 11).



Şekil 11. Yaş aralığına göre OUAS hasta dağılımı

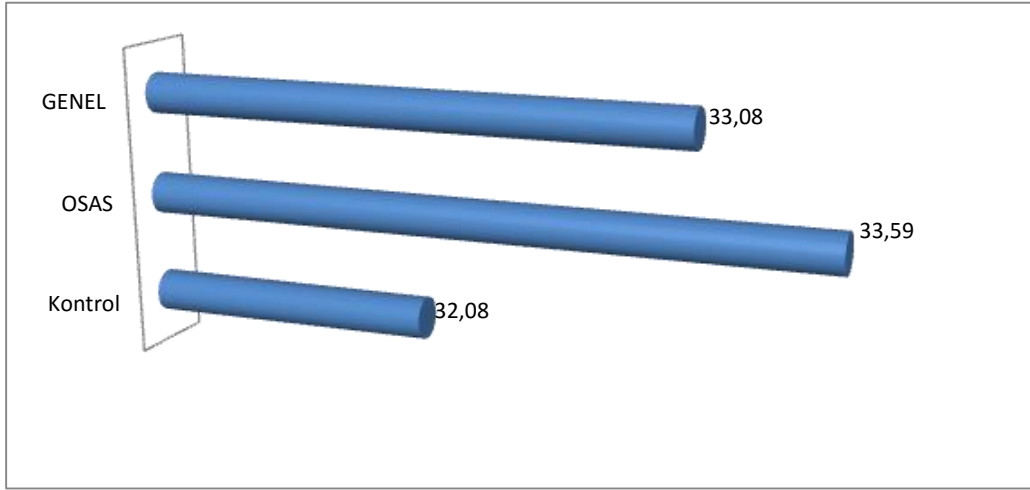
Grupların Vücut Kitle İndeksine Göre Sınıflandırılması

- 149 olgunun 1' i normal kilolu (VKİ $\geq 18-27$) (%0,7),30 olgu düşük kilolu (VKİ < 18) (%20,1), 67 olgu obez(VKİ $> 27-35$) (%45), 51 olgu morbit obez (VKİ > 35) di (34,2) (Şekil 12).



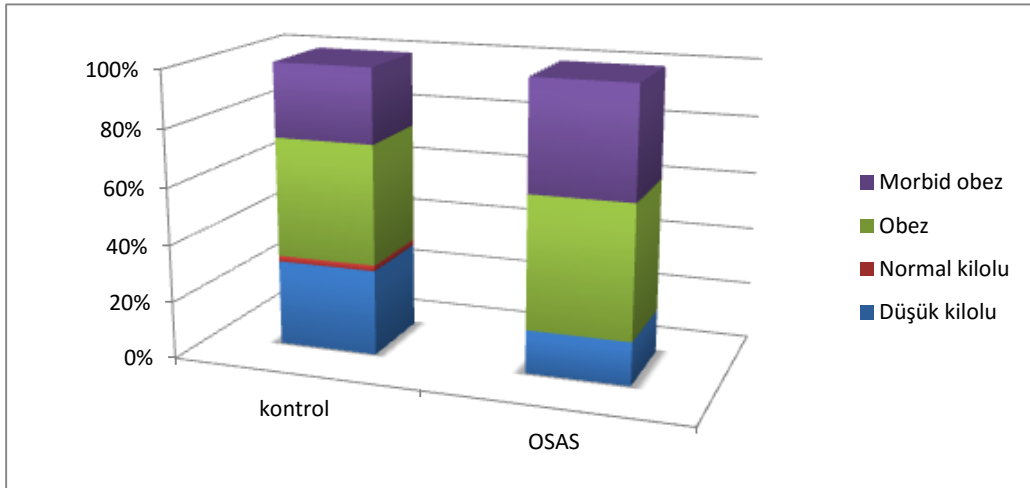
Şekil 12.Olguların VKİ' ye göre dağılımı

- Kontrol grubun BKİ ortalaması 32,08
- OUAS grubun 33,59
- Genel ortalama 33,08 idi (Şekil 13).



Şekil 13. Olguların VKİ ortalaması

- Kontrol grubunda VKİ ortalaması ile OSAS hasta grubuna göre anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,25$).
- VKİ ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi ($p < 0,05$, $r = 0,394$, $r = 0,297$).

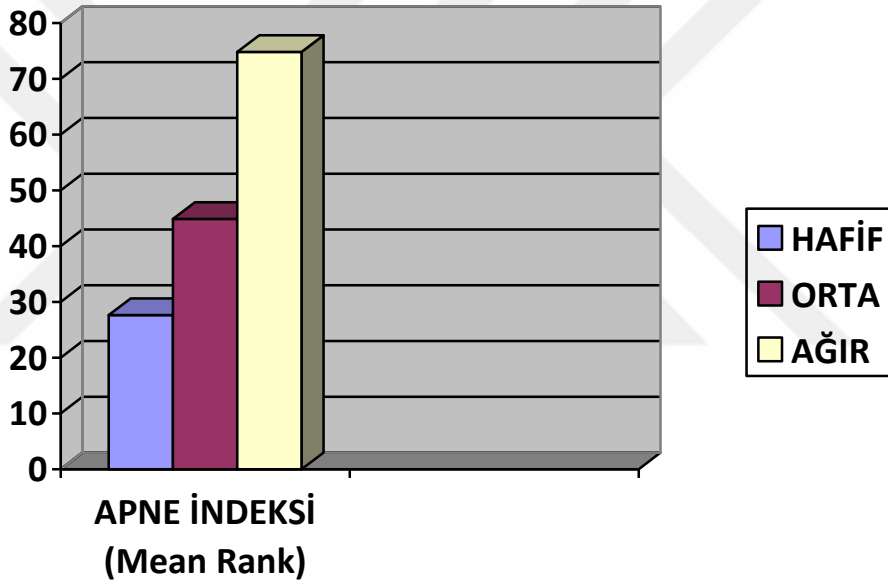


Şekil 14. Gruplar arası VKİ karşılaştırması

Çalışmamızda OUAS hasta grubunda normal kiloda hasta yoktu. OUAS lı hastaların % 15,2 si düşük kilolu, %46,5' i obez, %38,4' ü morbid obez tespit edildi (Şekil 14). OUAS grubuyla kontrol grubu arasında VKİ subgruplarının sıklığı açısından fark saptanmadı (p=0,064).

