



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA CPAP TEDAVİSİNİN PROBNP VE
KARDİYAK MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nilüfer ÇİFÇİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR**

AĞUSTOS-2009

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA CPAP TEDAVİSİNİN PROBNP VE
KARDİYAK MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nilüfer ÇİFÇİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR**

AĞUSTOS-2009

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından TF.09.07 proje numarası ile desteklenmiştir.

I. ÖNSÖZ

Beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca klinik tecrübesi ve engin hoşgörüsü sayesinde mesleki hayatımın bu zor dönemini çok verimli geçirmemi sağlayan sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam ve ablam **Yrd. Doç. Dr. Meral Uyar'a**, kendisinden çok şey öğrendiğim, öğretmekten hiç yorulmayan, yenilikçi ve girişimci özelliklerini her zaman örnek aldığım hocam **Yrd. Doç. Dr. Osman Elbek'e**,

Eğitimim boyunca yardımını hep yanımda hissettiğim, sabırlı, ince ruhlu, mutlu ve kötü günlerimizi paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum **Yrd. Doç. Dr. Nazan Bayram'a**,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim boyunca ilgilerini esirgemeyen hocalarım **Yrd. Doç. Dr. Nevin Uysal, Doç. Dr. Öner Dikensoy, Prof. Dr. Ayten Filiz, Prof. Dr. Hasan Bayram** ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Prof. Dr. Erhan Ekinci'ye**,

Çalıştığım zaman diliminde kendileri ile her zaman sıcak bir çalışma ortamı içinde bulunduğum asistan arkadaşlarıma, Uyku laboratuvarında geçirdiğim saatleri daha güzel ve eğlenceli kılan, iyi niyetlerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, tezimin yapım aşamasında emeği olan laboratuvarımızın teknikerleri **Metin Bülbül, Bülent Hilaloğlu, Serkan Kaplan'a**, Renkli kişiliği ile bizi her zaman eğlendirmeyi başaran bronkoskopi hemşiresi **Arzu Biçen'e**, SFT teknisyeni **Ayşegül Kahraman'a**, Tüm **servis hemşirelerine** ve **personeline**;

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği, alın teri ve imzası olan sevgili aileme, özellikle de **annem, babam ve eşime** kalbimin en derinliklerinden sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nilüfer ÇİFÇİ

Gaziantep-2009

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	3
2.1.1 Tarihçe.....	3
2.1.2 Tanımlar ve Sınıflamalar.....	4
2.1.3 OUAS.....	9
2.1.3.1. Tanım.....	9
2.1.3.2. Prevalans.....	10
2.1.3.3. Fیزیopatoloji.....	11
2.1.3.4. Tanı Yöntemleri.....	12
2.1.3.4.1. Klinik Tanı.....	12
2.1.3.4.1.1. Semptomlar.....	12
2.1.3.4.1.2. Risk Faktörleri.....	14
2.1.3.4.1.3. İlişkili Hastalıklar.....	16

2.1.3.4.1.4. Fizik Muayene Bulguları.....	16
2.1.3.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri	17
2.1.3.4.3. Radyolojik Tanı.....	19
2.1.3.4.4. Endoskopik Tanı.....	19
2.1.3.4.5. Polisomnografi.....	20
2.1.3.5. Tedavi.....	21
2.1.3.6. OUAS Sonuçları.....	26
2.1.3.6.1. OUAS Kardiyovasküler Sonuçları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.2. Polisomnografi.....	29
3.3. Uyku kayıtlarının değerlendirilmesi.....	29
3.4. Serum örneklerinin saklama koşulları.....	29
3.5. CPAP tedavisinin değerlendirilmesi.....	29
3.6. Serum örneklerinin çalışılması.....	29
3.7. İstatistiksel analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. KAYNAKLAR	40
7. EKLER.....	50

IV.ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA CPAP TEDAVİSİNİN PROBNP VE KARDİYAK MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nilüfer ÇİFÇİ

Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR

Ağustos-2009, 58 sayfa

Bu çalışmada, kardiyak fonksiyonları normal olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, apnelerin kardiyak stresin belirteci olan pro-BNP ve kardiyak markırlar üzerine etkisi ve CPAP tedavisi sonrasında değişiklik olup olmadığı değerlendirildi. Prospektif olarak yürütülen çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Merkezi'ne başvuran ve obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulan 30 hasta dahil edildi. Hastaların pro-BNP ve kardiyak markır düzeyleri CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Pro-BNP düzeyleri 25 hastada normal (%83.3) iken 5 hastada (%16.7) yüksek bulundu. Obstrüktif uyku apne sendromu evreleriyle pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.534$). Hastaların ilk başvurularındaki Troponin-I ortalaması 0.007 ± 0.036 ve CPAP tedavisi sonrası 0.003 ± 0.018 olarak bulundu ($p=0.326$). İlk başvurudaki AST ortalaması 16.9 ± 5.50 iken CPAP tedavisi sonrası 19.4 ± 12.6 olarak bulundu ($p=0.229$). İlk kreatin kinaz ortalaması 100.10 ± 56.63 , CPAP tedavisi sonrası 110.20 ± 55.95 olarak bulunmuştur ($p=0.363$). İlk CK-MB ortalaması 1.62 ± 1.16 , CPAP tedavisi sonrası 1.81 ± 1.16 olarak bulundu ($p=0.224$).

Sonuç olarak, pro-BNP ve kardiyak markır (CK, CK-MB, Troponin-I, AST) düzeyleri CPAP tedavisi öncesi normaldi ve CPAP tedavisi sonrası bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmadı. Bu çalışmada serum proBNP, CK, CK-MB, Troponin-I ve AST düzeylerinin nokturnal hipoksemi/hipoksinin ortaya çıkardığı myokardiyal hasarı göstermede yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: OUAS, proBNP, CK-MB, Troponin I, CPAP.

V. ABSTRACT

EFFECT OF CPAP THERAPY ON PROBNP AND CARDIAC MARKERS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Dr. Nilüfer ÇİFÇİ, MD

Residency Thesis, Department of Pulmonary Diseases

Supervisor: Assist. Prof. Meral UYAR, MD

August-2009, 58 pages

In our study, we evaluate effects of apneas on levels of pro-BNP and cardiac markers, predictors of cardiac strain, in obstructive sleep apnea syndrome patients with normal cardiac functions and to determine if there is any difference after applying CPAP therapy. Study was conducted prospectively in Sleep Disorders Center of Gaziantep University Department of Pulmonary Medicine. Thirty patients are included. In patients, levels of pro-BNP and cardiac markers were evaluated prior to and after CPAP therapy. Twenty five patients had normal (83.3%) while five of them (16.7%) revealed high pro-BNP values. We did not detect significant difference between severity of obstructive sleep apnea syndrome and pro-BNP levels ($p=0.534$). Mean Troponin-I levels on admission and after CPAP therapy were 0.007 ± 0.036 and 0.003 ± 0.018 respectively ($p=0.326$). Mean AST value was 16.9 ± 5.50 while it was detected as 19.4 ± 12.6 after CPAP therapy ($p=0.229$). Initial mean creatin kinase value was detected as 100.10 ± 56.63 and it was found as 110.20 ± 55.95 after CPAP ($p=0.363$). Mean CK-MB was 1.62 ± 1.16 and detected as 1.81 ± 1.16 after CPAP therapy ($p=0.224$).

Levels of pro-BNP and cardiac markers (CK, CK-MB, Troponin-I, AST) were within normal limits prior to CPAP therapy and we did not detect significant difference in these parameters after CPAP therapy. Serum proBNP, CK, CK-MB, Troponin-I, AST levels are not enough to reveal myocardial damage related to nocturnal hypoxia.

Key words: OSAS, proBNP, CK-MB, Troponin I, CPAP.

VI. KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
APAP	: Automatic Positive Airway Pressure
ASDA	: American Sleep Disorders Association
BNP	: Brain natriüretik peptid
CK	: Kreatinin Kinaz
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrookülografi
ICSD	: The International Classification of Sleep Disorders
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MSLT	: Multiple Sleep Latency Test
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OHS	: Obezite-Hipoventilasyon Sendromu
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
USB	: Uykuda Solunum Bozukluğu

VII. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2)

Tablo 2. Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması

Tablo 3. OUAS sınıflaması

Tablo 4. OUAS tanı kriterleri (ICSD-2)

Tablo 5. OUAS'da tanı yöntemleri

Tablo 6. PSG endikasyonları

Tablo 7. OUAS'un kardiyovasküler sistem dışı sonuçları

Tablo 8. OUAS'da eşlik eden kardiyovasküler patolojiler

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 10. OUAS'nun derecesi ile proBNP düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 11. OUAS'nun derecesi ile CPAP tedavisi sonrası proBNP düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 12. CPAP tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak markırların karşılaştırılması

Tablo 13. Tedavi öncesi AHİ ile kardiyak markırların korelasyonu

Tablo 14. CPAP tedavisi sonrası AHİ ile kardiyak markırların korelasyonu

Tablo 15. Olguların bazal ve minimum oksijen saturasyonları ile proBNP ve kardiyak markırların korelasyonu

VIII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. CPAP tedavi öncesi ve sonrası AHI'lerinin karşılaştırılması

Şekil 2. PSG (Uyanıklık dönemi)

Şekil 3. PSG (NREM evre-I)

Şekil 4. PSG (NREM evre-II)

Şekil 5. PSG (NREM evre-III)

Şekil 6. PSG (REM)

Şekil 7. Obstrüktif apne

Şekil 8. Santral apne

Şekil 9. Mikst apne

IX. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Standart PSG alışması

Resim 2. CPAP titrasyonu yapılan hasta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) tarihçesi insanlık kadar eskidir. OUAS; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalmayla karakterize bir sendromdur. Sendromun başlıca semptomları; horlama, gündüz uykululuk hali ve tanıklı apnedir. OUAS her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. OUAS'un prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir (1,2). Ülkemizde Köktürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu bildirilmektedir. Diabetes mellitus prevalansının %3 civarında olduğu düşünülürse OUAS'ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır (3,4). Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması gerek prognoz ve gerekse etkili bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı polisomnografidir (3).

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada OUAS ile kardiyovasküler patolojiler arasında yakın bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. OUAS'lu hastalarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu artmakta, subklinik ateroskleroz, endotelyal disfonksiyon, sol ventriküler hipertrofisi, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, kardiyak aritmiler ve ani ölüm gelişmektedir. Bu nedenle OUAS progresif kalp yetmezliği için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5,6).

B tipi natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. BNP ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (7). Öte yandan CK, CK-MB ve kardiyak troponinler bilimsel literatürde "kardiyak belirteçler" olarak isimlendirilmektedir çünkü myokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında tanımlanan bu hücre içi makromoleküller lenfatikler ile dolaşıma geçmektedir (8).

Ulusal ve uluslararası literatürde OUAS'nun kardiyak belirteçler ve BNP üzerine etkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Konu hakkında yapılan bir çalışmada OUAS'lu hastalarda gelişen noktürnal hipoksinin myosit hasarına neden olduğu ve gelişen hasarın da kan troponin düzeylerini yükselttiği ileri sürülmüştür (9). Konu hakkında bilinmeyen başka bir nokta ise OUAS'nun bilinen en etkin tedavi yöntemi olan CPAP'ın kardiyak belirteçler ve BNP üzerine olan muhtemel etkisidir (3-5). Bu çalışmadaki amaç; altta yatan primer kardiyak patolojisi bulunmayan hastalarda OUAS'nun ve OUAS tedavisinde kullanılan CPAP tedavisinin kardiyovasküler stresin belirteci olan proBNP ve kardiyak belirteçler (Troponin-I, CK, CK-MB, AST) üzerine olan etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)

2.1.1. Tarihçe

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik gibi bir bölümünü harcadığımız uykunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyu çaba harcamıştır. Pozitif bilimlerin henüz gelişmediği dönemlerde mitolojik olaylarla uyku anlamaya ve anlatılmaya çalışılmıştır. Bilim dünyasındaki kayıtlarda Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok büyük düşünürün uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalıştığı görülmüştür. Ancak 900-1000 yıllarında yaşayan islam alimleri, İbn-i Sina ve Razi'nin rüyalar hakkındaki görüşleri pozitif bilimlerin temellerini oluşturmuştur. Ancak gerçek anlamda uykunun sırları uyku sırasında vücut fonksiyonlarının kaydedilmesi ve incelenmesiyle çözülmeye başlanmıştır (1).

OUAS'un tarihçesi insanlık kadar eskidir. Tarih kitapları M. Ö. 360 yılında, Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un OUAS'nun tüm belirtilerini taşıdığını bildirmektedir. Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (1).

19. yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens, OUAS'nu o dönemde en iyi tarif eden yazardır. O dönemde Samuel Pickwick isimli zengin bir İngiliz Londra'da Pickwick adlı bir kulüp kurmuştur. Bir gazetede Dickens'a bu kulüpte olan bitenleri yazması görevini vermiştir. Dickens, kulüpte çalışanları, üyeleri ayrı ayrı bütün özellikleri ile kaleme almış ve bunları "Pickwickian Paper" ismiyle yayınlamıştır. Başta Samuel Pickwick olmak üzere kulübün üyeleri tombul, horlayan ve olur olmaz her yerde uyuklayan kişilerden oluştuğu bildirilmiştir (1).

Hans Berger 1928 yılında insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve uyanıklıkla uyku arasında oluşan elektriksel aktivite farklarını gösterdikten sonra uyku konusunda çalışmalar başlamıştır. Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında elektroensefalografide (EEG), uykunun hızlı göz hareketlerinin olduğu REM evresini göstermişlerdir. 1956 yılında Dement ve Kleitman uykunun sıklık değişimlerinin olduğunu göstermişlerdir.

Bu sıklık dönemlerin 90-100 dakika sürdüğünü, evre 1 ile başlayıp REM uykusu ile sonlandığını belirtmişlerdir (3). Polisomnografinin (PSG) Gastaut tarafından ilk kez 1965 yılında uygulanmasından sonra daha önce nörolog ve psikiyatristlerin ilgi alanına giren uyku çalışmaları yeni bir boyut kazanmış ve bundan sonra göğüs hastalıkları uzmanlarının da ilgisini çekmeye başlamıştır (10).

OUAS terimi 1973 yılında Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniği kuran, Guilleminault ve arkadaşları tarafından tıp literatürüne girmiştir. 1978 yılında Tilkian ve arkadaşları (11), OUAS'daki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır. Sonraki çalışmalarda gece boyunca yapılan uyku çalışmalarına 1974'de Jerome Holland tarafından PSG denilmiştir. Guilleminault gündüz aşırı uykuluğunun uyku apne sendromunda çok önemli yakınma ve patolojik bulgu olduğunu vurgulamıştır. Uykunun aktif ya da pasif olduğu yıllarca tartışıldıktan sonra bugün, uykunun aktif bir olay olduğu, hızlı göz hareketlerinin keşfiyle anlaşılmıştır (10,11).

1991 yılında "American Sleep Disorders Association: Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi" (ASDA) tarafından "The International Classification of Sleep Disorders: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır (12).

Ülkemizde uyku hastalıkları konusunda çalışmalar Dr. İsmet Karacan'ın öğrencileri tarafından seksenli yılların ikinci yarısından sonra başlatılmıştır. Dr. Erbil Gözükırmızı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, Dr. Hamdullah Aydın GATA Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uyku hastalıkları konusunda çalışmaları başlatmıştır. Uykuda solunum bozukluklarının ağırlıklı olarak araştırıldığı Göğüs Hastalıkları uzmanlarının yönetimindeki ilk laboratuvarlar 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Prof. Dr. Oğuz Köktürk ve SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde Doç. Dr. Sadık Ardıç tarafından kurulmuştur (1).

2.1.2. Tanımlamalar ve Sınıflamalar

Araştırmalar uykunun uyanıklıktan bağımsız, santral sinir sisteminde ortaya çıkan bir dizi değişme ile oluşan kendi içinde sınırları açık bir şekilde tanımlanabilen dönemlerden oluştuğunu ortaya koymuştur. Uyku dönemlerinden biri hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” dönemi olan REM, diğeri “yavaş dalga uykusu” olan NREM dönemidir. NREM uykusu da kendi içinde 1, 2 ve 3. dönemleri içermektedir. Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde yavaş dalga uykusu fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalır, REM dönemi artar. Uyanıklık sırasında EEG kanallarında alfa dalgaları belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir (Ek-3/Şekil-2) (13).

NREM uykusu; Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uyku, toplam uykunun %75-80’ini oluşturmaktadır. Uykunun yaklaşık %5-10’unu oluşturan evre 1 uyanıklıktan uykuya geçiştir. EEG’de alfa dalgalarının azalması, düşük amplitüdü karışık frekanslı dalgaların artması ön plana çıkmaktadır. EOG’de yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movement) (SEM) gözlenebilir. Evre 1 sonuna doğru, evre 2’de rastlanan verteks keskin dalgaları görülebilir (Ek-3/Şekil-3). Evre 2, uykunun %45-60 gibi büyük kısmını kapsar, uyku içcikleri ve K kompleksleri ile karakterizedir. EMG’de kas tonusu azalmıştır. EOG’de göz hareketleri ortadan kalkmaktadır. Bu değişmeler, uykunun derinleşmeye başlayacağını göstergeleri olup sonraki zaman diliminde evre 3 uykuya başlayacaktır (Ek-3/Şekil-4). Evre 3’de düşük frekanslı senkronize dalgalar (delta dalgaları) ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde delta dalgaları bir evrenin %20’sinden fazlasını oluşturmaktadır (Ek-3/Şekil-5) (13).

Uykunun %20-30’unu oluşturan REM döneminde, tonik ve fazik değişmeler temel fizyolojik aktivitelerdir (Ek-3/Şekil-6). REM dönemindeki fizyolojik aktiviteler belirli zaman aralıklarında tonik bir şekilde yavaşlama, aralarda da fazik artışlar şeklinde kendini göstermektedir. Desenkronize EEG, solunum ve göz kasları dışındaki iskelet kaslarında atoni ile karakterizedir. Fazik dönemde hızlı göz hareketleri, yüz, kol, bacak kaslarında miyoklonik aktiviteler, solunum ve dolaşım sisteminde düzensizlik dikkati çekmektedir.

Erkeklerde ereksiyon ortaya çıkmakta (nokturnal penil tūmesans), kadınlarda da genital bölgedeki kaslarda ve uterusu ritmik kasılmalar, kalp atışında, kan basıncında, solunum sayısı ve derinliğinde değişiklikler görölmektedir. Beyin kan akımı çalışmaları, REM sırasında kan akımı ve oksijen kullanımının uyanıkla benzer tarzda artış gösterdiğine işaret etmektedir. Rüyaların %80'inin REM sırasında görüldüğü bilinmektedir. REM döneminin bilişsel süreçlerin ve özellikle bellek işlevlerinin düzenlenmesini sağladığı düşünülmektedir. Uykunun özellikleri yaşla değişiklik gösterir. Yenidoęan ve çocukluk döneminde REM uykusu baskındır; yaşın ilerlemesi ile kısalmaya başlar ve adolesan döneme kadar kısalır, ondan sonra durağanlaşır. Adolesan dönemden sonra derin uykunun süresi düşmeye başlar. İleri yaşta derin uyku tamamen kaybolabilir. Uyanıklıkla uyku birbirine karışır; buna uyku bölünmesi denir. Uykuya bağlı solunum bozuklukları yaşla arttığı gibi, beraberinde uykuya bağlı hareket hastalıkları da ortaya çıkabilir (13).

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara "Uykuda solunum bozuklukları" (USB) denmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) 2005 yılında yeniden düzenlendiği uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2), Tablo 1'de görölmektedir. Pratik uygulamada hala eski sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır. Pratikte sık kullanılan eski sınıflama ile yeni sınıflamanın karşılaştırılması Tablo 2'de görölmektedir (14).

Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne; 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız veya burunda hava akımının olmamasıdır. Obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tipi vardır (15).

Hipopne: Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq\%30$ azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda $\geq\%4$ 'lük düşme olmasıdır (16).

Arousal: Mikrouyanıklık da denilebilen, genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişiklikle daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (15).

RERA (Arousal ilişkili solunum çabası=Respiratory Effort Related Arousal): Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan solunum çabasında en az 10 saniye süreli artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur (15).

Apne Hipopne indeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama “Solunum Sıkıntısı indeksi” olarak da isimlendirilmektedir. Bu indeksin 5’ten büyük olması halinde uyku apne sendromundan bahsedilir (16).

Tablo 1. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2)

1. İnsomniler
2. Uykuda solunum bozuklukları
3. Santral orijinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozuklukları

Tablo 2. Pratik sınıflama ve ICSD-2’nin karşılaştırılması

Pratik sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Basit Horlama	‘İzole semptomlar’ içinde ‘horlama’ olarak sınıflandırılmıştır.
2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu	OUAS’ın bir paterni olarak tarif edilmiştir.
3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)	Aynı (USB’nin 2. başlığı)
4. Santral uyku apne sendromu	Aynı (USB’nin 1. başlığı)
5. Overlap sendromu	Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi başlığı altında ‘pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağlı’ ve ‘alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı’ alt başlıklar olarak sınıflandırılmıştır.
6. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)	‘Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi’ başlığı altında ‘Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı’ alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır

Basit Horlama: Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OUAS'lu hastaların değişmez bir semptomudur. OUAS'lu hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (14,15).

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu: 1993 yılında Guilleminault tarafından tanımlanmış, apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, intratorasik basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan ve sık uyku bölünmesi nedeniyle gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir USB tablosudur (17).

Santral Uyku Apne (Central sleep apnea=CSA): Uyku sırasında santral solunum merkezinin solunum kaslarına komut vermeyi durdurmasıyla karakterizedir. Obstrüktif uyku apnenin tersine CSA esnasında solunum çabası ve intratorasik basınç değişimi yoktur. Solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri de durmuştur (18). Hiperkapnik ve nonhiperkapnik (normokapnik veya hipokapnik) olmak üzere iki türde karşımıza çıkar. Hiperkapnik formu kronik solunum kontrolünün veya solunum mekaniğinin bozulması sonucu gelişir, hem uyku hem de uyanıklıkta hiperkapni gelişir. Nonhiperkapnik formu daha siktir. Horlama veya üst solunum yolu obstrüksiyonu olmaksızın solunum kontrolünün instabilitesinden kaynaklanır. Solunumsal kemoreseptörlerin artması ya da mekanik stimulusla solunum merkezinin refleks inhibisyonu da oluşumunda rol oynayabilir (18,19).

Overlap Sendromu: 1985 yılında ilk kez Flenley tarafından kullanılan bu terim, yalnızca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve OUAS birlikteliği için değil astım, kistik fibrozis ve interstisyel pulmoner fibrozis gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OUAS ile birlikteliği için de kullanılmaktadır. Ancak en sık birlikteliğin KOAH'la görülmesi nedeniyle overlap sendromu denildiğinde daha çok OUAS+KOAH anlaşılmaktadır ve kliniği hızlı progresyon gösteren bir hastalık tablosudur (20).

Uyku Hipoventilasyon sendromları: Uykuda hipoventilasyon eğilimi fizyolojik sınırlar içinde de vardır. Bu altta yatan bir hastalık olmadığı ya da fizyolojik sınırları aşmadığı sürece göz önüne gelmez. Uykuda hipoventilasyonun AASM 2007 skora uzlaşısında laboratuvar verisi olarak tanımı; uyku esnasında, uyanırken supin pozisyonda bakılan PaCO₂ değerine göre ≥ 10 mmHg artış olmasıdır. Uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksi sendromları; non-obstrüktif alveolar hipoventilasyon, idiyopatik konjenital santral alveolar

hipoventilasyon, pulmoner parankim ve damar yapısına bağı olanlar, uykuyla ilişkili alt solunum yoluna bağı hipoksi/hipoventilasyon, uykuyla ilişkili nöromusküler ya da göğüs duvarına bağı hipoksi/hipoventilasyondur. Tedavi amacıyla uykuda NİMV başta olmak üzere solunum desteğı uygulanması esastır (21,22).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS): Uyku hipoventilasyon sendromunun bir parçasıdır ve apne-hipopneleler olmaksızın gece boyunca desatürasyona yol açar. Morbid obezite (beden kitle indeksi $>40 \text{ kg/m}^2$), başka bir patoloji ile açıklanamayan gündüz hiperkapnisi ($\text{PaCO}_2 >45 \text{ mmHg}$), PaCO_2 'nin uyku arasında en az 10mmHg yükselmesi OHS tanısı koydurur. Gerek basit obezite gerekse OHS, OUAS için risk faktörüdür. Beden kitle indeksi >40 olan erkeklerin %40'ında, kadınların %3'ünde OUAS'na rastlanmaktadır. Obezlerin de %10'unda OHS olduğu bilinmektedir. OHS'da pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi basit obeziteye göre daha sık ve daha erkendir. OHS'nin OUAS'na eşlik etmesi ise bu riski daha da arttırır (20,23).

2.1.3. OUAS:

2.1.3.1. Tanım:

AASM'nin hazırladığı, ICSD-2'ye göre OUAS “Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.” şeklinde tanımlanmaktadır (14). Uykuda saat başına düşen apne sayısı 5'in üstünde ve 7 saatlik uyku süresince apne periodlarının 30'un üzerinde olduğu durumlarda uyku apne sendromundan bahsedilir. Obstrüktif apne solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır (Ek-3/Şekil-7). Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır (Ek-3/Şekil-8). Mikst apne başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (Ek-3/Şekil-9).

Uyku apne sendromlu hastalarda PSG'de; yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1, 2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır. Sık tekrarlayan apne, hipopne, arousallar ve oksijen desaturasyonu epizodları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler, paradoksal karın ve göğüs hareketleri dikkati çekmektedir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desaturasyon derecesi ve süresi artmaktadır. PSG ile belirlenen AHİ, hastalığın ağırlığının tek objektif göstergesidir (13).

OUAS açısından klinik olarak önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla AHİ dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. OUAS sınıflaması

AHİ	OUAS ağırlığı
<5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
≥30	Ağır

ICSD-2 ye göre kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler Tablo 4'te görülmektedir (19).

Tablo 4. OUAS tanı kriterleri (ICSD-2)

Tanı için A, B ve D, veya C ve D varlığı gerekir.
<p>A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı</p> <p>I. Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları</p> <p>II. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma</p> <p>III. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi</p>
<p>B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi</p> <p>I. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)</p> <p>II. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)</p>
<p>C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerinin gösterilmesi</p> <p>I. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay(apne, hipopne veya RERA)</p> <p>II. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)</p>
D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç madde kullanımı ile açıklanamaması

2.1.3.2. Prevalans:

OUAS, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. ABD’de 30-65 yaş grubunda 12 milyon kişinin OUAS’lu olduğu ve bunların da yaklaşık %25’inin orta veya ağır dereceli hastalar olduğu tahmin edilmektedir. 65 yaş üzerindeki yaklaşık 31 milyon ABD’linin ise en iyi tahminle 7.5 milyonunun OUAS’lu olduğu ve bunların da %46’sının orta veya ağır dereceli hastalar olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yetişkin popülasyonda astımdan daha yaygın bir hastalık olarak bildirilmektedir (2).

OUAS tanı kriteri olarak bazı çalışmalarda apne indeksi, bazılarında ise AHİ baz alınmış ve sınır değeri olarak da farklı değerler kullanılmaktadır. 80’li yıllarda çeşitli toplumlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, OUAS prevalansının %1-5 arasında değiştiği görülmektedir. AHİ >5 ve gündüz aşırı uyku hali kriter alındığında prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir (24). Ülkemizde Köktürk ve ark (4). tarafından yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu belirtilmektedir.