Grupların AHİ' ye Göre Sınıflandırılması

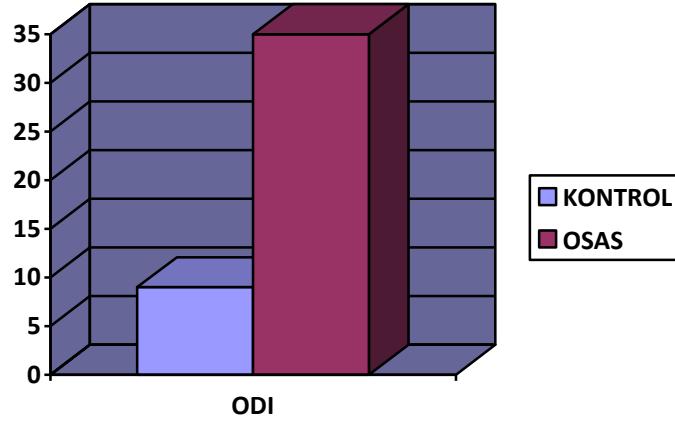
- OUAS grubunda AHİ ortalaması 29,83 adet/saat iken kontrol grubunda 2,2 adet/saat idi (p<0,001).
- OUAS alt gruplarında apne indekside hastalık şiddeti arttıkça yükseldiği saptandı (p<0,001) (Şekil 15).



Şekil 15: OUAS alt gruplarında AHİ

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ)

- OUAS grubunda ODİ ortalama $35,2 \pm 27,7$ iken kontrol grubunda $9 \pm 11,89$ olarak tespit edildi (p<0.05) (Şekil 16).
- OUAS alt gruplarında hastalığın şiddeti arttıkça ODİ anlamlı artış göstermekteydi (p<0.05).



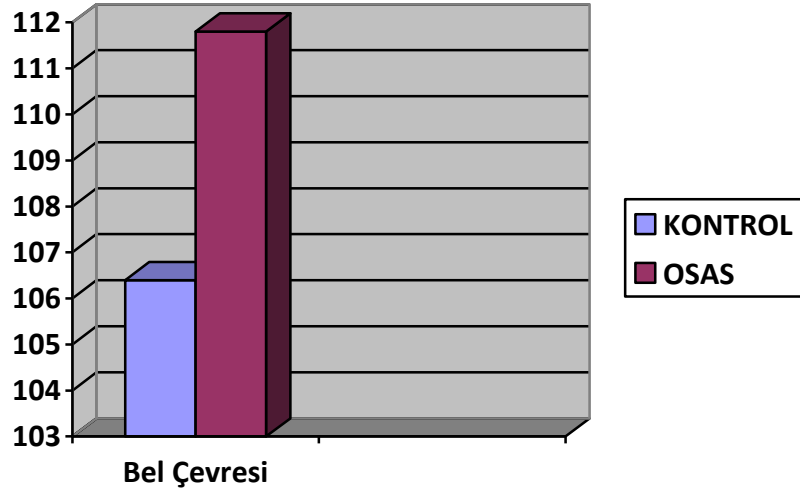
Şekil 16: Oksijen desatürasyon indeksi

Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (PLMS)

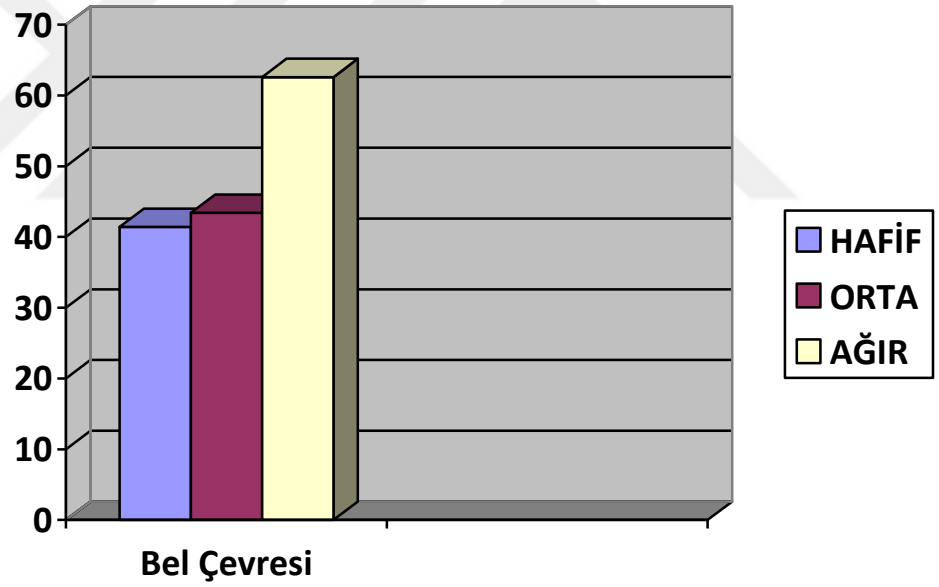
- Uykuda periyodik bacak hareketleri ortalaması OUAS grubunda 6,4 adet/saat iken kontrol grubunda ortalama 9 adet/saat idi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Bel ve boyun çevresi

- Bel çevresi ortalaması OUAS grubu 111,8 cm iken kontrol grubunda 106,4 cm idi ($p<0,05$) (Şekil 17).
- OUAS şiddeti artıkça bel çevresinde de anlamlı artış göstermekteydi ($p<0.003$) (Şekil 18).
- Boyun çevresi ortalaması OUAS grubu 41,01 cm iken kontrol grubunda 39,9 cm idi ($p>0,05$). OUAS alt gruplarında da anlamlı izlenmedi.
- Bel çevresi ile EFT ve CMIT değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$, $r=0,381$, $r=0,320$).
- Boyun çevresi ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$, $r=0,366$, $r=0,269$).



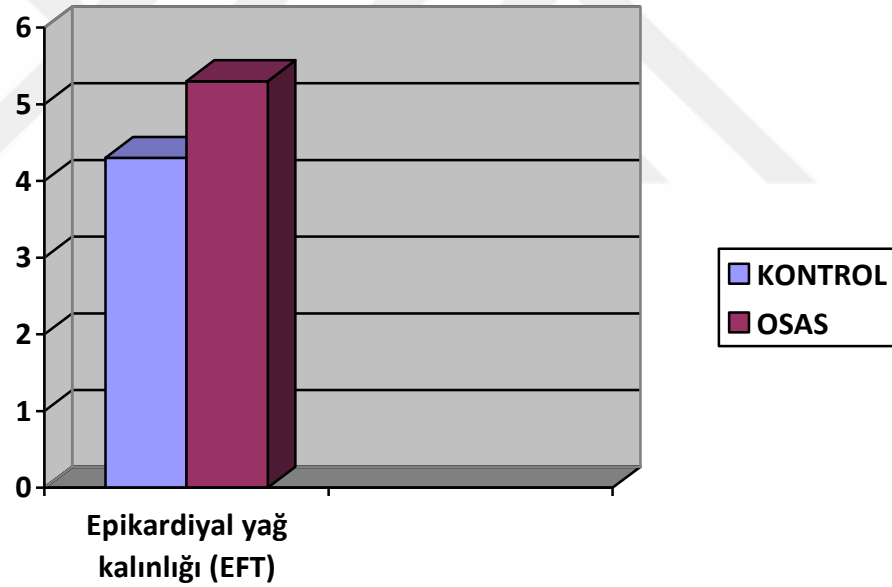
Şekil 17: Bel çevresi



Şekil 18: OUAS hasta alt grupları arasında bel çevresi

Karotis intima-media kalınlığı(CMIT) ve Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT)

- OUAS grubunda CMIT ortalaması $0,67 \pm 0,23$ mm iken kontrol grubunda CMIT ortalaması $0,6 \pm 0,21$ mm idi ($p > 0,05$). OUAS hasta alt grupları arasında CMIT açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi.
- OUAS grubunda EFT ortalaması $5,3 \pm 2,04$ mm iken kontrol grubunda EFT ortalaması $4,3 \pm 1,79$ mm idi ($p = 0,019$) (Şekil 19).
- OUAS hasta alt grupları arasında EFT açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).
- CMIT ve EFT değerleri arasında korelasyon izlendi ($p < 0,001$, $r = 0,468$).

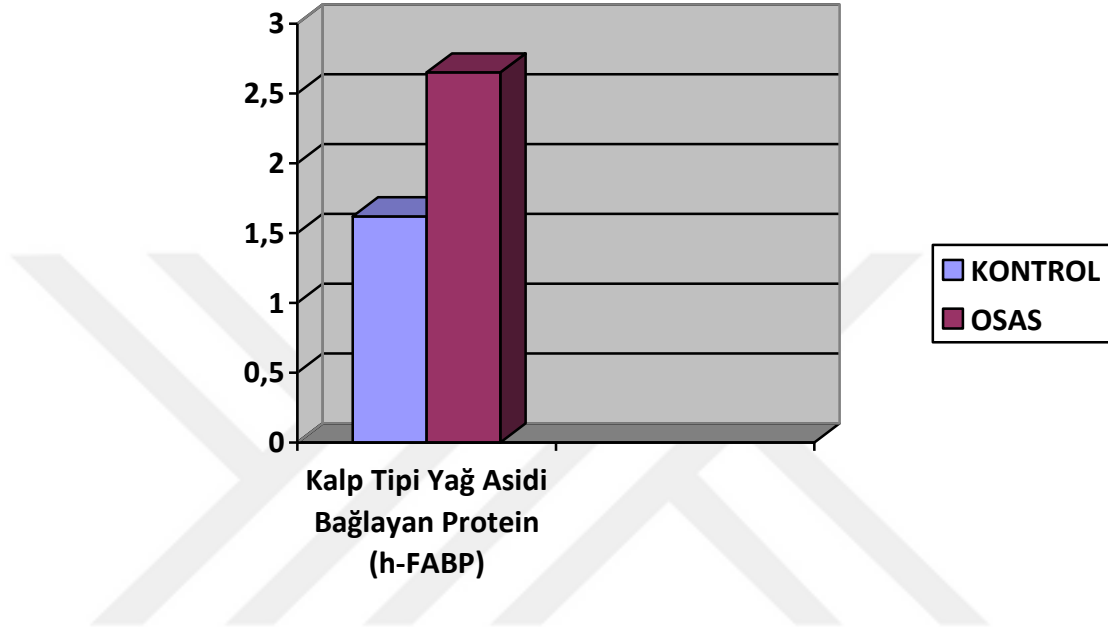


Şekil 19: Epikardiyal yağ kalınlığı

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein (hFABP)

- OUAS grubunda hFABP ortalaması $2,65 \pm 2,1$ ng/ml iken kontrol grubunda hFABP ortalaması $1,62 \pm 0,90$ ng/ml idi ($p = 0,002$). (Şekil 20)

- OUAS hasta alt grupları arasında hFABP düzeyi açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p>0,05$).
- hFABP düzeyi ile CMIT ve EFT değerleri arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 20: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein düzeyleri

C- Reaktif Protein (CRP)

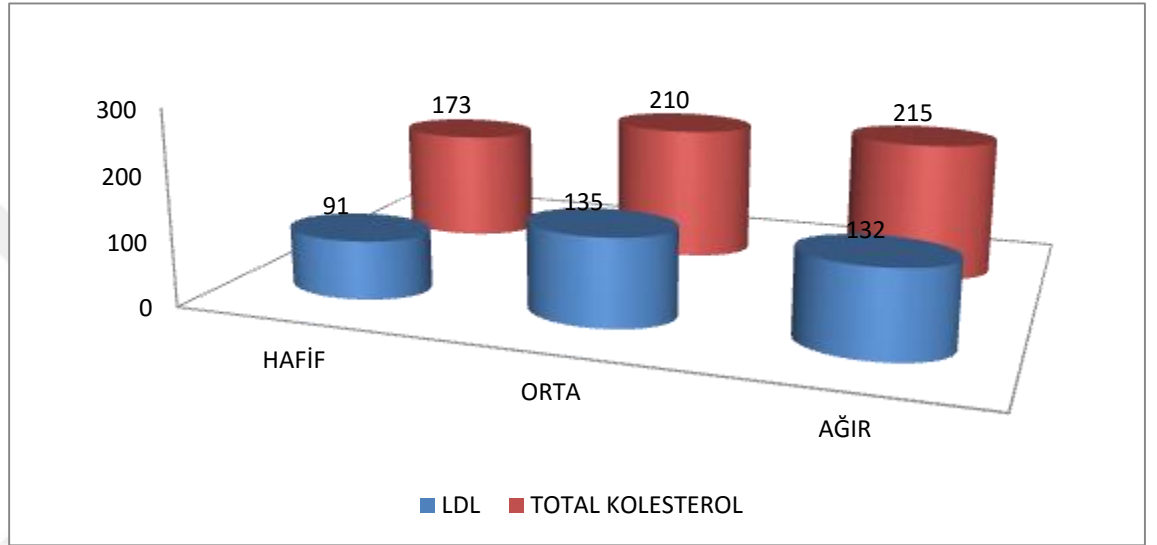
- CRP düzeyi kontrol grubunda ($n=19$) ortalama $0,93\pm0,93$ mg/dl OUAS grubunda ($n=32$) ortalama $0,93\pm0,65$ mg/dl olarak tespit edildi.
- CRP düzeyi kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sigara

- OUAS grunda sigara içen hasta oranı %45 iken kontrol grunda sigara içen hasta oranı %52 idi ($p>0,05$).