2.1.3.3. Fizyopatoloji:

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Uykuda üst solunum yolu açıklığı inspiyum esnasında faringeal lümen içinde oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi ile üst solunum yolunu açık tutmaya çalışan güçlerin dengesine bağlıdır. Bu dengenin uykuda kollabe edici güçler lehine bozulması ile uykuda solunum bozuklukları oluşur. Hastalığın oluşumunda rol oynayan bölge olan farinks, konuşma, sindirim ve solunum gibi işlevleri yürütebilmek için karmaşık bir yapıya sahiptir.

Farinksin çevresindeki yumuşak dokular ve kemik yapılar lümen dışında kollapsı kolaylaştıran bir basınç yapma potansiyeline sahiptir. Buna karşılık farinksin açık kalmasını sağlamaya çalışan dilatör kas aktivitesi de faringeal lümenin kollabe olmasını engellemektedir (25).

Geçmişte uyku OUAS'nun fizyopatolojisini açıklamak için 'aktif' ve 'pasif' olarak adlandırılan iki farklı teori üretilmiştir. Aktif teori Weitzman ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Aktif teoriye göre ekspiryum sonunda lateral faringeal duvarın spazmodik kapanması ve velofarinksin kapanması söz konusudur. Bu sfinkterik kapanma inspiyum esnasında aktif olarak kas kontraksiyonu ile oluşur ve gelişen arousal ile son bulur. Bu teori üst solunum yolunun elektromiyografik incelemeleri ile yerini diğer mekanizmalara bırakmıştır (26).

Aktif teoriye karşı Remmers ve arkadaşları tarafından geliştirilen pasif teoride ise obstrüksiyonun faringeal kasların, dilin ve diğer dokuların dilatasyon yapıcı etkisinin kaybolması ve inspiyumdaki lümen içi negatif basıncın etkisi ile oluştuğu savunulmuştur (27). Bu temel açıklama halen geçerliliğini sürdürürken niçin üst solunum yolunun kollabe olduğu fizyolojik ve yapısal faktörler ele alınarak araştırılmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak OUAS da patofizyoloji karmaşıktır. Çok sayıda faktörün içiçe geçmiş ilişkisi sözkonusudur. OUAS gelişimi ile ilişkili fizyopatolojiyi açıklamaya çalışan çok sayıda teori ortaya atılmıştır; ancak pek çok teoriyi birleştiren teoriler daha çok kabul görmektedir (28).

2.1.3.4. Tanı Yöntemleri:

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse etkili bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı PSG'dir. Diğer yandan uyku çalışmaları zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır.

Bu nedenle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirmesi gerekir (Tablo 5). Bu yöntemler içerisinde en önemlisi klinik tanıdır (29).

Tablo 5. Tanı yöntemleri:

1- Klinik Tanı a-Öykü I-Semptomlar II-Risk faktörleri III-İlişkili hastalıklar b-Fizik muayene
2- Radyolojik tanı a-Sefalogram b-Bilgisayarlı tomografi c-Manyetik rezonans d-Somnofloroskopi e-Akustik refleksiyon
3- Endoskopik tanı a-Nasofarengoskopi
4- Polisomnografi
5- Multiple sleep latency test (MSLT)
6- Diğer a-Kan tetkikleri b-EKG c-SFT d-Kan gazları

2.1.3.4.1. Klinik Tanı:**2.1.3.4.1.1. Semptomlar:**

OUAS hastalar hem uyku hem de uyanıklık durumunu etkileyen semptomlara sahiptir. Klinik tabloya hâkim olan semptomlar horlama ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

Bu hastalıklardaki diğer gece ve gündüz belirtilerinin bilinmesi ve muayene sırasında hasta ile birlikte tek tek ele alınması, hastalığın erken teşhisi açısından büyük önem taşır (29).

a- Gündüz belirtileri:

Gündüz belirtilerinden en sık görülen gündüz aşırı uykululuk halidir. Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahiptir. Aşırı uykululuk; bireyin uyanık ve alert olması beklenen durumlarda uykululuk halidir (3,30). Toplumun yaklaşık %5'inde görülen önemli bir morbidite ve artmış mortalite riskleri taşıyan kronik bir problemdir (31). Gündüz aşırı uykululuk tanısı temelde uyku boyunca yaşananlara ve tıbbi öyküye dayanmasına karşın hastaların bazısı durumlarının farkında değildir. Bu nedenle hastanın eşi, çalışma arkadaşları ve gündüz birlikte olduğu diğer kişilerin sorgulanması gerekebilir. Epworth Uykululuk Skalası gibi anketler hastaların uykululuk durumlarının subjektif olarak değerlendiren anketlerdir. Bu ankette hastaların aşırı yorgun oldukları zaman dışında Ek-2'deki durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur. 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir (4,32). Diğer bir gündüz belirtisi sabah baş ağrısıdır. Spesifitesi tartışmalı olmakla birlikte sıklığı %20 olarak bildirilmektedir. Genellikle frontal veya diffüz baş ağrısından yakınırırlar. Bu baş ağrısının diğer baş ağrılarından farkı günün ilerleyen saatlerinde hafiflemesidir. Uyku fragmantasyonuna bağlı olarak uykunun kalitatif ve kantitatif olarak bozulması, anksiyete, agresyon ve hatta depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara yol açabilir. Progresif kilo alımı veya kilo verememe diğer önemli belirtilerden biridir. Epizodik hipoksemi ve uyku bölünmesi, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter değişiklikleri gibi bilişsel bozukluk olarak nitelendirilen semptomlara neden olabilir ve sıklıkla ağır dereceli OUAS ile ilişkilidir (33).

b- Gece belirtileri:

Horlama: Uyku esnasında üst havayolundaki yapıların vibrasyonu sonucu tekrarlayan seslere verilen isimdir. Wisconsin çalışmasında, erkeklerin %42'sinde kadınların %28'sinde habitüel horlama görülmüştür (24). OUAS'lu hastaların çoğu horlamayı devamlı gürültülü horlama veya kapalı kapıya rağmen duyulabilen horlama şeklinde tanımlamışlardır (30). Basit horlaması olanlarla OUAS'lu hastaların ayırımı için horlamanın niteliği ve sıklığını sorgulamak gerekir. Horlamaya genellikle sabah uyandığında ağız ve boğaz kuruluğu eşlik eder (33).

Tanıklı apne: OUAS'lu hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle genelde apnelere tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri ve yakınlarıdır. Apne epizotları genellikle 10-60 sn arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. OUAS'lu hastaların eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiği, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder (33).

Noktürnal poliüri: Çok sık görülen bir semptomdur. Noktüri muhtemelen apne epizotları sırasında, plevral basınçtaki büyük dalgalanmalara bağlıdır. Bu sırada sağ atriyal duvardaki gerilme sonucu atriyal natriüretik peptidin üretimi artmaktadır (33).

Noktürnal enürezis: Esas olarak çocuklarda görülürse de yetişkin olguların da %5'inde saptanmıştır. Bu olgularda özellikle libido azalması şeklinde cinsel problemler siktir (33).

Gece terlemesi: Sorulmadığında hastalar tarafından bildirilmeyen önemli bir semptomdur. Özellikle göğüs ve ensede belirgin olup, hastalığın ileri dönemlerinde yastığı ıslatacak boyuta ulaşabilir (28). Uyku sırasında anormal motor aktiviteye bağlı olarak gelişen terleme bir çalışmada %66 oranında saptanmıştır (10).

Diğer belirtiler: Noktürnal özefagial reflü, nokturnal öksürük, gece uykuda sayıklama, kabus görme, anormal hareketler, idrar kaçırma, epilepsi nöbetleri, uykuya dalma ve sürdürmede zorluk diğer gece belirtileridir. Horlamaya bağlı oluşan gürültünün şiddeti 65 dB üzerindedir, bu düzeyde gürültüye düzenli maruz kalmanın işitme kayıplarına yol açabileceği ileri sürülmüştür (10,33).

2.1.3.4.1.2. Risk faktörleri:

OUAS'da başlıca risk faktörleri; yaş, cinsiyet, obezite, ırk, artmış boyun çevresi, genetik, alkol ve ilaç kullanımındır.

Yaş: Farenks direnci yaş ile birlikte artış göstermektedir. Bu artış erkeklerde daha daha belirgin olarak izlenmektedir. Yaşla birlikte kilo artışının olması nedeniyle hastalığın ağırlığının yaş ile mi yoksa kilo artışı ile mi oluştuğu yönünde kesin bilgi bulunmamaktadır (34).

Cinsiyet: Uykuda solunum bozukluğu olmayan erkekler ve kadınlar karşılaştırıldığında erkeklerde farengial direncin daha fazla olduğu saptanmıştır. Buda OUAS'un erkeklerde neden daha fazla olduğu hakkında fikir vermektedir (35). Bu durum erkeklerde obezitenin daha fazla oluşu, testesteronun hastalık yapıcı etkisi ile açıklanabilir (36).

Obezite: Yaş faktörü elimine edildiğinde kilo artışı ile farengial direnç arasında bir korelasyon bulunmaktadır (27). Obezitede farengial duvarda biriken yağ dokusu nedeniyle lümen daralmıştır. Depolanan yağ miktarı ile apne hipopne indeksi (AHİ) arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (36). Obezite ile OUAS arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer bir mekanizma obezitede fonksiyonel rezidüel kapasite başta olmak üzere akciğer kapasitelerinde azalmadır. Azalmış akciğer volümlerinde dolaylı olarak ÜSY genişliği de azalır (37,38).

Boyun çevresi: Obezitede yüzeysel yağ dokuları artar ve bu dokular dışardan farengial lümen baskı uygular. Bu durum artmış boyun çevresi ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklar. Bazı araştırmacılar, boyun bölgesinde yağ dokusu artışının obeziteden daha önemli olduğunu, bu nedenle OUAS riskini belirlemede boyun çevresi ölçümünün vücut kitle indeksine göre daha geçerli olduğunu belirtmişlerdir. Boyun çevresi kadınlarda 38 cm üstü, erkeklerde 43 cm üstü OUAS için anlamlı kabul edilmektedir (39).

Genetik: Aynı aileden OUAS'lu olguların bildirilmesi ve OUAS hastalarının çocuklarında uyku sırasında gözlenen solunumsal bozukluklar OUAS gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (40,41). Hastalığın multigenetik, ara fenotiplerin (AHİ, boyun çevresi, vücut kitle indeksi, posterior hava yolu, vb.) ise oligogenik olarak belirlendiğini düşündüren bulgular vardır (42,43).

Alkol ve ilaçlar: Etanol alımı OUAS'lu hastalarda ÜSY kas aktivitesini azaltarak ve arousal oluşumunu baskılayarak kombine etki ile hem apnelerin sayılarını arttırmakta hem de sürelerini uzatmaktadır (44). Benzodiazepenler, kloralhidrat ve genel anestezide kullanılan maddeler de apneleri ağırlaştırıcı etkiye sahiptir (45).

2.1.3.4.1.3. İlişkili Hastalıklar:

OUAS, başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin hastalıklardan, nöromüsküler hastalıklara kadar birçok hastalıkla birlikte görülmektedir. Bu hastalıkların bazılarında OUAS primer patolojidir ve OUAS komplikasyonu olarak gelişir.

Bazı hastalıklarda ise OUAS ilişkili hastalıkların nedeni değil, sadece bir bulgusudur. OUAS ile ilişkili hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (46).

- Konjenital hastalıklar: Trizomi 21, Marfan sendromu
- Üst solunum yolu patolojileri: Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, makroglossi, septum deviasyonu, allerjik rinit, nazal polip, mikrognati, retrognati, larinks hastalıkları, larinks neoplazmları
- Kardiyovasküler hastalıklar: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler, ani ölüm
- Akciğer hastalıkları: Astım, KOAH, bronşial hiperreaktivite, restriktif akciğer hastalıkları
- Endokrin hastalıklar: Hipotiroidi, akromegali, diabetes mellitus, obezite, testosteron tedavisi
- Gastrointestinal sistem hastalıkları: Gastroözefagial reflü
- Kollajen doku hastalıkları: Sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, skleroderma
- Nörolojik hastalıklar: Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, myastenia gravis
- Psikiyatrik hastalıklar: Bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon
- Diğer uyku bozuklukları: Periyodik ekstremite hareketi, narkolepsi, insomni, uyku terörü, uyurgezerlik
- Diğer: Kronik böbrek yetmezliği, libido azalması, impotans, noktüri, noktürnal enürezis, proteinüri, işitme kaybı, glokom, sekonder polisitemi.

2.1.3.4.1.4. Fizik Muayene Bulgular:

Uykululuğu gösteren pitozis, esneme, donuk bakış, postural tonus kaybı, uykululuk hali gözlenebilir (29). Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Çünkü OUAS'lu hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Örneğin obezite OUAS için önemli bir risk faktörü olmasına karşı %50 oranında obez olmayan kişilerdede görülmektedir.

En klasik fizik muayene bulguları büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli uvula, hipertrofik tonsildir. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir.

OUAS'un bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır (%50-60 sensitivite ve %60-70 spesifite). Birçok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (47).

2.1.3.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri:

OUAS'lu olgularda kesin tanı koydurmasalar da tanıyı desteklemeleri, OUAS komplikasyonlarını saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle bir çok yardımcı tanı yöntemlerine başvurulmaktadır, bunlar; kan tetkikleri, idrar tetkikleri, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, arteriyel kan basıncı, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, gündüz aşırı uykululuk halinin değerlendirilmesidir. Kan tetkikleri OUAS'na yol açabilecek hastalıklar ve komplikasyonları belirlemede yardımcıdır. Erken renal fonksiyonlarının bozulması nedeniyle idrarda proteinüri saptanabilir, bazı hipoksi ürünleri artmaktadır.

Akciğer grafisi OUAS'na eşlik eden akciğer hastalıkları (KOA, İntertisyel Akciğer hastalığı) veya komplikasyonlarının tespitinde (kor pulmonale vb.) saptanmasında yararlı olabilir. Solunum fonksiyon testleri genelde normal olmakla birlikte restriktif patern de izlenebilir. OUAS'la ilgili olarak iki solunum fonksiyon testi bulgusu tanımlanmıştır.

1-Akım-volüm eğrisinde FEF 50/FIF 50 oranının >1 olması,

2-Testere dişi paterni (48).

Arteriyel kan gazları gündüzleri genellikle normaldir. Overlap sendromu veya OHS gibi uykuda solunum bozuklukları ise gündüz hipoksi ve hiperkapnisi ile karakterizedir. OUAS'da REM döneminde testere dişi tipi desatürasyon, overlap sendromunda daha geniş, OHS'da çanak şeklinde desatürasyonlar PSG'de izlenir (49).

EKG de sinüs bradikardisi, sinüs duraklamaları, sinoatriyal blok, prematüre ventriküler atımlar, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, kompleks ventriküler ektopiler, EKO'da kalp yetmezliği gözlenebilir (48).

2.1.3.4.3. Radyolojik Tanı:

Üst solunum yolu görüntüleme yöntemlerinin OUAS tanısına katkısı kadar, uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde de önemli yeri vardır.

Sefalometri: Baş ve boyun bölgesinin standart lateral grafisi üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları arasındaki mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılarak kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak dokusuna ait anormalliklerin saptandığı bir ölçüm yöntemidir. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir. Ancak uyanıkken çekilmesi, iki boyutlu görüntü vermesi, dinamik çalışma ve hacimsel ölçümlerin yapılamaması ve radyasyon maruziyeti dezavantajları olarak sayılabilir.

Bilgisayarlı Tomografi: Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında üstün kemik ve yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak bulunan noninvaziv, kolay uygulanabilir ancak radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir.

Manyetik Rezonans: OUAS'lı olgularda adipoz doku dahil üst solunum yolu ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal ve koronal planlarda görüntüleyebilen, güçlü, uykuda ve uyanıkken uygulanabilen, noninvaziv bir yöntemdir.

Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda üst solunum yolunun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. İnceleme sırasında dil ve farengal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. Radyasyon maruziyetinin olması, rutin kullanımı sınırlamaktadır.

Akustik Refleksiyon: Ses dalgaları aracılığıyla üst solunum yolu alanının hesaplanması ve dinamik görüntülenmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir (50).

2.1.3.4.4. Endoskopik Tanı:

Nazofarengolaringoskopi: OUAS'lu olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi ve derecesini belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. Uykuda ve uyanıkken uygulanabilir. Nazal anormallikler (nazal polip, genişlemiş adenoidler ve septal deviasyon gibi) kolayca tespit edilebilir (50).

2.1.3.4.5. Polisomnografi:

OUAS tanısında kullanılan “altın standart” test yöntemi PSG’dir. Çalışma, gece boyunca devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan çoklu fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılır (51). Temel protokol EEG, elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG)’dir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir. Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler: EEG, EOG, EMG (EMG-submentalis), oronazal hava akımı, torako-abdominal hareketler, oksijen saturasyonu, elektrokardiyografi (EKG), EMG (EMG-tibialis), vücut pozisyonudur. PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 m²’den küçük olmamalıdır. Oda olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir (13). Polisomnografi kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Kayıtların yorumu, manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılır. Tablo 6’da OUAS’de PSG endikasyonları (52) Ek-2’de standart bir PSG çalışması görülmektedir.

Tablo 6. PSG endikasyonları:

1-Uykuda solunum bozuklukları(USB):
*USB tanısında
*CPAP ve BPAP cihazının titrasyonunda
*USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
*CPAP tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde
2-Diğer solunumsal hastalıklarda, USB semptomları varsa
3-Narkolepsi
4-Parasomni ve uyku ile ilişkili semptomlar
5-Periyodik bacak hareketi hastalığı
6-İnsomni ile birlikte olan depresyon
7-Sirkadiyen ritim bozuklukları

2.1.3.5. Tedavi:

OUAS tedavisinde amaç;

- Semptomları azaltmak,
- Komplikasyonları (hipertansiyon, myokard infarktüsü, stroke, erken ölüm, vs.) önlemek,
- Kaza yapma riskini azaltmak,
- Yaşam kalitesini arttırmaktır.

Hastalığın tedavisinde günümüze kadar denenmiş ve halen geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri vardır. Buna göre hastaların tedavileri ne şekilde olursa olsun, öncelikle uyulması ve uygulanması gereken “genel önlemler” temel tedavi prensibidir (53). Hastalığın etiyojisi ve apne-hipopne oluşum fizyopatolojisi dikkate alındığında, öncelikle hastalığın gelişimindeki risk faktörlerini ortadan kaldırmak gerekmektedir.

Kilo vermek: Kilo fazlalığı OUAS etyolojisinde (üst solunum yollarının kollapsını kolaylaştırıp, akciğer volümlerini etkileyip hipoksemiye provoke ederek, vs.) önemli rol alır ve hastalık gelişiminde önemli risk faktördür.

Özellikle lateral farengeal yağ yastıkları ve farengeal subkutan yağ dokusu artışı, üst solunum yollarının daralması ve kollapsında etkindir. Orta yaş grubunda beden kitle indeksi >29 olanlarda OUAS riski, obez olmayanlara kıyasla 8-12 kat artmaktadır. Hastaların kilo vermesi bazen tek başına dahi tedavi yöntemi olabilmektedir. En az %10 oranında zayıflamak, birçok semptomun kendiliğinden düzelmesine neden olabilir. Ancak bu hastaların gerek gece boyunca olan hipoksemileri, gerekse de gündüz aşırı yorgunluk ve hareketsizlik nedeniyle vücut lipoliz fonksiyonları azalmıştır ve zorla verdikleri kiloları kolayca geri alırlar (53,54). Bu amaçla mide küçültme operasyonları veya iştah azaltıcı bazı ilaçların (Fenfluramine, Phentermine vb.) kullanılması denenmiştir (55).

Yatış pozisyonunu değiştirmek: Sırtüstü yatış pozisyonunda apne sayı ve süresinin arttığı gösterilmiştir. Hatta sadece sırtüstü yatar pozisyonda apne ve/veya hipopneleri olan hastalar vardır. Kişiler oturur pozisyondan yatar pozisyona geçerken gerek farenks anatomisinin değişip kollapsa yatkın hale gelmesi, gerekse yer çekiminin etkisi ve dilin arkaya doğru sarkması ile farengeal alanın küçülüp hava yolu obstrüksiyonu için kolaylık sağlamaktadır. Hastaların sırtüstü yatmaları engellemek amaçlı çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar içinde en sık önerilenler; pijama sırtına çeşitli materyaller (tenis topu,

kum torbası vb.) yerleştirmek veya gece yan yatmayı sağlayacak sırt çantaları kullanmaktır. Bu yöntemler gerçekten de kişilerin apne hipopne sayılarını azaltmada etkili olsa da, uyku kalitesini bozup sık sık uyanmalara neden olmakta ve gündüz uykuya meyil, dikkatsizlik gibi yakınmaların daha da artmasına neden olmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda hastalara yan yatmaları konusunda uyarıda bulunmak ancak bunu yapmak için özel bir girişimde bulunmamaları en doğru olanıdır. Boyunu hafif yüksekte tutarak uyumak (30°–60°) farenks alanını arttırıp apne oluşumunu azaltabilir (55).

Alkol, sedatif ve hipnotiklerden uzak durmak: Obstrüktif uyku apnelerini agra ve eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Alkol kullanımı, basit horlaması olan kişilerde dahi apne gelişimine neden olur. Ancak sigara ve çevresel maruziyetin de hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir. Alkol farenks dilatör kasları üzerindeki nörojenik stimülasyonu inhibe ederken, diyafragma kasına etkisi yoktur ve bu yüzden üst solunum yolu açıklığını sağlayan dengeyi kollaps yönüne kaydırmaktadır. Bir diğer sebep ise alkolün doğrudan farenks ve nasal mukoza üzerinde vaskülarizasyon ve ödemi arttırarak solunum rezistansını arttırmasıdır. Bu nedenle OUAS olgularına mümkünse hiç alkol kullanmamaları veya kullanacaklarsa da yatmadan 4–5 saat önceden alkol içmeyi bırakmaları önerilmektedir (56,57).

Sedatif ve hipnotik ilaçların çoğu üst solunum yolunu açık tutan kas aktivitesi üzerine olumsuz etki ederler. Bu nedenle OUAS'lu hastaların bu tip ilaçlardan (özellikle de benzodiazepinlerden) uzak durmaları önerilmektedir (55).

Eşlik eden hastalıkları tedavi etmek: OUAS pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunların bir kısmı OUAS gelişimine katkıda bulunurken, bir kısmı da hastalık geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlar içinde en sık görülenleri; hipotiroidi, akromegali, diyabet, nörolojik kas hastalıkları, allerjik rinit, solunum sistemi hastalıkları (KOA, astım) vb. dir. Özellikle hipotiroidi ve akromegalinin tedavisi tam olursa apnelerin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Zira bu kişilerin farengial dilatör kas aktivitelerinde myopati nedeniyle azalma, üst solunum yollarında mukopolisakkaritlerin depolanıp bu alanı daraltması ve solunum kontrolünün bozulması sonucu apne ve hipopnelerin geliştiği bildirilmiştir. Sadece tiroksin replasman tedavisi ile zayıflamadan, AHI'nin normal sınırlara gerileyebildiği gösterilmiştir. Allerjik rinit, nazal konka hipertrofisi, nazal polip gibi nasal hava yolu rezistansını arttıran durumların da (nazal steroid, internal-eksternal mekanik dilatörler veya cerrahi olarak) mutlak tedavi edilmesi gerekir (54).

Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma: OUAS'un klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Tedavi olmamış, uyku apneli hastalarda sürüş performansı çok kötü olup, bunlar normal popülasyona göre üç-yrdi kat daha fazla trafik kazası yapma riski vardır. Bu nedenle özellikle uzun yol sürücülerinin OUAS semptomları yönünden sorgulanıp, pozitif bulguları olanlara PSG yapılmalıdır. Her ne kadar bir tedavi şekli olmasa da OUAS'lı hastaların trafik ve iş kazaları konusunda uyarılması, dikkat gerektiren ve tehlikeli işlerde çalışmaması gerektiği vurgulanmalıdır (56).

Medikal tedavi: Uyanırken açık olan üst solunum yollarının uykuda dilatör kas aktivitesinin azalmasıyla kollapsa eğilimli oluşu, bu kasları innerve eden motor nöronların stimülasyonunu sağlayan farmakolojik ajanların kullanılması gündeme getirmiştir. Uyku evreleri ile apne-hipopnelerin oluşumu arasındaki ilişki araştırıldığında, REM evresinde bariz olarak hastalığın daha ağır seyrettiği belirlenmiştir. Bunun üzerine REM uykusunu azaltan farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmıştır. Solunum stimulanları gibi çeşitli ajanlar kullanılsa da OUAS tedavisinde kalıcı etkili tavsiye edilebilecek, yan etkileri olmayan, standart bir ajan bulunamamıştır.

Bu konu ile ilgili sıklıkla denenilen ajanlar şunlardır;

-Uyku paternini düzenleyiciler: Protriptyline, paroxetin, fluoxetine, clonidine

-Solunum uyarıcılar: Progesteron, teofilin

-Kayganlaştırıcılar: Üst solunum yollarına uygulanan yumuşak doku lubricantları gibi tedavilerin basit horlamada da yeri olduğu bildirilmiştir; ancak lipoid pnömoni gelişimi konusunda şüpheler vardır.

Diğer Ajanlar:

Asetazolamid: Santral uyku apneli hastalarda ventilatuar sistem instabilitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik asidoza ve alveoler ventilasyon artmasına neden olur.

Modafinil: Stimulan bir ajan olup gündüz uyanıklığı arttırmakta ve hafızayı güçlendirmektedir.

Oksijen: Oksijen tek başına desaturasyonları azaltmakta ancak apne sayı ve sürelerinde artışa neden olabilmektedir. Hafif dereceli overlap sendromlu (OUAS+KOA) hastalarda REM uykusunda görülen desaturasyonları düzeltmek amaçlı tek başına kullanılabilir.

Nazal pasaj genişleticiler: Nazal pasajın direncini arttıran durumlarda (örn: konka hipertrofisi) nazal steroidlerin kullanılması önerilmektedir. Nazal pasajın anatomik olarak yatar pozisyonda daraldığı hatta bu durumun bazı hastalarda gündüz dahi şikayet konusu olduğu bilinmektedir. Bu durumda sporcuların nazal solunumlarını arttırmak amaçlı kullandıkları “nazal bantlar” veya burun içine yerleştirilen ters huni şeklindeki paslanmaz materyalden yapılmış malzemeler denenmiştir.

Diğer denemeler: Bu konuda araştırma yapılan ancak pek faydalı sonuçlar alınmadığı için deneysel fazda kalan ilaçlar ise; almitrin, nikotin, striknin, nalokson, triptofan vs. dir. OUAS tanısı hastaların tedavisinde medikal yöntemlerin başarısı oldukça kısıtlıdır. Ayrıca bu çalışmaların hemen hepsi kısa dönem araştırmalardır ve CPAP tedavisine alternatif olamamıştır. Hafif OUAS hastalarının tedavisinde medikal yöntemler konusunda gelişmeler ve araştırmalar umut verici olabilir (57).