Lipid Profili

- Total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri açısında OUAS ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Ancak OUAS hasta alt grupları arasında hastalığın şiddeti arttıkça LDL ve total kolesterol düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 21).



Şekil 21: OUAS hasta alt grupları arasında LDL ve total kolesterol düzeyleri (mg/dl)

TARTIŞMA

OUAS önemli morbidite ve mortalite sebebi olan bir hastalıktır. Toplumda prevalansı %2-9 arasında görülür.

Young ve arkadaşları genel popülasyonda yaptıkları bir çalışmada OUAS' lı erkek/kadın oranını 2,5/1 olarak saptamıştır (81).

Amerikada ulusal sağlık kayıtlarının incelenmesiyle yapılmış bir çalışmada 4309 olgu incelenmiş ve genel OUAS prevalansı %4,7, erkeklerde %6,1 ve kadınlarda %3,1 olarak tespit edilmiştir (83).

Nieto ve arkadaşları tarafından 6132 kişi ile yapılan OUAS' lı hasta taramasında, tanı konulan hastaların %63' ünün erkek, %37' sinin kadın olduğu bildirilmiştir (82).

Biz çalışmamızda gündüz uyuklama hali gibi şikayetleri olup Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezi' ne başvuran dışlama kriterlerini taşımayan toplam 149 hastanın 99' unda (%66,5) OUAS tespit ettik.

Bizim çalışmamızda OUAS' lı olgularda 67 (%67,7) erkek, 32 (%32,3) kadın cinsiyet saptanmıştır. Bu oran literatürdeki benzer çalışmalarla uyumluydu.

Yapılan bazı çalışmalarda OUAS' ın en sık 40-65 yaşlarında görüldüğü ve 65 yaşından sonra prevalansının gittikçe azaldığı belirtilmiştir (85,86). Bizim çalışmamızda da OUAS hasta grubunda ortalama yaş 47,9 yıldı.

Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması, OUAS hasta grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,026$). Bu durumun çalışmaya alınan deneklerin seçiminde sıralı örnekleme metodunun kullanılmasının ve kişilerin PSG sonuçları önceden bilinmediği için yaş-cinsiyet açısından hasta ve kontrol grupları için eşleştirme yapmamış olmamıza bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak OUAS hasta alt grupları arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,530$).

OUAS tanısı için altın standart test polisomnografidir. Polisomnografi ile OUAS' ın klinik ağırlığını belirleyen AHİ tespit edilir.

Şahbaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS tanısı alan 80 olgunun 26' sı (%32) hafif, 15' i (%19) orta ve 39' u (%49) ağır OUAS olarak bildirilmiştir (93).

Bayram ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada OUAS tanısı alan 209 hastanın 26' sının (%14) hafif, 45' inin (%20) orta ve 138' inin (%66.0) ağır OUAS olduğu belirlenmiştir (94) .

Bizim yaptığımız çalışmada OUAS olan grupta 38 hastada hafif (%38,38), 23 hastada orta (%23,23), 38 hastada (%38,38) ağır OUAS tespit edildi.

Obezite, OUAS fizyopatolojisinde önemli yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda kilo artışının, horlama ve gündüz uykululuk halinde büyük artışa neden olduğu gösterilmiştir (92).

Bununla birlikte OUAS' lı hastalar çoğunlukla fazla kilolu veya obezdirler fakat OUAS ağırlığı tayininde iyi bir prediktör değildir (74,78)

Obez hastaların %50-77' sinde OUAS saptandığı bildirilmiştir (89). Güven ve ark. OUAS' lı 67 olgudan, hafif OUAS' lıların %69' unun, orta ve şiddetli OUAS' lıların %77' sinin obez olduğunu saptamışlardır (90).

Kırıçoğlu ve arkadaşları ise 199 OUAS' lı olgudan %76' sında VKİ' nin 26 üzerinde olduğunu saptamışlardır (91).

Bizim çalışmamızda OUAS grubunda obez hasta oranı %45, morbid obez hasta oranı %34 olarak saptandı.

Çalışmamızda VKİ ile EFT ve CMIT değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$).

Vücut kitle indeksi ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda büyük çelişkiler vardır (74,75,76).

Lavie ve arkadaşlarının OUAS'daki plasma homosistein düzeyinin kardiyovasküler morbidite ile ilişkisini inceledikleri çalışmasında gruplar arasında yaş ve VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Ancak Stavikova ve arkadaşlarının OUAS'daki homosistein düzeyini araştırdıkları çalışmada yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (77).

Literatürde bildirilen benzer yayınlarla uyumlu olarak biz de çalışmamızda OUAS' lı hasta grubunda beden kitle indeksini yüksek bulduk.

Boyun çevresi ve VKİ büyük oranda ilişkilidir. Yetişkinlerde bel çevresinin solunum bozuklukları şiddeti arasındaki ilişki boyun çevresiyle ilişkisinden daha güçlüdür (79,80).

OUAS olduğu şüphelenilen hastaların yapılan fizik muayenelerinde, bu hastaların normalden daha fazla vücut ağırlıklarının yanı sıra, kısa ve yağlı bir boyun yapısına da sahip oldukları yorumu sıklıkla yapılmaktadır (87). Boynun kitle yükü nedeniyle hava yolunun daralmasından yola çıkarak, obezitenin boyun üzerindeki yükünden dolayı hava yolunda daralma olabileceğini kabul edilir. Ayrıca boynun bu yük etkisinin uyku esnasındaki kas tonusu üzerindeki etkisini de göz önünde bulundurduğumuzda tam kapanmaya giden bir durum oluşabilir. Bu durum boyundaki yağ dokusu yükünü gösterip, external boyun çevresi şeklinde yansır. Şöyle ki AHİ statik ebat ve dinamik yükün kompleks ilişkisi ile belirlenmektedir. Statik ebat internal farengeal çevre ile dinamik yük ise external boyun çevresi ile açıklanabilir (95). Erkeklerde 43 cm (17 inch), kadınlarda ise 38 cm (15 inch) üstü anlamlı kabul edilmektedir. Uyku apneli hastaların non-apneik horlayan kontrol hastalarından daha kalın boyun yapısına sahip oldukları daha önce gösterildi.