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi: Bugüne değin etkinliği üzerine uzlaşma sağlanmış tek tedavi Pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure) (PAP) uygulamasıdır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanımının tedavide önerilmesine kadar uyku apne sendromu ya tedavi edilemiyordu veya trakeostomi kullanılıyordu (58). PAP bir fan veya türbün ile sağlanmakta olan hava akımının burun ya da tüm yüz maskesi ile solunum sistemine uygulanmasıdır. (Continuous positive airway pressure (CPAP), autoadjusted positive airway pressure (APAP), bilevel positive airway pressure (BPAP) olmak üzere bilinen ve uzun zamandır kullanılan üç tip cihazın yanına son yıllarda autoservo ventilatörler de eklenmiştir (59). CPAP titrasyonu yapılan hasta Ek-4’te gösterilmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif basınç uygulayarak üst hava yolundaki çökmeyi engelleyerek solunumun devamı için bir üst hava yolu sağlar. AASM AHİ saatte 15 ve üzeri olan hastalarda semptom varlığına bakılmaksızın, gün aşırı uyku hali olan hastalarda da AHİ 5 ve üzeri ise CPAP başlanması önerilmektedir. CPAP USB’nun bilinen tüm bulgu ve belirtilerini ortadan kaldırır. Bu etkisi kullanıldığı ilk gece başlar. Apne ve hipopneleri ortadan kaldırarak; uykuda üst solunum yolu direncini azaltma, uyku mimarisinde düzelme, arousallarda kaybolmaya sebep olmaktadır. OUAS’da azalan REM ve evre 3 uykusu CPAP uygulaması ile yeniden normale dönmüştür (59).

OUAS'lu hipertansif hastalarda CPAP kullanımı ortalama kan basıncı değerlerini ve kalp hızını azaltır (60). Sol ventrikül ejeksiyon farksiyonunu iyileştirir (61). Sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu düzelir, pulmoner arter basıncı düşer (62).

APAP: APAP cihazlarının geliştirilmesindeki en önemli nedenlerden biri kompliansı artırmaya yarayabileceği düşüncesidir. Uyku içindeki değişiklikler, gecedan geceye farklılıklar olması, alkol alımı, kilodaki değişiklikler gereken basıncı değiştirebilir. Üst hava yollarını açık tutmak için gerekli basıncın sürekli ayarlanmasına olanak verir. REM'e bağlı uyku apne sendromu ya da sırt üstü yatıldığında ortaya çıkan pozisyonel uyku apne sendromunda üst hava yolundaki direnci algılayıp basıncı buna göre arttırıp azaltırlar. Bu cihazlar sabit basınçlı CPAP'lardan daha pahalıdır. Yumuşak doku cerrahisi yapılmış olgular ve santral apnesi olan olgularda APAP kullanımı önerilmez (63).

BPAP: CPAP basıncı gereksinimi 12cm H₂O'dan yüksek olanlarda, overlap sendromunda, uyku apne sendromu ile birlikte nokturnal oksijen desatürasyonuna yol açabilen hipoventilasyon varlığında inspiryum ve ekspiryumda farklı basınçlar sağlayan BPAP tercih edilmelidir (64).

Ağız içi araç tedavisi: Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yollarının kollabe olmasını önlemek amaçlanır. Ağız içi araçlar 3 kategoride sınıflandırılmaktadır:

I. Mandibuler ilerletici araçlar

II. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar

III. Dili önde tutan araçlar

Literatürde çok sayıda ağız içi araç tipleri tanımlanmış ancak en çok kullanılan mandibuler ilerletici aygıtlardır. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar artık kullanılmamaktadır. AASM tarafından ağız içi araçların endikasyonları şu şekildedir.

1.Habitüel horlama (AHİ<5) veya kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OUAS'lu hastalar

2.Orta dereceli OUAS'lu hastalar

3.CPAP tedavisinin reddedildiği, tolere edilemediği veya cerrahi endikasyon olmayan ağır dereceli OUAS'lu hastalar (65).

Cerrahi tedavi: USB’da en çok uygulanan nazal cerrahi müdahaleler; alt konka cerrahisi, septoplasti, orta konka ameliyatları ve fonksiyonel endoskopik sinüs ameliyatlarıdır (66). Diğer cerrahi yöntemler; orofarenks cerrahisi (uvulopalatofaringoplasti), hipofarenks cerrahisi, kraniyofasial cerrahi, maksillomandibuler ilerletme ameliyatlarıdır (66).

2.1.3.6. OUAS Sonuçları:

OUAS sonuçları çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne olaylarıyla birlikte sempatik ileti dalgalanmaları olur ve bu hastalıktaki solunum bozuklukları arka arkaya gelen eşsiz bir deoksijenizasyon-reoksijenizasyon paterni oluşturur. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (67). Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken uyku bozukluklarının en önemli tablolarından biri olan ve uykuda ölümlere kadar varan OUAS’nun erken tanı ve uygun tedavisi bu olgular için hayati önem taşımaktadır. Tablo 7’de OUAS’nun sonuçları görülmektedir.

Tablo 7. OUAS’ın sonuçları (Kardiyovasküler sistem dışı)

Pulmoner	Overlap sendromu Bronşiyal hiperreaktivite
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uyku hali Sabah baş ağrısı Noktürnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk, Anksiyete, depresyon
Endokrin	Libido azalması, impotans Glukoz intoleransı
Nefrolojik	Noktüri Proteinüri Noktürnal enürezis
Gastrointestinal	Gastro-özefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinin azalması
Mortalite	
Diğer	İşitme kaybı, Glokom

2.1.3.6.1. OUAS Kardiyovasküler Sonuçları

Normal koşullarda uyku sırasında, kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bu değişiklikler OUAS'lu hastalarda çok daha belirgin olmakta ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (68). OUAS varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olarak işaret edilmektedir (69). Kardiyovasküler hastalık patogenezinde çok sayıda faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler hipoksi ve intratorasik basınçta dalgalanmalar sonucunda otonomik yanıtta artışa bağlı gelişen artmış 'sempatik sinir sistemi aktivitesi', intermittan hipoksi ile indüklenen intermittan reoksijenizasyon reperfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen 'inflamatuvar yolların selektif aktivasyonu', gece boyu tekrarlayan apneler ile birlikte gelişen intermittan reoksijenizasyon nedeni ile reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı ortaya çıkan 'oksidatif stres', vasküler hemostazisin düzenlenmesinin bozularak vazokonstriksiyonun belirgin hale gelmesi olan 'endotel disfonksiyonu', glukoz intoleransı gibi 'metabolik disregülasyon' ve 'kan koagülasyon anormallikleri'dir. OUAS'na eşlik eden kardiyovasküler patolojiler Tablo 8'de gösterilmiştir (68,69).

Tablo 8. OUAS'na eşlik eden kardiyovasküler patolojiler

1. Sistemik hipertansiyon
2. Koroner arter hastalığı
3. Kardiyak aritmiler <ol style="list-style-type: none"> 1. Bradikardiler <ul style="list-style-type: none"> *Sinüs bradikardisi *Atriyoventriküler blok 2. Taşikardiler <ul style="list-style-type: none"> *Supraventriküler taşikardi *Atriyal fibrilasyon *Ventriküler taşikardi
4. Kalp yetmezliği <ol style="list-style-type: none"> 1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu 3. Konjestif kalp yetersizliği
5. Serebrovasküler hastalık
6. Pulmoner hipertansiyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Çalışma Ağustos 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında yapıldı. OUAS şüphesi ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Merkezi'ne başvuran hastalar anamnez formu (Ek-5) eşliğinde sorgulandılar. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 07/08/2008 tarih ve 08-2008/147 sayı numaralı onayı alınarak yapıldı. Yapılan PSG sonucu OUAS tanısı alan ve CPAP cihazı önerilen aşağıdaki kriterlere uyan ardışık 30 hasta prospektif olarak incelenmeye alındı.

Dahil etme kriterleri:

- OUAS tanısı alan ve CPAP cihazı önerilen
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- 18-65 yaş arasında olan
- SFT'si normal olan hastalar.

Hariç bırakma kriterleri:

- EKO'da kardiyak yetersizlik olan
- Solunum sisteminde restriktif/obstrüktif bir patoloji olan hastalar.

Tüm sistemlere ait fizik muayeneye ek olarak boyun çevresi, ağırlık ve boy ölçüldü. Beden kitle indeksi, ağırlık/boy² (kg/m²) olarak hesaplandı. Her hastaya PA akciğer grafisi ve EKG çekildi. Solunum fonksiyon testleri yapıldı. EKO istendi. Tam kan sayımı, sedimentasyon ve biyokimyasal parametreler, tiroid hormonları çalışıldı. Hastalar polisomnografi kaydına alındılar.

3.2. Polisomnografi:

Laboratuvara gelecekleri gün hastalara gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vs.) kullanmamaları önerildi. Test günü laboratuvara gelen hastalar hazırlanarak ortalama saat 20.00'da laboratuvara kabul edildi.

Elektroensefalografik (C4A1 ve C3A2), bitemporal elektrookülografik, submental, elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere basınç transduserine toraks ve abdominal pnömobantlar yerleştirildi. Pulse oksimetre hastanın parmağına bağlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı. En az altı saat olmak üzere Viasys Sleep Screen (Viasy Healthcare/Almanya) cihazı ile değerler kaydedildi.

3.3. Uyku kayıtlarının değerlendirilmesi:

Olguların uyku skorlamaları 2007 AASM kuralları ile 30 saniyelik epoklar halinde tek hekim tarafından skorlandı (21). Nazal hava akımının en az 10 saniye boyunca izlenmemesi apne, hava akımının en az 10 saniye boyunca $\geq\%30$ oranında azalması ve bu azalmanın $\geq\%4$ oksijen desatürasyonu ile birlikte olması hipopne olarak tanımlandı.

3.4. Serum örneklerinin alınma ve saklanma koşulları:

OUAS tanısı konulan ve evde CPAP cihazı kullanımı önerilen hastalardan cihazı kullanmaya başlamadan önce 6 cc kan alındı. Alınan kanlar 5000 devirde 5 dk. santrifüj edildikten sonra serumları alınarak proBNP ve kardiyak markırlar çalışmak üzere eksi 80°C'de saklandı.

3.5. CPAP tedavisini değerlendirme:

CPAP cihazı önerilen 30 hasta cihazlarını temin ettikten sonra cihaz hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Belli aralıklarla hastalar poliklinikte kontrol edildiler, cihazlarını doğru kullanıp kullanmadıkları teyit edildi. Hastalar altı aylık CPAP tedavisi sonrası kontrol amaçlı polisomnografik analize tabi tutuldu ve ilk vizitte çalışılması hedeflenen testlerin tümü için (ProBNP, Troponin I, CK, CK-MB, AST) yeniden kanları alındı ve benzer prosedürden geçirilerek elde edilen serumlar eksi 80°C'de saklandı.

3.6. Serum örneklerinin çalışılması:

Serum örnekleri çalışılacağı gün eksi 80°C'den çıkartıldı.

CK, Abbott Aeroset (Abbott /Amerika) cihazında enzimatik (NAC-N-acetyl-L-cysteine) yöntemle; CK-MB, Abbott AxSYM (Abbott/Amerika) cihazında elektrokemiluminesans yöntemiyle; AST, Abbott Aeroset (Abbott firması/Amerika) cihazında enzimatik NADH (without p-5'P) yöntemiyle; Troponin I, Abbott AxSYM (Abbott /Amerika) cihazında elektrokemiluminesans yöntemiyle ve pro-BNP, minividas (Biomerieux /Fransa) cihazında Enzyme-Linked Fluorescent Assay yöntemiyle çalışıldı.

3.7. İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t Testi ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise McNemar (Bağımlı Gruplarda Ki Kare Testi) ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralıklarında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

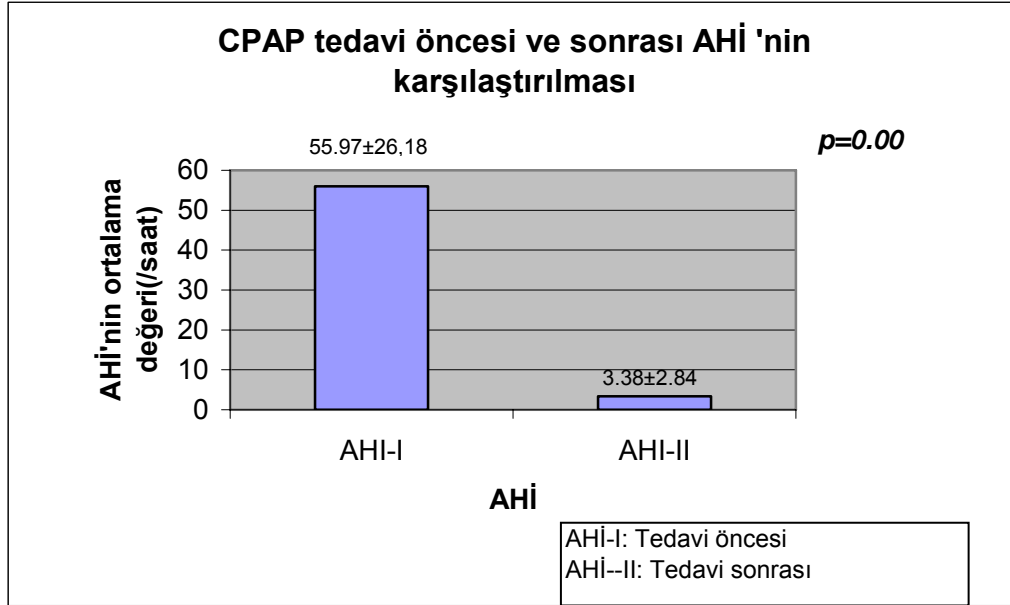
Çalışmaya alınan 30 olgunun 20'si erkek, 10'u kadındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=30)

Yaş (ortalama±SD) (ortanca)(minimum-maksimum)	49.97±10.3 50.00 (32-72)
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	20 (66.7)
Kadın	10 (33.3)
Vücut kitle indeksi (ortalama±SD)	33.9±4.8 33.00 (24-43)
Sigara öyküsü (n, %)	17 (56.6)
Sigara öyküsü (paket/yıl) (ortalama±SD)	21.29±17.11
Epworth (ortalama±SD) (ortanca)(minimum-maksimum)	11.7±3.8 12 (3-19)
AHI (ortalama±SD) (ortanca)(minimum-maksimum)	55.9±26.1 60.50 (20-104)
FEV1ml (ortalama±SD)	3078.67±698.10
FVC ml (ortalama±SD)	3643.33±945.80
FEV1/FVC (ortalama±SD)	81.47±8.27
CPAP basıncı (cmH ₂ O) (ortalama±SD)	9.83±1.46

Hastaların %40'ında (n=12) hipertansiyon, %16.7'sinde (n=5) diabetes mellitus, %20'sinde (n=6) pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Hastaların AHI'lerine göre gruplandırıldığında hastaların %30'u orta, %70'i ağır dereceli OUAS grubuna giriyordu. Ağır dereceli OUAS hastaların sayısı anlamlı olarak orta dereceli OUAS'lu

hastalardan yüksekti ($p=0.00$). Hastaların ortalama CPAP tedavisi kullanma süresi 10.27 ± 5.07 ay olarak bulundu. Ortalama AHİ 55.97 ± 26.18 idi. CPAP tedavisi sonrası yapılan 2. PSG’de AHİ ortalaması 3.38 ± 2.84 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi AHİ’ne göre istatistikî olarak oldukça anlamlıydı ($p=0.00$).



Şekil 1. CPAP tedavi öncesi ve sonrası AHİ’lerinin karşılaştırılması

Tablo 10. OUAS’nun derecesi ile proBNP düzeyi arasındaki ilişki

OUAS’nun derecesi	proBNP düzeyi <20 pg/ml	proBNP düzeyi ≥ 20 pg/ml	Total
Ağır	11 (%52.4)	10 (%47.6)	21
Orta	7 (%77.8)	2 (%22.2)	9
Total	18 (%60)	12 (%40)	30 (%100)

CPAP tedavisi öncesi hastaların proBNP düzeyleri <20 pg/ml ve ≥ 20 pg/ml olarak iki grupta incelendi. 18 hasta (%60) <20 pg/ml, 12 hasta ≥ 20 pg/ml olarak tespit edildi. OUAS’nun derecesi ile proBNP arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.24$).

Tablo 11. OUAS'nun derecesi ile CPAP tedavisi sonrası proBNP düzeyi arasındaki ilişki

OUAS'nun derecesi	proBNP düzeyi <20 pg/ml	proBNP düzeyi ≥20 pg/ml	Total
Orta	7 (%77.8)	2 (%22.8)	9 (%100)
Ağır	10 (%47.6)	11 (%52.4)	21 (%100)
Total	17 (%56.7)	13 (%43.3)	30 (%100)

CPAP tedavisi sonrası proBNP düzeyleri ile OUAS'nun derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.22).

Tablo 12. CPAP tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak markırların karşılaştırılması

Belirteç	Tedavi öncesi Ortalama±SD (ortanca)	CPAP tedavisi sonrası Ortalama±SD (ortanca)	p
CK (U/L)	100.10±56.63 (86.00)	110.20±55.95 (103.00)	0.363
CK-MB (ng/ml)	1.62±1.16 (1.15)	1.81±1.16 (1.30)	0.224
Troponin-I (ng/ml)	0.007±0.036 (0.00)	0.003±0.018 (0.00)	0.326
AST (U/L)	16.9±5.50 (15.00)	19.4±12.6 (16.5)	0.229

Hastaların ilk başvurularındaki CK ortalaması (minimum-maksimum) 100.10±56.63 U/L (35-271), ortanca değeri 86.00, tedavi sonrası CK ortalaması (minimum-maksimum):110.20±55.95 U/L, ortanca değeri 103.00 (36-278) olarak bulundu. CPAP tedavi öncesi ve sonrası CK düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.363). Hastaların ilk başvurularında CK-MB ortalaması (minimum-maksimum) 1.62±1.16 ng/ml (0.4-5.7), ortanca değeri 1.15, tedavi sonrası CK-MB ortalaması (maksimum-minimum) 1.81±1.16 ng/ml (0.4-4.7), ortanca değeri 1.30 olarak bulundu. CK-MB düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.224).

Hastaların ilk başvurularındaki Troponin-I ortalaması (minimum-maksimum) 0.007 ± 0.036 ng/ml (0.00-0.02), ortanca değeri 0.00, CPAP tedavi sonrası Troponin-I ortalaması (minimum-maksimum) 0.003 ± 0.018 ng/ml'e, ortanca değeri 0.00 (0.00-0.01)'a düştü ($p=0.326$). Hastaların ilk başvurularındaki AST ortalaması (minimum-maksimum) 16.9 ± 5.50 U/L (10-35) ortanca değeri 15.00 CPAP tedavi sonrası AST ortalaması (minimum-maksimum) 19.4 ± 12.6 U/L (8-81) ortanca değeri 16.5 olarak bulundu ($p=0.229$). AHİ ile kardiyak markırlar arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13). OUAS'nun derecesi ile kardiyak markırlar (CK, CK-MB, Troponin-I, AST) karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.51, 0.83, 0.63, 0.12).

Tablo 13. Tedavi öncesi AHİ ile kardiyak markırların korelasyonu

	CK	CK-MB	Troponin-I	AST
AHİ	$r=-0.35$ $p=0.05$	$r=0.12$ $p=0.51$	$r=-0.20$ $p=0.28$	$r=-0.21$ $p=0.24$

CPAP tedavisi sonrası AHİ ile kardiyak markırlar arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. CPAP tedavisi sonrası AHİ ile kardiyak markırların korelasyonu

	CK	CK-MB	Troponin-I	AST
AHİ	$r=-0.15$ $p=0.42$	$r=-0.21$ $p=0.24$	$r=-0.15$ $p=0.40$	$r=-0.19$ $p=0.30$

Hastaların bazal oksijen satürasyon ortalaması (minimum-maksimum) 90.97 ± 3.43 (79-96), PSG boyunca elde edilen minimum oksijen satürasyon ortalaması (minimum-maksimum) 74.73 ± 12.11 (40-89) olarak ölçüldü. Bazal oksijen satürasyonu ve minimum oksijen satürasyonu ile proBNP ve kardiyak markırlar arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların bazal ve minimum oksijen satürasyonları ile proBNP ve kardiyak markırların korelasyonu

	CK	CK-MB	Troponin-I	AST	proBNP
Bazal O₂ değeri	r=0.08 p=0.65	r=0.14 p=0.44	r=0.16 p=0.37	r=-0.04 p=0.98	r=0.08 p=0.64
Minimum O₂ değeri	r=0.17 p=0.35	r=0.05 p=0.76	r=0.16 p=0.39	r=0.08 p=0.66	r=0.027 p=0.88

5. TARTIŞMA

Bu tez, proBNP ve kardiyak belirteçlerin kalp yetmezliğinin eşlik etmediği OUAS'lu olgularda, hastalığın erken dönemdeki kardiyak etkisini göstermekte yetersiz kaldığını ve CPAP tedavisinin bu belirteçler üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

Normal koşullarda uyku sırasında, kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bu değişiklikler OUAS'lu hastalarda çok daha belirgin olmakta ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. OUAS'lu hastalarda en temel sağlık sorunlarını akut (stroke, miyokard enfarktüsü, noktürnal ani ölüm) ve kronik (sistemik hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği) kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır. OUAS'nda kardiyak hasarı arttıran temel nedenlerin hipoksi ve intratorasik basınç dalgalanmalarına yanıt olarak gelişen sempatik sistem aktivasyonu ile intermittan re-oksjenasyon re-perfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen inflamatuvar yolların selektif aktivasyonudur (68,69). Ayrıca gece boyu tekrarlayan apnelerle birlikte gelişen intermittan re-oksjenizasyon nedeniyle reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı olarak oksidatif stres oluşmaktadır (68,69). Patogenetik mekanizma OUAS'lu hastalarda end organ hasarı olarak aritmi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sol ventrikülün sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliğine yol açmakla beraber OUAS'un varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür (68,69). Tedavi edilmemiş orta ve ağır OUAS'lu hastaların takip edildikleri çalışmalarda kardiyovasküler olay sıklığının ve morbiditenin belirgin ölçüde arttığı gösterilmiştir (70,71).

BNP kardiyak bir nörohormon olup myokardiyal hipoksemi ve ventriküler volüm ekspansiyonu sonucunda myositlerden sentezlenmektedir. Çalışmalarda proBNP kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyak hipertrofi gibi kardiyak problemlerde arttığı; BNP'nin artmış seviyelerine paralel olarak sol ventrikül kapasitesinin zayıfladığı ve hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (72-76).

Maeder ve arkadaşları OUAS'lu hastalarda yüksek proBNP düzeyinin düşük peak oksijen tüketiminden bağımsız olarak kardiyovasküler sistem hasarı için uygun bir belirteç olduğunu belirtmektedirler (5). Horlama sorunu olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ise $AHI \geq 5$ olan 22 hasta grubu, $AHI < 5$ olan 60 hasta grubu ve 27 kontrol grubunun BNP seviyeleri karşılaştırılmıştır. OUAS tespit edilen grupta BNP seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma horlama şikâyeti olan çocuklarda uyku boyunca meydana gelen solunum bozuklularının şiddeti ile kan BNP seviyeleri arasında korelasyonun varlığına dikkat çekmektedir (77).

Konjestif kalp yetmezliği olan OUAS'lu hastalarda pozitif basınçlı mekanik ventilasyon tedavisinin serum proBNP seviyelerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise; serum proBNP seviyesinin, CPAP tedavisi uygulanan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba göre anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (78). Söz konusu bu çalışma, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon tedavisinin kalp yetmezliği gelişmiş OUAS'lu hastalarda BNP seviyelerini düşürmede etkili olduğunu göstermektedir (78).

Literatürde konu hakkında sınırlı sayıdaki çalışmalar arasında sonuçları itibariyle birbirleriyle çelilen kimi çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Kita ve arkadaşları, OUAS'lu hastalarda uyku boyunca plazma BNP seviyesinin arttığını, ancak bu artışın hastaların kliniği, polisomnografik parametreleri ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (79). Ayrıca bu çalışmada uyku süresince artan BNP seviyelerinin hastaların artan kan basınçları ile korele olduğu gösterilmiştir (79). Öte yandan aynı çalışmada OUAS olmayan kontrol grubunda kan basınçları ile BNP arasında uyku boyunca önemli bir değişiklik saptanmamış, fakat bu hastaların plazma BNP seviyeleri CPAP tedavisi uygulandıktan sonra anlamlı derecede azalmıştır (79). Hübner ve arkadaşları ise tıpkı Kita ve arkadaşları gibi serum BNP seviyeleri ile apne-hipopne indeksi, vücut kitle indeksi, ortalama ve minimal satürasyon, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi arasında bir ilişki saptamamışlardır (80). Öte yandan bu çalışma Kita ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, proBNP düzeyleri yüksek olan yedi hastanın üç aylık CPAP tedavisi uygulandıktan sonra da proBNP seviyesinin değişmediğini göstermiştir (80).

Konu hakkındaki bilimsel literatür incelendiğinde az sayıda ve sonuçlar itibariyle birbirleriyle çelişen bu çalışmalar ışığında OUAS, CPAP tedavisi ile plazma BNP arasında nasıl bir ilişkinin var olduğu açıklıkla bugüne kadar gösterilememiştir.

Tarafımızca sürdürülen çalışmada araştırmaya alınan olguların %30'u orta, %70'i ağır dereceli OUAS evresindeydi. Olgularımızın ortalama CPAP basıncı 9.83 ± 1.46 cmH₂O ve ortalama CPAP tedavi kullanma süresi 10.27 ± 5.07 (6-24) ay idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası AHİ ortalaması sırasıyla 55.9 ± 26.1 ve 3.38 ± 2.84 , bazal oksijen saturasyon ortalaması 90.97 ± 3.43 , minimum-maksimum değerleri ise 79-96 idi. Çalışmamızda PSG boyunca elde edilen minimum oksijen saturasyon ortalaması ve minimum-maksimum düzeyler sırasıyla 74.73 ± 12.11 ve 40-89 idi.

Çalışmaya alınan hastaların 25'inde (%83.3) serum proBNP düzeyinin normal, 5'inde ise (%16.7) yüksek olduğunu tespit ettik. Serum proBNP düzeyi yüksek olan beş hastanın tümü ağır dereceli OUAS'tı. Çalışmamızda, tıpkı Kita ve Hübner'in çalışmalarında da gösterildiği gibi, serum proBNP düzeyi ile OUAS'nun evresi ve apne hipopne indeksi arasında anlamlı ilişki olmadığını saptadık. Ayrıca tıpkı Hübner'in çalışmasında da gösterdiği gibi, bazal oksijen saturasyonu ve minimum oksijen saturasyonu ile proBNP arasında korelasyon saptamadık. Çalışmamız mevcut veriler ışığında, plazma BNP seviyesi ile OUAS arasında bir ilişki olmadığını, serum proBNP düzeyinin OUAS'da gelişen myokardiyal stresi/hasarı göstermede duyarlı olmadığını savını desteklemektedir.

Bilindiği üzere CK, CK-MB ve kardiyak troponinler bilimsel literatürde "kardiyak belirteçler" olarak isimlendirilmektedir. Çünkü bu makromoleküller, myokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında lenfatikler ile dolaşıma geçmektedirler. Literatürde OUAS tanılı hastalarda kardiyak belirteçlerin nasıl etkilendiğini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde OUAS'lu hastalarda gelişen nokturnal hipoksinin myosit hasarına neden olduğuna ve gelişen bu hasarın da kan troponin düzeylerini yükselttiğine işaret etmektedir (9). Fakat literatürde bu sonucun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çerçevede Gami ve arkadaşlarının (9) yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan orta ve ağır dereceli OUAS'lu hastalarda sabah ve gece kardiyak troponin düzeylerinin artmadığı saptanmıştır. Biz de çalışmamızda kardiyak hasarı gösteren CK, CK-MB, AST ve Troponin-I belirteçleri ile OUAS evresi, apne-hipopne indeksi ve oksijen desaturasyonu arasında bir ilişkinin olmadığını saptadık. Çalışmaya alınan tüm hastalarda Troponin-I, CK-MB düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde normal sınırlarda olduğunu tespit ettik.