V.Hoffstein ve ark. çalışmalarında, apneik hastaları VKİ, boyun çevresi ve abdominal çevre yönünden non-apneik hastalardan belirgin biçimde yüksek olarak saptadılar. Sonra VKİ ve yaş yönünden aynı olan, biri apneik diğeri non-apneik gruptan olmak üzere 156 hasta belirlediler. Sonuçta abdomen çevrelerini benzer, boyun çevrelerini ise apneik hastalardan belirgin biçimde yüksek buldular ($41,2 \pm 3,5$ cm— $39,1 \pm 3,7$ cm, ($p < 0,0001$)) ve boyun çevresi ile VKİ' nin apne ve horlama ile bariz bir şekilde korele olduğu saptadılar. Burada şu sonuca varıldı; uyku apneli obez hastalar eşit obezlikte olup non-apneik horlayanların daha yağlı bir boyuna sahip olup, boyun

çevresi apne ve horlamanın önemli bir belirleyicisidir (99). Literatürde yağın bölgesel dağılımının bir göstergesi olarak boyun çevresinin kabul görmesinde bir konsensüs vardır (87, 95, 100)

Montoya ve ark.' na göre, boyun çevresinin AHİ' de %29 oranında değişkenlik göstermesine rağmen, VKİ %4 oranında bir değişkenliğe sahiptir. Bu nedenle boyun çevresi AHİ'nin belirleyiciliğinde VKİ 'den daha önemlidir (95). Davies ve ark.' ı da boyun çevresinin OUAS' ı belirlemede genel obeziteden istatistiksel olarak daha belirleyici olduğu görmüşlerdir (100)

Çalışmamızda bel çevresi kontrol grubunda ortalama 106,4 cm OUAS grubu 111,8 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). OUAS hasta alt gruplarında OUAS ağırlığı artıkça bel çevresinde de anlamlı artış göstermekte ($p<0,003$).

Ancak bizim çalışmamızda boyun çevresi kontrol grubunda ortalama 39,9 cm OUAS grubunda ise daha yüksek olarak 41,01 cm saptadık ancak aradaki fark olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

OUAS hastalarında bel ve boyun çevresi ile EFT ve CMIT değerleri arasında pozitif korelasyon saptadık(sırası ile: $p<0,05$, $r=0,381$, $r=0,320$; $p<0,05$, $r=0,366$, $r=0,269$).

Bir çalışmada OUAS' lı hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uykudaki minimum ve ortalama oksijen saturasyonlarının düşük olduğu, desaturasyon indekslerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (96).

Bizim çalışmamızda ODİ kontrol grubunda $9\pm 11,89$ OUAS grubunda $35,2\pm 27,7$ olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ODİ ortalaması, OUAS hasta grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$). OUAS hasta alt gruplarında OUAS ağırlığı artıkça ODİ anlamlı artış göstermekte ($p<0,05$).

Sağlıklı bireylerde normal uyku esnasında hipoksi ve hiperkarbiye verilen solunumsal yanıt azalmaktadır. OUAS' lı hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler nedeniyle daha belirgin hipoksemiler görülmektedir (97).

Uykuda periyodik bacak hareketleri (PLMS), sıklıkla ayak bileğinde, bacaklarda periyodik, stereotipik ekstansiyon hareketleriyle karakterizedir. Diz ve kalçada da görülmekle birlikte nadiren kollarda da olabilir. 30 yaş öncesi nadir olup sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır.

Tanı PSG ile pretibial EMG yapılarak konulur. Erişkinlerde uykuda saat başına düşen hareket sayısı 15' in üstündeyse patolojik kabul edilmektedir (53).

Yapılan bir çalışmada OUAS' lı hastalarda PLMS' nin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda OUAS grubuyla kontrol grubu arasında PLM açısından fark bulunamadı.

OUAS'da oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açması ile ilgili ciddi veriler vardır.

Can ve ark. yaptıkları ve OUAS ile ilişkili serum kardiyak risk faktörlerinin incelendiği çalışmada; serum total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, HDL yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (105). Köktürk ve ark. ile Levie ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada ise çalışmamızda bulunan sonuçlar ile uyumlu olarak gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (106,107).

Çalışmamızda total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak OUAS hasta alt grupları arasında ise LDL ve Total Kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

OUAS' lı hastalarda kardiyovasküler problemlerin artmış sıklıkta olduğu bilinmektedir (73,104). Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki potansiyeli nedeniyle OUAS, uyku ile ilişkili en önemli solunum bozukluğudur. Uykuda apne sırasında oluşan hipoksemi, pulmoner ve sistemik arter basıncındaki artma ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonları nedeniyle OUAS yüksek kardiyak risk oluşturmaktadır. OUAS sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, ani ölüm, serebrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile önemli ilişki göstermektedir.

OUAS'ın uykuda ölüme kadar varan en ağır sonuçları kardiyovasküler sistemle ilgili görülmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve uygun tedavisi sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını düzeltmekle kalmayıp, uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerinde de olumlu etkiler sağlayacaktır (73,102,103).

Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesi ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır. Oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun ateroskleroza arttırdığı, böylelikle serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır (25).

Hipoksemi özellikle koroner kalp hastalarında ciddi etkiler yaratabileceğinden apnenin akut sonuçlarından biri olan noktürnal desatürasyonun tespiti önemlidir. Kan oksijen basıncındaki değişiklikler öncelikle karotis kemoreseptörleri tarafından algılanır, arterioller konstrüksiyon ve artmış katekolamin salgılanması gerçekleşir. Apne sırasında satürasyonun %65'in altına düştüğü durumda hipoksi ile indüklenen sistemik vazokonstrüksiyon olur (101).

Koroner kalp hastalığında uyku da oluşan apneler ve oksijen desatürasyonları miyokard iskemisi ve aritmileri provoke edebileceği gibi tekrarlayan hipoksemi ve sempatik aktivasyon ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynuyor olabilir (103).

Bazı kardiyovasküler biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem taşımaktadır (67).

İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücreyel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Ancak bazı kardiyak biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem taşımaktadır. Kardiyak biyobelirteçlerden birisi de hFABP' dir.

Miyokard infarktüsü semptomlarının başlamasından en az 1,5 saat sonra kanda hFABP belirlemekte, altıncı saatte zirve yapmakta ve 12-24. saatlerde normale gelmektedir. Bu özellikleri ile hFABP, akut miyokard

infarktüsü tanısında önem kazanmaktadır ve miyokardiyal iskemiye karşı duyarlılığı ve özgülüğü son derece yüksektir (5).

Kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OUAS' lı hastalarda, noktürnal hipokseminin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağını araştırıldığı bir çalışmada, ortalama hFABP düzeyleri, uykuda desatürasyon periyodu (<%80) ile ilişkili bulunmuştur (14).

Yüksek hFABP seviyeleri OUAS ve metabolik sendromu ile ilişkili bulunulmuştur (68).

Bizim çalışmamızda da kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (hFABP) düzeyi kontrol grubunda ortalama $1,62 \pm 0,90$ ng/ml OUAS grubunda ortalama $2,65 \pm 2,1$ ng/ml olarak tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Ancak OUAS hasta alt grupları arasında hFABP düzeyi açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p>0,05$). hFABP düzeyi ile CMIT ve EFT arasında korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).

Literatürde OUAS'ın koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar varsa da OUAS ile KAH ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OUAS'ın KAH üzerine net etkisini göstermek, bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş, cinsiyet, obezite, hipertansiyon gibi) nedeniyle zordur (88,102)

Obstrüktif uyku apneli hastalarda endotel bağımlı vasküler relaksasyonun hipertansiyondan bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir ki, bu da obstrüktif uyku apneyle kardiyovasküler disfonksiyon arasındaki patojenik bağlantıyı açıklayabilir. Üst solunum yolu obstrüksiyonunun hipoksemi, kalp hızında değişiklik, kan basıncındaki değişiklik, serebral kan akımındaki farklılık ve intratorasik basınçtaki değişiklikler gibi erken ve uzun dönem etkilerinin hepsi kardiyovasküler disfonksiyon oluşumundaki patofizyolojik mekanizmalardan sorumludur (101).

Erken ateroskleroz için kullanışlı bir marker da CMIT' tir. Kardiyovasküler riskin erken dönemde değerlendirilmesi için kullanılması öne sürülmüştür.

OUAS olgularındaki CMIT artışı, aterosklerozun bir göstergesidir ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (84).

Lubrano ve ark. OUAS' lı hastalarda vücut yağ dağılımının hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve obez hastalarda hem kardiyak adiposite hem de anormal vücut yağ dağılımı ile ilişkili sonuçlara varmışlardır. Bu hastalarda sol ventriküler kütle ve CMIT' te anlamlı artışlar tespit edilmiştir (39).

Silvestrini ve arkadaşlarının OUAS' lı hastalarda ateroskleroz riskinde artışında karotis arter duvar kalınlığının bir belirteç olup olmadığının araştırıldığı çalışmasın OUAS hasta grubunda CMIT' te anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş (18)

Yapılan başka bir çalışmada ağır OUAS' lı hastalarda CMIT kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış izlenmiş. CMIT ile AHİ ve ODI arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (17).

Ancak bizim çalışmamızda CMIT kontrol grubunda ortalama $0,6\pm 0,21$ cm OUAS grubunda ortalama $0,67\pm 0,23$ cm olarak tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Arada fark saptanmasına rağmen anlamlı çıkmaması durumunun çalışmaya alınan vaka sayısının yeterli olmayabileceğine bağlı olduğu düşünüldü.

Beşir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CMIT ile yaş, visseral yağ kitlesi, açlık kan şekeri, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol arasında korelasyon saptanmış (16).

Çalışmamızda VKİ ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0,05$, $r=0,394$, $r=0,297$).

Epikardiyal yağ kalbin viseral yağ deposu olup ve visseral obeziteyi genel obeziteden daha iyi yansıtır (42).

Akilli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada cinsiyetin leptin ve epikardiyal yağ kalınlığı üzerine olan etkileri ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış ve kadınlarda leptin ile EFT düzeylerinin OUAS şiddetinin değerlendirilmesinde erkeklere göre daha anlamlı veriler sunduğu ortaya konmuştur (55).

Lubrano ve ark. yaptığı bir çalışmada yüz yetmiş bir hastanın bakılan EFT, kontrol grubunda ortalama $8,22 \pm 0,97$ mm OUAS grubunda ortalama $8,97 \pm 1,13$ mm olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). OUAS hasta alt gruplarında ise sadece çok ağır OUAS hastalarında istatistiksel anlamlılık izlenmiştir (39).

EFT, viseral adipozite ve kardiyometabolik risk için bağımsız bir faktör olup EFT ile OUAS ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada EFT ile OUAS ağırlığı arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (54).

Çalışmamızda Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT) kontrol grubunda ortalama $4,3 \pm 1,79$ mm OUAS grubunda ortalama $5,3 \pm 2,04$ mm olarak tespit edildi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,019$). Ancak OUAS hasta alt grupları arasında EFT açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmemesinin alt gruplardaki vaka sayısına bağlı olabileceği düşünüldü..

Şengül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Metabolik Sendromlu hastalarda CMIT ve EFT arasında sıkı anlamlı korelasyon izlenmiştir(15).

Bizim çalışmamızda da CMIT ve EFT arasında korelasyon izlendi ($p < 0,001$, $r = 0,468$).

5. SONUÇ

OUAS; uykuda apne sırasında oluşan hipoksemi, pulmoner ve sistemik arter basıncındaki artma ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonları nedeniyle yüksek kardiyak risk oluşturmakta; sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, ani ölüm, serebrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile önemli ilişki göstermektedir.

OUAS'ın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu son yıllar içinde giderek anlaşılır hale gelmiştir.

OUAS'da kardiyovasküler hastalık risk sınıflaması için standart kriterler bulunmaması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahip olan bu hastaların tanınması konusunda zorluklar yaşanmaktadır. OUAS farkındalığının artması, erken tanı ve uygun tedavi ile kardiyovasküler hastalık gelişme ihtimalini azaltacaktır.

Obez hastaların içinde OUAS olma ihtimalini artıran, obeziteye ait parametrelerin ortaya çıkarılması önem taşımaktadır. Bu parametrelerden VKİ ve boyun çevresi ölçümleri ileri gelen önemli parametrelerdir. Bizim sonuçlarımıza göre, VKİ AHI'nin önemli bir belirleyicisi olmasından dolayı, obezite ve OUAS arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle genel obeziteden çok boyunda artmış yağ dokusu birikimi, OUAS'ın önemli bir belirleyici etkenidir

Bu çalışmada çıkan sonuçlardan birisi de obez hastalarda, EFT ve CMIT' in OUAS şiddeti ile ilişkili klinik parametreler arasına dahil edilebilebileceğini düşündürmektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan EFT ve OUAS arasındaki ilişki klasik yöntemlerle ölçümlerle tanımlanılmış obesiteden bağımsızdır.

Çalışmamızda OUAS tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede, HFABP düzeylerinin biyokimyasal tamamlayıcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla hFABP düzeyleri ölçüldü.

hFABP düzeyi OSAS hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. OSAS hasta alt grupları arasında hFABP düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. hFABP düzeyi ile AHİ, CMIT ve EFT arasında korelasyon izlenmedi.

Olgularımızın, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi olduğu düşünülen CMIT ve EFT ultrasonografik olarak ölçüldü. CMIT gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. EFT, OUAS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. CMIT ve EFT arasında korelasyon izlendi. AHİ ile hFABP düzeyi, CMIT ve EFT arasında korelasyon izlenmedi.