Verilerimiz OUAS'lu hastalarda gelişen noktürnal hipoksinin myosit hasarına neden olduğu ve bu hasarın da kan troponin düzeylerini yükselttiği hipotezine (9) karşıttır. Ayrıca çalışmamızda CPAP tedavisinden sonra proBNP ve kardiyak belirteçlerin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu durum Zhao ve arkadaşlarının (78) çalışma sonuçları ile uyuşmamaktadır. Ancak söz konusu çalışma (78) konjestif kalp yetmezliği gelişmiş OUAS'lu hastalarda yapılmıştı. Bizim çalışmamızda ise, klinik ve ekokardiyografik olarak kardiyak yetmezlik saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştı. Her iki çalışmadaki uyumsuzluğun öncelikle bu faktöre bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle biz Zhao ve arkadaşlarının aksine CPAP tedavisinin kardiyak belirteçler üzerine olan olumlu etkisini, CPAP tedavisinin OUAS'na olan olumlu etkisine değil, aksine tedavinin kardiyak yapı üzerine olan olumlu etkisine bağlamaktayız.

Olgu sayısının azlığı ve hafif OUAS evresinde hiç hasta olmaması bu çalışmanın temel limitasyonlarıdır. Ancak çalışmamız kardiyak yetmezliği olmayan OUAS tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle intermittant hipoksinin kardiyak etkilerini incelemek açısından diğer çalışmalara kıyasla daha uygun bir hasta popülasyonu temsil etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, konjestif kalp yetmezliği olmayan orta ve ağır evredeki OUAS'lu hastalarda serum proBNP ve kardiyak belirteçlerin (CK, CK-MB, Troponin-I, AST) düzeylerinin normal kaldığını ve bu parametrelerde CPAP tedavi sonrası anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Bu bağlamda çalışmamız obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda serum proBNP, CK, CK-MB, Troponin-I ve AST düzeylerinin noktürnal hipoksemi/hipoksinin ortaya çıkardığı myokardiyal hasarı göstermede yetersiz kaldığına işaret etmektedir. Çalışma verileri ışığında, OUAS'lu hastalarda gelişen kardiyak etkinin/hasarın klinik bulgular oluşmadan önce gösterilmesi için farklı belirteçler üzerinde çok sayıda araştırmanın yapılması gerektiğine inanıyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Karadağ M. Dünyada ve Türkiyede uyku çalışmaları, Tarihçe. Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics. 2008;1:1-4.
2. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998;46:193-201.
3. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998;46:187-192.
4. Köktürk O, Tathlıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1997;45:7-11.
5. Maeder MT, Amman P, Münzer T, Schhoch OD, Korte W, Hürny C, et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. Int J Cardiol. 2009;132:75-83.
6. Maeder MT, Amman P, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Hürny C. N-terminal pro-B-type atruretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2008;12:7-16.
7. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides:molecular aspects. Eur J Heart Fail. 2004;6:261-268.
8. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation. 1991;83:1107-1109.
9. Gami AS, Svtikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, et al. Cardiac Troponin T in Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2004;125:2097-2100.

10. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med.* 1976;27:465-484.
11. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med.* 1976;85:714-19.
12. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc. 1997:29-31.
13. Köktürk O. Polisomnografi, uyku evrelerinin skorlanması, uykuda solunum bozuklukları. Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, 2005, Ankara.
14. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
15. Bery RB, Foster R. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, Epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Gayer JD eds. *Clinical Sleep Disorders.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:254-277.
16. American Academy of Sleep Medicine manual for scoring sleep of sleep and associated events. 2007:46.
17. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep.* 1992;15:13-1618.
18. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13:493-505.

19. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea. Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607.
20. Köktürk O. Çiftçi B,Overlap syndrome. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51:333-348.
21. Iber C. AASM Manual for the Scoring of sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification *J Clin Sleep Med*. 2007;3:121-131.
22. American Academy of sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Pocket version: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: AASM, 2006.
23. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. *Rev Pneumol Clin*. 2002;58:83-90.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-1235.
25. Çiftçi B. Obstrüktif Uyku apne sendromu üst solunum yolu fizyopatolojisi *Türkiye Klinikleri* 2008;1:46-49.
26. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 1995;8:1161-1178.
27. Remers JE, deGroot WJ, Saurland EK, Anc AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*. 1978;44:931-938.
28. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. *Clin Chest Med*. 1998;19:87-97.

29. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku Apne Sendromu Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics. 2008;1:50-57.
30. Redline S, Strohi KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med. 1998;19:1-19.
31. Bixler EO, Kales A, Soldates CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. Am J Psychiatry. 1979;136:1257-1262.
32. İzci B, Ardiç S, Firat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008;12:161-168.
33. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromuy (Epidemiyoloji ve Klinik bulgular) Türkiye Klinikleri J Pulm Med special Topics. 2008;1:40-45.
34. Bixler EO, Kales A, Cadieux RJ, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Soldatos CR. Sleep apneic activity in older healthy subjects. J Appl Physiol. 1985;58:1597-1601.
35. White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age and obesity. J Appl Physiol. 1985;58:365-71.
36. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993;148:462-466.
37. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross sectional area in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1984;130:175-178.

38. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:279-289.
39. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46:85-90.
40. Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Monogr.* 1998;10:28-62.
41. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;135:187-205.
42. Kaparianos A, Sampsonas F, Karkoulas K, Spiropoulos K. Obstructive sleep apnoea syndrome and genes. *Medscape J Med.* 2006;64:280-289.
43. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing:a review. *Sleep Med.* 2001;2:281-295.
44. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2000;16:909-913.
45. Hwang JC, St. John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol.* 1983;55:785-792.
46. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2002;50:104-18.
47. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004;95:213-231.
48. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2000;48:79-86.

49. Vos PJ, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂<90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J*. 1995;8:74-77.
50. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North AM*. 1998;31:931-968.
51. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis. *Chest*. 2007;132:325-37.
52. An American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997;20:406-422.
53. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002;50:119-124.
54. Morqenter TI, Kapen S, Lee Cihong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T. Practice Parameter for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:1131-1135.
55. Magalang UJ, Mador MJ. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003;24:343-353.
56. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Kara Z. Kamyon sürücülerinde trafik kazası ve uyku apne sendromu semptomları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007;55:278-284.

57. Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003002.
58. Sullivan CE, Issa FG, Berthon Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;18:862-865.
59. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999;116:1545-9.
60. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1993;16:545-549.
61. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 1998;19:99-113.
62. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Apprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996;9:787-794.
63. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne sendromunda pozitif hava yolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri*. 2008;1:90-101.
64. American College of Chest Physicians. Consensus Conference clinical indication for noninvasive positive pressure ventilation in the chronic respiratory failure due to restrictive lung diseases, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-534.

65. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11:1-22.
66. Araçon SB. Surgical management for snoring and sleep apnea. *Dent Clin North Am*. 2001;45:867-879.
67. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-1904.
68. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST action B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease:current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29:156-78.
69. Eriş GB, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2008;1:74-81.
70. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson Jan. Increased incidence of Cardiovascular Disease in middle aged Men with Obstruictive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:159-165.
71. Marrin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustı AG. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hpopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure. *Lancet*. 2005;365:1046-1053.
72. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-663.

73. Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF, Nilsson B, Svendsen JH. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2006;27:1648-1650.
74. Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, Wretowski D, Rdzanek A, Huczek Z, et al. Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2004;148:655-662.
75. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2786-2792.
76. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, J Plante, R Tkacova, T Kubo, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-1241.
77. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E, Kiaffas M, Zakynthinos E. Overnight Change in Brain Natriuretic Peptide Levels in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* 2006;130:1377–1384.
78. Zhao ZH, Liu ZH, Luo Q, Xiong CM, Ni XY, Zhang J. et al. Positive Pressure Ventilation Treatment Reduces Plasma Levels of Amino Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide in Congestive Heart Failure Patients With Sleep Apnea. *Circ J.* 2006;70:572–574.
79. Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T. et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* 1998;7:199–207.

80. Hübner RH, El Mokhtari NE, Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, et al. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med.* 2008;102;134–142.

EK-1

Epworth uykululuk skalasının Türkçe versiyonu*:

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde aşağıda belirtilen durumlar da hangi sıklıkta uyuklarsınız? (Buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır) Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

Ölçekteki her bir durum için, aşağıdaki ifadelere karşılık gelen sayılardan, sizin için en uygununu işaretleyiniz.

0=Hiçbir zaman uyuklamam

1=Nadiren uyuklarım

2=Zaman zaman uyuklarım

3=Büyük olasılıkla uyuklarım

Durum	Uyuklama olasılığı
1- Oturur durumda ve gazete/kitap okurken	(0 /1 /2 /3)
2- Televizyon seyredirken	(0 /1 /2 /3)
3- Toplum içinde hareketsizce otururken	(0 /1 /2 /3)
(Herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	
4- Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	(0 /1 /2 /3)
5- Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda dinlenmek için uzanmışken	(0 /1 /2 /3)
6- Birisiyle oturmuş konuşurken	(0 /1 /2 /3)
7- Alkol almadığın bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	(0 /1 /2 /3)
8- İçinde olduğum araba trafikte bir kaç dakika için durduğunda	(0 /1 /2 /3)

TOPLAM:

**Izci B, Ardiç S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008;12:161-168.*

EK-2

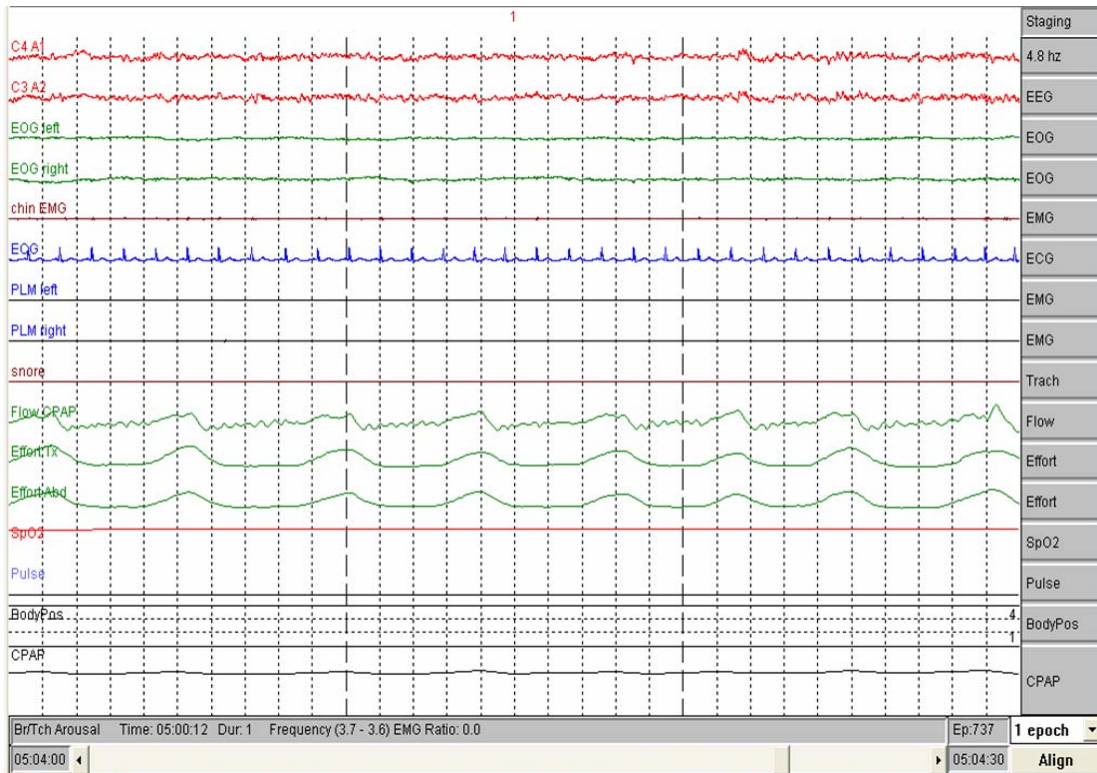


Resim 1. Standart PSG çalışması.