Bu çalışma ile elde ettiğimiz bulgular, uyku apnesinin gecikmeden tanı konulup tedavi edilmesinin gereğini vurgulamaktadır. OUAS'ın erken tespiti kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalmasına yardımcı olur.

hFABP, OUAS hastalarında asemptomatik kardiyovasküler hasarın erken evrede saptanması için bir belirteç olabileceği gözüküyor. Bu OUAS hastalarında, kardiyovasküler hastalığın gelişmeden önce tespiti demektir. hFABP nin önemi ve uzun vadede kardiyak disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, AMI erken faz tanısında mükemmel biyokimyasal bir kardiyak belirteç olmasından dolayı büyük bir potansiyele sahiptir.

Sonuç olarak, inflamatuvar sitokinler ve nörohormonlar, kardiyovasküler fizyopatolojide değişik mekanizmalarla rol oynamakta; hastalığın şiddeti ile ilişkili olmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir. Kronik tekrarlayan hipoksemi ve iskemi, inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Uyku apnesi olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, iyi bir öykü ve tam bir fizik muayene sonrası; gerektiğinde hFABP, CMIT, EFT gibi kardiyovasküler belirteçlerin de analiz edilmesi; hipertansiyon, obezite, diyabet ya da metabolik sendrom, dislipidemi ve sigara içimi gibi kardiyovasküler hastalığa yol açan global risklerin de saptanarak önlenmesi, azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir

ÖZET:

- OSAS' lı olgularda 67 (%67,7) erkek, 32 (%32,3) kadın cinsiyet saptanmıştır
- Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması, OUAS hasta grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.
- OSAS' lı hasta grubunda vücut kitle indeksi yüksek saptandı.
- AHİ ile hFABP düzeyi, CMIT ve EFT arasında korelasyon izlenmedi.
- VKİ ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Tüm gruplar arasında apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, nonsupin ahi, ODİ değerleri açısından anlamlı derecede farklılık saptandı.
- Bel çevresi OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. OSAS hasta alt gruplarında OSAS ağırlığı artıkça bel çevresinde de anlamlı artış gösterdiği saptandı.
- Bel çevresi ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi.
- Boyun çevresi ile EFT ve CMIT arasında pozitif korelasyon izlendi.
- Sigara kullanım durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.
- OSAS hasta alt grupları arasında ise LDL ve Total Kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.
- Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (hFABP) düzeyi OSAS hasta grubunda anlamlı olarak tespit edildi. Ancak OSAS hasta alt

grupları arasında hFABP düzeyi açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi.

- hFABP düzeyi ile AHİ, CMIT ve EFT arasında korelasyon izlenmedi.
- CMIT açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Epikardiyal yağ kalınlığı (EFT) OUAS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ancak OSAS hasta alt grupları arasında EFT açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.
- CMIT ve EFT arasında korelasyon izlendi.

7.KAYNAKLAR

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management, and Long-term Care of Obstructive Sleep Apne in Adults. *J ClinSleep Med* 2009 ; 5 : 263.
2. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnea/hypopnea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur respir J* 2009 ; 33 : 907. 1225.
3. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty acid binding protein. *Q J Med* 2004; 97: 187-98.
4. Glatz JF. Fatty acid binding protein as a plasma marker for early detection of myocardial injury. In: Kasaki HDJC (ed). *Myocardial damage: early detection by novel biochemical markers*, Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1998. pp. 73-84.).
5. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003; 99: 96-104
6. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, Gams E. Heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 859-64.
7. Talha d. Pozisyonel ve nonpozisyonel obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının antropometrik, demografik, polisomnografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Düzce üniversitesi tıp fakültesi göğüs hastalıkları anabilim dalı Düzce* 2011
8. Karadag M. Dünyada ve Türkiye'de Uykunun Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):1-4.
9. Dement, W.C. History of Sleep Physiology and Medicine. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1994.

- 10.Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumunu ve boyutu. *Tüberküloz Toraks* 1998; 46: 187-192.
- 11.Calverley PMA. Sleep related breathing disorders. *Thorax* 1995; 50: 682 .
- 12.Kuhl W. History of clinical research on the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64: 5-10.
- 13.Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862–865.
- 14.Oktay B, Akbal E, Fırat H, Ardic S, Akdemir R, Kizilgun M. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of cardiac damage in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2008; 12: 223-8.
- 15.Sengul et al, Echocardiographic Epicardial Fat Thickness Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Metabolic Syndrome *Echocardiography* 2011;28:853-858.
- 16.Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan Ö, Erkan ME, Erbaş M, Güngör A, Sağlıklı erişkinlerde karotis intima-media kalınlığının normal değerleri ve etkileyen parametreler, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2012; 12: 427-33.
- 17.Özdemir C, Conkbayır I, Kuru A, Fırat H, Sökücü SN, Dalar L, Ergün R, Uzunmehmetoğlu ÇP, Ergün D, Ardiç S, Correlation between the intima-media thickness and Framingham risk score in patients with sleep apnea syndrome. *J Thorac Dis* 2013;5(6):751-757.
- 18.Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke*. 2002;33:1782-1785.
- 19.American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed, Westchester, Illinois: AASM, 2005;52.

20. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. Effects of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 123(4):276-268.
21. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill Book Company 1998: 1617-1637.
22. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*. 2001 Jun 15;24(4):469- 470.
23. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):40-45.
24. Punjabi, NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; 5 : 136.
25. Carotid artery on the effect of obstructive sleep apnea syndrome. Emrah Güney, Mübeccel Arslan, İsmail Şalk, Ömer Tamer Doğan, İbrahim Akkurt. *Cumhuriyet Med J* 2010; 32: 288-294
26. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalolu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz Toraks* 1997; 45: 7-11.
27. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Lancet*. 1994;344:653-655.
28. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004 ; 291 : 2013.
29. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008 ; 31 :1079.
30. Sigurdson K, Ayas NT. The public health and safety consequences of sleep disorders. *Can J Physiol Pharmacol* 2007 ; 85 : 179.
31. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. *Synopsis of Diseases of the Chest*. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 622 703.

32. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89
33. Coleman J. Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32 (2): 223-34.
34. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2004;4:164-169.
35. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apne in acut cerebrovaskular disease: final report on 128 patient. *Sleep*. 1999;22:217-223.
36. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005;25:19-32
37. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
38. Özlü T, metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Bölüm: Uykuda solunum bozuklukları. İstanbul 2010 : 2097-2247.
39. Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addessi E, Costantini D, Tenuta M, Di Lorenzo G, Genovesi G, Donini LM, Lenzi A, Gnessi L. Relationships between Body Fat Distribution, Epicardial Fat and Obstructive Sleep Apnea in Obese Patients with and without Metabolic Syndrome. *PLOS ONE* October 2012 Vol 7 Issue 10 e 47059.
40. Thakkar K, Yao M. Diagnostic Studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngology Clin N Am* 2007 ; 40 : 785-805.
41. Kırbaş G, Abakay A, Topcu F, Kaplan A, Unlu M, Peker Y. Obstructive Sleep Apnoea, Cigarette Smoking and Serum Testosterone Levels in a Male Sleep Clinic Cohort. *The Journal of International Medical Research*, 35: 38–45, (2007).
42. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311–9.

43. Guilleminault C, Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. New York: Alan RL; 1978. p.1–12.
44. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. Fairbanks N, Fujita S. (Eds.). Snoring and obstructive sleep apnea. New York: Raven Pres; 1994. p.1-16.
45. Sateia MJ, International classification of Sleep Disorders-Third Edition: Highlights and Modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394.
46. İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar. Ankara, 2002:142-145
47. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48 (1) : 125-132.
48. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evolution of obstructive Sleep apnea-hipopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3 rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:869-878.
49. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2002, 50: 527-535.
50. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management *Ther Adv Chronic Dis* 2015, Vol.6(5)273-285.
51. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu ağız içi araç tedavisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(2): 307-316.
52. G. Benbir, D. Kaynak, H. Kaynak. Huzursuz Bacak Sendromu ve Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 10: 117-123.
53. Zucconi M, Ferri R, Allen Baier PC, Bruni O, Chokroverty S. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Sleep Med. 2006; 7: 175-183.

54. Mariani, S, Fiore D, Barbaro G, Basciani S, Saponara M, D'Arcangelo E, Ulisse S, Moretti C, Fabbri A, Gnessi L, Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients, *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2244-9
55. Akilli H, Kayrak M, Bekci TT, Erdogan HI, Aribas A, Yildirim O, Taner A, Erer M, Unlu A. Gender-Related Changes of the Epicardial Fat Thickness and Leptin in Obstructive Sleep Apnea. *Echocardiography.* 2013 Oct 16.
56. Karadağ M, Asemptomatik Uyku Apnesinin Sonuçları Türkiye Klinikleri *Arch Lung* 2012;13(Suppl 2):7-13.
57. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(23):7-10.
58. Berry RB. *Fundamentals Sleep Medicine* 2012. Chapter 15, p.1-2.
59. Şahin H, Ozol D, Yıldırım Z, Bozkurt B, Yiğitoğlu MR. Obezite parametrelerinin obstrüktif uyku apnesi üzerine etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(3):142-5.
60. Izci B, Ardic S, Fırat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.
61. Sateia Michael J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications *CHEST* 2014;146(5):1387-1394.
62. Ardic S. Obstrüktif uyku apne sendromunun klinik sonuçları. 8. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı 2006:1-5
63. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Türk Uyku Araştırmaları Derneği. 6. Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kursu 2006, Ankara.
64. Güven SF. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002.
65. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003.

66. Dursunođlu D. Uyku apne ve kardiyovasküler hastalıklar: Fizyopatoloji, komplikasyonlar tanı ve tedavide pratik yaklaşımlar. Özlem Matbaacılık, İstanbul 2009.
67. Dursunođlu D, Dursunođlu N, Cardiovascular biomarkers in clinical practice of sleep apnea, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59(4): 402-408.
68. Akbal E, Özbek M, Güneş F, Akyürek Ö, Üreten K, Delibaşı T. Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome. *Endocrine* 2009;36:433-7.
69. Van Itallie TB. Prevalence of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:887- 905
70. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects. Los Angeles: Brain Information Service, UCLA, 1968.
71. World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic; Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland., 1997.8.
72. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. In: American Academy of Sleep Medicine, editor. The AASM manual for the scoring of sleep and events: rules, terminology and technical specifications. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007. p. 23–31, 41–3, 45–7.
73. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14
74. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity* 2008;16.
75. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008;114:211–23 113–8.

76. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31:303–9.
77. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, Shamsuzzaman AS, Phillips BG, Somers VK. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004; 25:1325-1329
78. Namysłowski G, Scierski W, Mrówka-Kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czecior E. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:59–65.
79. Hoffstein V, Szalai JP: Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16(2): 18–22.
80. Young T, Peppard P, Palta M et al: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997; 157(15): 1746–52
81. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
82. Nieto F, Young T, Lind B, Shahar E, Samet J, Redline S et al. Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
83. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 2006. *Prev Med* 2010;51(1):18-23.
84. Manios E, Tsivgoulis G, Koroboki E, et al. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke* 2009;40:1515-8.
85. Barış Yİ, Obstruktif sleep apne sendromunun tarihçesi. In: Barış Yİ (ed). *Obstruktif Sleep Apne Sendromu*. Ankara, Kent matbaacılık 1993;1-4.

86. McNamara S, Grunstein R, Sullivan, CE. Obstructive sleep apnea. Thorax, 1993.48:754-763.
87. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. Chest 2000; 118: 580-6.
88. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. Thorax 1998; 50:998-1004.
89. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11.
90. Güven SF. Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, Ankara, 2002.
91. Kırıçoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı 2002:PS-614.17
92. Lindberg E, Taube A. A 10-year follow-up of snoring in men. Chest 1998; 114: 1048-55
93. Şahbaz S, İtil O, İnönü H, Öztura İ, Yemez B, Baklan B, Etikan İ, Seyfikli Z. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Olgularda Yaşam Kalitesi, Anksiyete ve Depresyon Sıklığı. Türk Toraks Derneği 2008;9:141-5.
94. Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, Bayram H, Diker E. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2007;7:378-82.
95. 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: 1228-31.
96. Kaya E. obstrüktif uyku apne sendromu'nda endotel disfonksiyonunu belirlemede pentraxin-3 ve high sensitif c-reaktif protein düzeylerinin tanısal değeri. Erciyes üniversitesi tıp fakültesi göğüs hastalıkları anabilim dalı Kayseri 2012.
97. Gülbay BE, Acıcan T. Uykuda Dolasım ve Solunum Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):11-19.

98. Baran AS, Richert AC, Douglass AB et al (2003) Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 26:717–720
99. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1992; 5: 377-81.
100. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992; 47: 101-5.
101. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000, 108:396-40.
102. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks* 2000;48 :273-289
103. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.
104. Koskenvuo M, Kaprio J, Heikkilä K, Sarna S, Telakivi T, Partinen M. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987; 294:1619
105. Can M, Açikgöz Ş, Mungan G, Bayraktaroglu T, Koçak E, Güven B, Demirtas S. Serum Cardiovascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2006, 129:233-237
106. Köktürk O, Çiftçi Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftçi B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100:536-541
107. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma Homocysteine Levels in Obstructive Sleep Apnea: Association With Cardiovascular Morbidity *Chest* 2001; 120:900-908