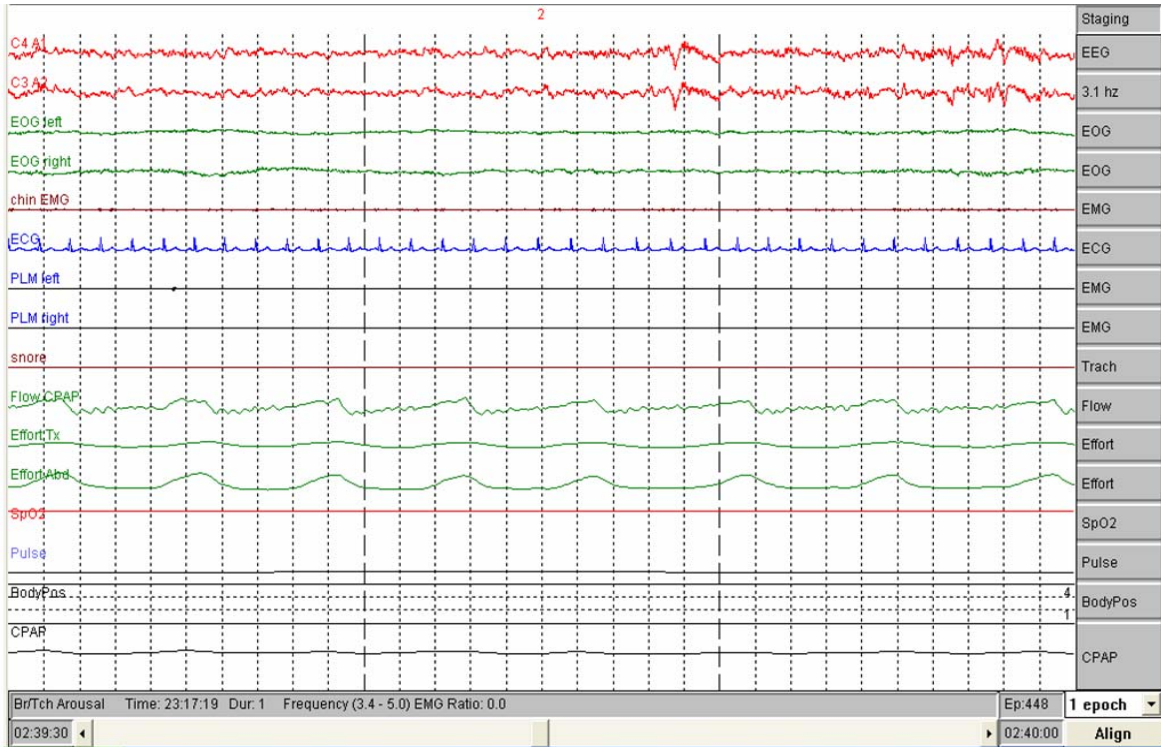
EK-3



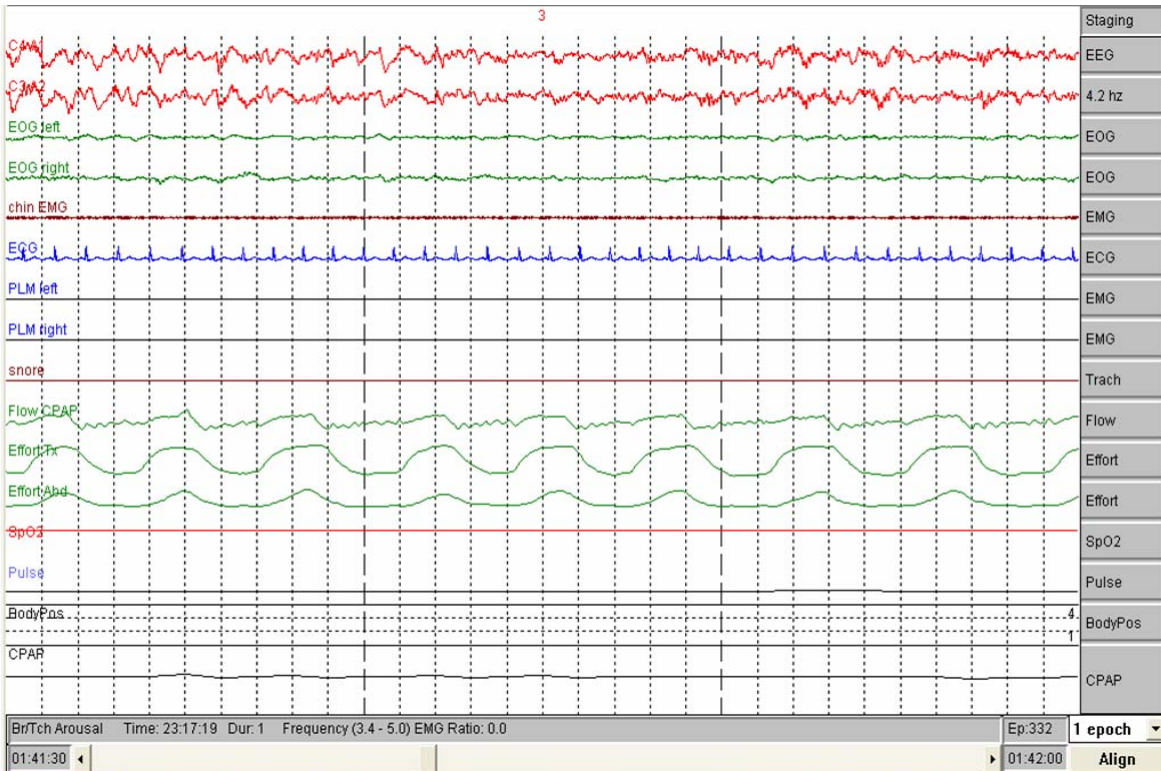
Şekil 2. PSG (Uyanıklık evresi)



Şekil 3. PSG (NREM evre-I)



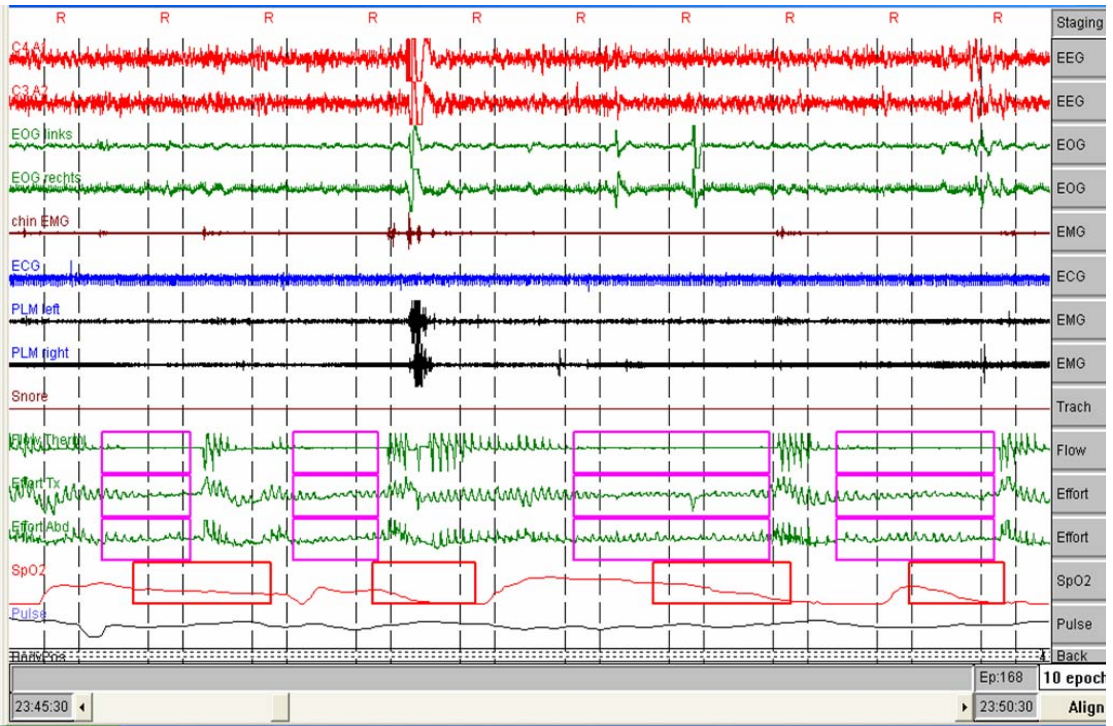
Şekil 4. PSG (NREM Evre-2)



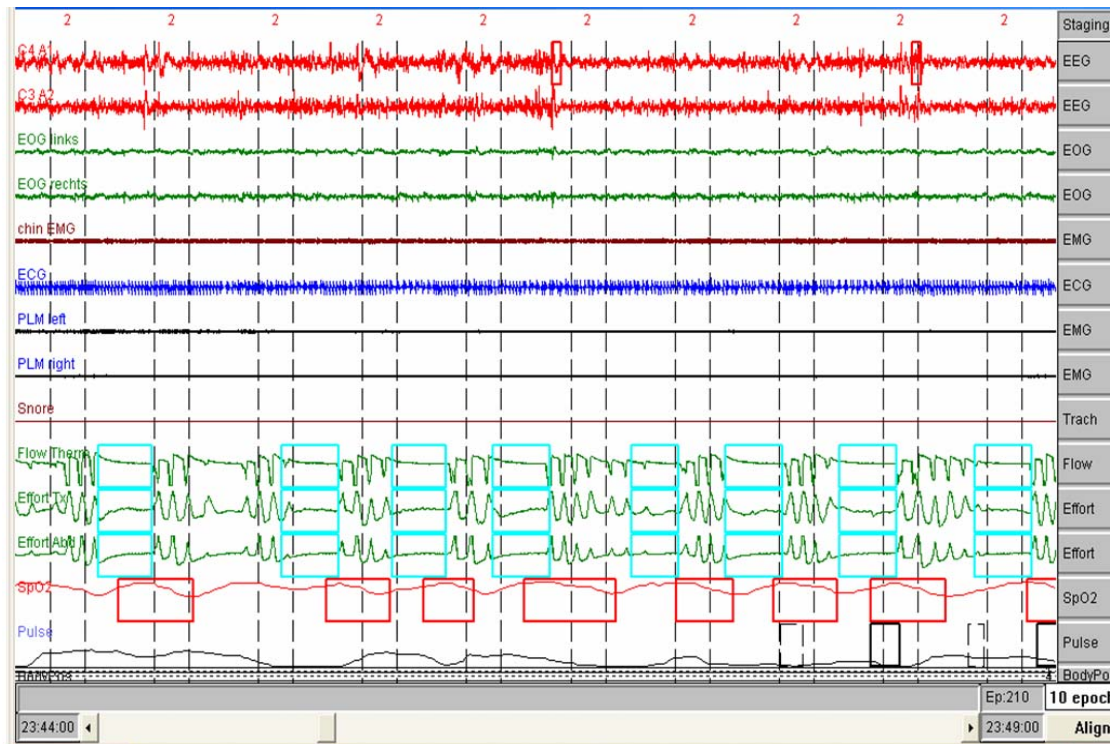
Şekil 5. PSG (NREM Evre-3)



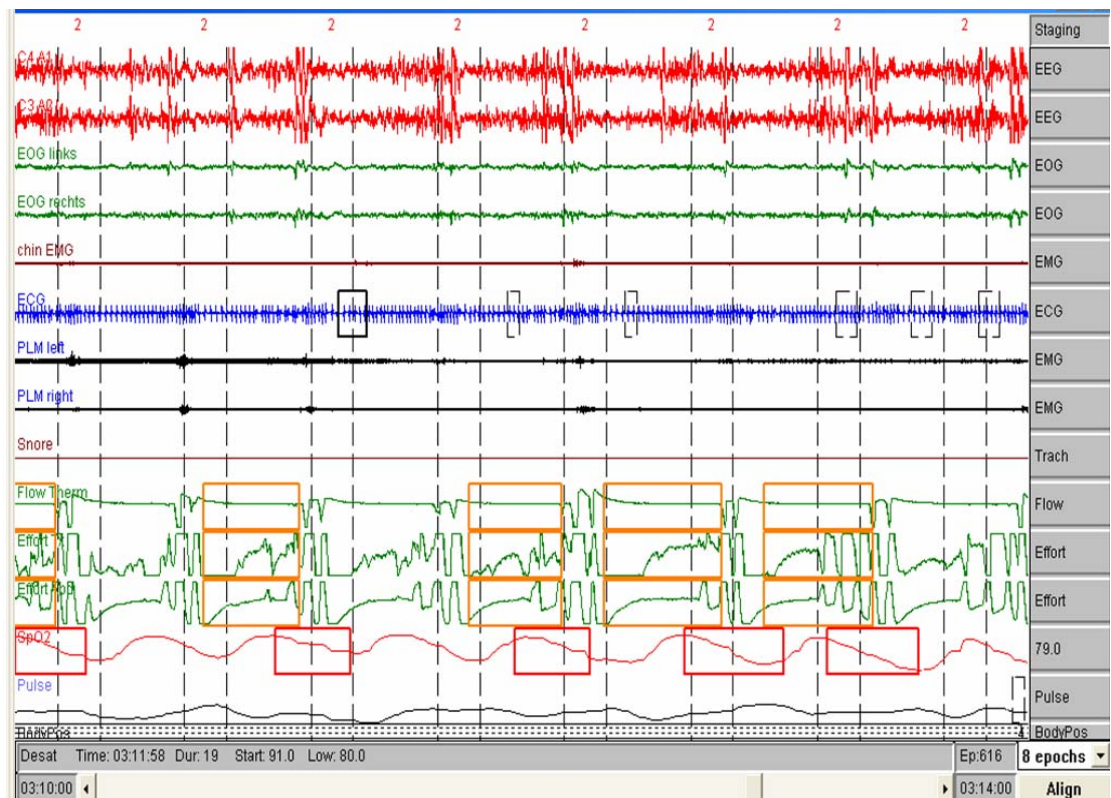
Şekil 6. PSG (REM Evresi)



Şekil 7. Obstrüktif apne



Şekil 8. Santral apne



Şekil 9. Mikst apne

EK-4

Resim 2. CPAP titrasyonu yapılan hasta

EK-5

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİGÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALIUYKU LABORATUVARI HASTA BİLGİ FORMUAD, SOYAD:BAŞVURU TARİHİ:Cinsiyet:Telefon (Ev):Yaş:(İş):Medeni durum:Protokol no :Meslek:

Gönderen hekim, ön tanı:

Şikayet:Şikayetin süresi:ÖYKÜ:

Uykuda bacak hareketi oluyor mu?

Gündüz bacaklarını hareket ettirme ihtiyacı duyuyor mu?

Bruksizm var mı?

ÖZGEÇMİŞ:DKİ:Sigara:Alkol:Uyku nedeniyle trafik kazası veya iş kazası öyküsü var mı?

SOYGECMİŞ:

Ailede benzer şikayeti olan var mı? Yakınlık derecesi nedir?

FİZİK MUAYENE:

TA: Nb:

Kilo: Boy:

VKI:

Boyun çevresi:

Bel çevresi :

Solunum sistemi:

KVS:

Batın:

Extremiteler: