

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA BEYİN ORTA
SEREBRAL ARTER KAN AKIM HIZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Mürüvvet Benli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Deniz Tuncel

KAHRAMANMARAŞ-2012

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA BEYİN ORTA
SEREBRAL ARTER KAN AKIM HIZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Mürüvvet Benli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Deniz Tuncel

KAHRAMANMARAŞ-2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamız sırasında beni daima destekleyen, bana olan inancını hic bir zaman yitirmeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Deniz Tuncel'e, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim 4 yıllık asistanlık eğitimim boyunca, büyük emeği olan, tıbbi etik anlayışı ve uygulamalarından çok etkilendiğim ve faydalandığım, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam ve Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa Gökçe'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Tez çalışmamız sırasında istatistiklerimin hazırlanmasında bana çok emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen saygı değer hocam Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, rotasyonlarım süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Prof Dr. Cengiz Dilber'e, Doç. Dr. Gülizar Sökmen'e, Doç Dr. Kamile Gül'e ve Yrd. Doç. Dr. Özlem Orhan'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan her zaman yanımda olacaklarını bildiğim, sevgilerini ve sabırlarını esirgemeyen canım anneme ve babama, biricik kardeşime, her türlü fedakarlığı gösteren ve en önemlisi sabrını esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkür ediyorum.

Kasım-2012

Elif Mürüvvet Benli

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA BEYİN ORTA SEREBRAL ARTER KAN AKIM HIZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık)

Dr. Elif Mürüvvet Benli

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Aralık-2012

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) alt grupları ile bu tanıyı almayan bireylerde Traskraniyal Doppler ultrasonografi (TKD) ile, serebral kan akım hızlarını ölçerek, respiratuar manevranın serebral kan akım hızına etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Nöroloji polikliniğine horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile başvuran hastalara tanı amaçlı yapılan Polisomnografi (PSG) tetkikleri sonuçlarında 30 ileri derecede ($AHI > 30$ /saat), 25 orta derecede ($AHI > 15-30$ /saat) ve 22 hafif derecede ($AHI > 5-15$ /saat) OUAS tanısı alan hastalar ile 22 OUAS tanısı almayan ($AHI < 5$ /saat) benzer yaş grubundaki bireyler alındı. Çalışma gruplarında TKD ile iki taraflı orta serebral arterlerin (MCA) kan akım hızları, PI ve RI değerleri değerlendirildi. İleri, orta, hafif derece OUAS ve sağlıklı kontrol gruplarının sonuçları birbirleri ile kıyaslandı. Traskraniyal Doppler ultrasonografik(TKD) inceleme ise Multi-Dop X, DWL, TCD cihazı ile en az 10 dakika istirahat ettikten sonra yapıldı. Kişi supin pozisyonda iken 2 MHz Doppler probu kullanılarak temporal kemik pencerelerden 40-60 mm derinlikte, sağ ve sol orta serebral arter sonografisi ile yapıldı. MCA'ların pik-sistolik(PV), end-diastolik (EDV) ve ortalama kan akım hızları(MV), Gosling's pulsatility indeksi(PI), Pourcelet's resistance indeksi (RI) değerleri kayda alındı. Sonra hastaya nefes tutma testi (breath holding test) yapıldı. Hastaya nefesini tutabileceği kadar tutması söylendi. Nefes tutma süresinin 10 sn den uzun olması sağlandı. Bu esnada serebral kan akım hızı parametrelerindeki değişiklikler kaydedildi.

Tartışma: Gruplar arası değerlendirme yapılmadığında, çalışmaya alınan tüm bireylerin istirahat esnası ve apne esnasındaki TKD parametreleri karşılaştırıldığında, istirahat esnasındaki PV, EDV, MV değerlerine göre apne esnasındaki değerler daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak gruplar birbiri ile kıyaslandığında dört gruptaki azalma oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tüm grupların PI değerlerinde apne esnasında artış gözlemlendi. Her ne kadar bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmasada apnenin bize vasküler direnci arttırdığını göstermektedir.

Sonuç: Çalışmanın sonucu bize OUAS'ın serebrovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. OUAS hastalarında, kan akım değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunması ve çalışmamızda anlamlı bulunmasada serebral vasküler direncin bir göstergesi olan PI değerindeki apne esnasındaki artışa bağlı olarak vasküler direnci artırarak serebral perfüzyonu azaltıp inme riskinde artışa

neden olabileceğini düşündürmektedir. Böylece hem uykuya bağılı hemde apnelerin sonucunda oluşan serebral kan akım hızındaki azalma uyku esnasında gelişen serebrovasküler hastalık oluşumuna yol açabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, serebral kan akım hızı, transkraniyal Doppler ultrasonografi

Sayfa Adedi : 60

Danışman: Doç Dr. Deniz Tuncel

EVALUATION OF BRAIN MIDDLE CEREBRAL ARTERY BLOOD FLOW VELOCITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Specialization Thesis

MD . Elif Mürüvvet Benli

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
December-2012

ABSTRACT

Aim: Purpose of our study is to evaluate the effects of respiratory manauver on the cerebral blood flow by measuring cerebral blood flow with Transcranial Doppler Ultrasound(TCD) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) subgroups and patients not having this diagnose.

Material and Methods: On our study we have 30 high degree(AHI>30/hour), 25 medium degree (AHI>15-30/hour) and 22 light degree (AHI>5-15/hour) OSAS patients with polysomnography(PSG) test results and 22 smilar aged patients not OSAS diagnosed (AHI<5/hour) which apply to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Norology clinic with one or more of snoring, somnolance in day time or apnea symptoms which reported by patients adjacents. In the study groups blood flow rates, PI and RI measurements of both middle cerebral arteries(MCA) were evaluated with TCD. All results of the groups were compared. TCD measuring was done by Multi-Dop X, DWL and all tests were done after 10 minutes of rest. 2 MHz Doppler probe was used on supine position and sonography of both MCA was done from temporal bone window in 40-60 mm depth. Top-systolic(PV), end-diastolic(EDV) and mean blood flow rates(MV), Gosling's pulsatility index(PI) Pourcelet's resistance index(RI) of MCA were documented. Breath holding test was done to patients. Patients were told to hold their breaths as long as they can. it was provided to all patients to hold their breaths more than 10 seconds. At this point difference on cerebral blood flow rates were documented.

Discussions: When subgroup evaluating was excluded, TCD parameters compared in all patients at rest and apnea time, PV, EDV and MV measurements at apnea time were lower than at rest time. This difference was statistically significant. But when subgroups were compared difference was insignificant. Meanwhile all groups has increased PI measurements at apnea time. Although this difference was insignificant, this increase show us vascular resistance was increased too.

Results: The study suggests that OSAS can be a risk factor in cerebrovascular diseases. In OSAS patients blood flow rates are lower than normal population and although insignificancy in our study high PI measurements at apnea time can increase vascular resistance and this can lower cerebral perfusion which can cause higher stroke risk. So that both sleeping and apnea related decreased cerebral blood flow rates can cause cerebrovascular diseases in sleep time.

Key Words : Obstrüktif sleep apnea sendrom, serebral blood flow rate, transcranial Doppler ultrasound

Page Number : 60

Advisor : . Ass. Prof. MD. Deniz Tuncel

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL ve ONAY	
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku Bozuklukları	3
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	5
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Komplikasyonları	15
2.4. Normal Uykuda Hemodinamik Değişiklikler	17
2.5. Obstrüktif Apne sırasında Hemodinamik Değişiklikler	17
2.6. OUAS'ın inme oluşturabilen nedenleri	19
2.7. Serebral hemodinamik prensipler	23
2.8. Serebral Vasküler Anatomi	26
2.9. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ŞEKİLLER DİZİNİ	54
9. TABLOLAR DİZİNİ	55
10. EKLER DİZİNİ	56
11. EKLER	57

KISALTMALAR

OUAS	:	Obstrüktif uyku apne sendromu
SVH	:	Serebrovasküler hastalık
TKD	:	Transkraniyal Doppler ultrasonografi
PSG	:	Polisomnografi
AHI	:	Apne hipopne indeksi
USB	:	Uykuda solunum bozukluğu
OHS	:	Obezite hipoventilasyon sendromu
CSA	:	Santral Uyku apne sendromu
CPAP	:	Continuous Positive Airway Pressure
BİPAP	:	İki seviyeli pozitif havayolu basıncı
ICSD-2	:	The International Classification of Sleep Disorders, version 2
AASM	:	American Academy of Sleep Medicine
ASDA	:	American Sleep Disorders Association
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
RERA	:	Respiratory effort related arousal
PUKİ	:	Pittsburg uyku kalitesi ölçeği
REM	:	Rapid Eye Movements: Hızlı göz hareketleri
NREM	:	non REM
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
HT	:	Hipertansiyon
PHT	:	Pulmoner hipertansiyon
ROS	:	Reaktif oksijen ürünleri
NF-kb	:	Nükleer factor kappa-light –chain-enhancer of activated B cells
AF	:	Atrial fibrilasyon
SKA	:	Serebral kan akımı
SPB	:	Serebral perfüzyon basıncı
SVD	:	Serebral vasküler direnç
OEF	:	Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
TTP	:	Transtemporal Pencere
TOP	:	Transorbital Pencere
TFP	:	Transforaminal Pencere

SMP	:	Submandibular Pencere
CCA	:	Common karotid arter
ECA	:	Eksternal karotid arter:
İCA	:	İnternal karotid arter
OA	:	Oftalmik arter
PComA	:	Posterior kommünikan arter
ACA	:	Anterior serebral arter
MCA	:	Orta serebral arter
AComA	:	Anterior kommünikan arter
VA	:	Vertebral arter
BA	:	Basilar arter
PCA	:	Posterior serebral arter
PICA	:	Posterior inferior serebellar arter.
AICA	:	Anterior inferior serebellar arter
SCA	:	Superior serebellar arter
PI	:	Pulsatilite indeksi
RI	:	Rezistans indeksi
PV	:	Pik sistolik kan akım hızı
EDV	:	End-diastolik kan akım hızı
MV	:	Ortalama kan akım hızı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku esnasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları, arteriyel oksijen saturasyonunda azalma, tıkanmış havayoluna karşı artan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize olan bir durumdur (1,2). Prevalansı; kadınlarda %2 ve erkeklerde %4 olarak kabul edilmektedir (3). En sık başvuru semptomları, gündüz aşırı uykululuk hali ve horlamadır (5). İleri yaş, erkek cinsiyet, kısa ve kalın boyun yapısı, kraniyofasiyal anomaliler (mikrognati, retrognati vb.), obezite, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı gibi faktörler OUAS oluşumunu kolaylaştıran faktörler arasında sayılabilmektedir (5,6).

OUAS'daki en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir. Bunlar arasında inme, pulmoner hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği ve aritmiler yer alır. Bu komplikasyonların OUAS olgularında anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmektedir (5,7).

Serebrovasküler hastalık (SVH), beynin bir bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve/veya beyni ilgilendiren bir ya da daha fazla kan damarlarının primer patolojisi olarak tanımlanmaktadır. Tüm inmeler içerisinde beyin infarktı % 70-80, intra-serebral kanama % 7-15 ve subaraknoid kanama ise % 2-8 oranında görülmektedir. İnme tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden bir tanesidir.

Son yıllarda serebrovasküler hastalıklardan ölüm oranı %50 kadar azalma göstermiştir. Bunun en önemli nedeni ise inmenin tedavisindeki gelişmeler, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların oluşturduğu komplikasyonlarla mücadeledir (8,9,10).

OUAS hastaların gece uykuları boyunca tekrarlayan solunum durmaları ile karakterize bir hastalık olması nedeniyle çeşitli patofizyolojik değişikliklere yol açarak nörolojik ve daha birçok sistemi etkiler. OUAS'ın inme ve ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

OUAS prevalansı; hipertansiyon hastalarında %50, konjestif kalp yetmezliği hastalarında %30, inme hastalarında ise yaklaşık %60 olarak saptanmıştır (11). OUAS hastalarında, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık için ana risk etkenleri (obezite, hipertansiyon vb.) sıkça eş zamanlı olarak bulunur. OUAS hastalarında kan basıncı değişkenliği ve sirkadiyen ritimde bozulma olmakta, fizyolojik olarak gece sırasında gözlenen kan basıncı düşüklüğü kaybolmaktadır. Ayrıca gece içinde

tekrarlayan apne, uyanma, solunumun düzelmesi döngüsüne sempatik sistem aktivitesinde çıkışlar eşlik etmektedir. Sempatik sinir sistemi tonusu artışı gün içinde devam etmektedir. Bazı çalışmalarda OUAS tedavisi ile kan basıncında düşme olduğu görülmüştür (12).

Bunun yanı sıra insulin direnci ile OUAS arasında ilişki varlığını bildiren çalışmalar da vardır. Ancak OUAS ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi belirlemek, hastalarda yaygın obezite olması nedeniyle güçlük oluşturmuştur (13). OUAS ve ateroskleroz ilişkisi için obezite, yas, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Bunun dışında, OUAS'da serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde artış olduğu ve bunların da ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (14). OUAS'da oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna neden olması ile ilgili ciddi veriler vardır (15). Buna karşın, OUAS'ın eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz gelişimini artırıp artırmadığı şüphelidir (16).

Transkraniyal Dopler Ultrason (TKD), ana intrakraniyal arterlerdeki darlık ve tıkanmaları, kan akım hızları ve ultrason probuna göre akım yönleri hakkında bilgi veren, noninvazif olan bir yöntemdir. TKD yöntemi serebral dolaşım, intrakraniyal basınç değişimleri, patent foramen ovale tanısı ve inme risk faktörlerinin belirlenmesi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Diğer önemli endikasyonları serebral arterlerin darlık ve tıkanıklıklarının görüntülenmesi, emboli varlığı ve serebrovasküler reaktivitenin değerlendirilmesidir. Bu yöntem ile hastaların vazomotor reaktivite ve kan akım hızları değerlendirilmektedir (17).

Biz çalışmamızda; horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile kliniğimize başvuran hastalara tanı amaçlı yapılan Polisomnografi (PSG) tetkikleri sonuçlarında ileri derecede ($AHI(apne/hipoapne\ indeks) > 30/saat$), orta derecede ($AHI = 15-30/saat$), ve hafif derecede ($AHI > 5-15/saat$) OUAS tanısı alan hastalar ile OUAS tanısı almayan ($AHI < 5/saat$) benzer yaş grubundaki bireylere TKD yaptık. Amacımız; OUAS alt grupları ile bu tanıyı almayan bireylerde TKD ile, serebral kan akım hızlarını ölçerek, respiratuar manevranın serebral kan akım hızına etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku Bozuklukları

Uyku kişinin uygun duyuşsal ya da başka uyarınlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşıama yeniden hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir. Sağlıklı bir uyku hayatın en önemli ihtiyaçlarındandır. Uykunun bölünmesine ve gün boyu fonksiyon kaybına neden olan birçok uyku bozuklukları vardır.

Uyku bozuklukları, kişinin okul ve iş başarıısı başta olmak üzere, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bazı uyku bozuklukları ise, kişinin bilişsel işlevlerinde bozulmalara, psikiyatrik ve diğer sistemlerle ilgili hastalıkların ortaya çıkma riskini arttırmakta ve hatta hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir. Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği en son 2005 yılında, Uluslar arası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın ikinci baskısında (The International Classification of Sleep Disorders, version 2 – ICSD-2) uyku bozukluklarını sekiz alt başlıkta toplanmıştır (Tablo 1). Bu sınıflama sadece hastalıkları sınıflamakla kalmayıp, hastalıkların epidemiyolojisi ve teşhis kriterleri hakkında da bilgi vermektedir.

Tablo 1: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2).

ICSD–2, 2005
1. İnsomniler
2. Uyku solunum bozuklukları a) Santral uyku apne sendromları b) Obstruktif uyku apne sendromları c) Uyku ilişkili hipoventilasyon /hipoksemik sendromlar d) Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi e) Diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları
3. Santral orjinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozukluklar

Solunum sistemi yaşam boyunca vücudun oksijen ihtiyacını karşılamak için spontan olarak otonom sinir sisteminin kontrolünde çalışmaktadır. Bilincin kapalı ya da açık olmasından etkilenmemektedir. Uyku esnasında solunum paternindeki patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (18). Basit horlamadan başlayıp, Obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) ve obezite hipoventilasyona (OHS) kadar değişen patofizyolojik bir süreci kapsamakta ve yaş, kilo alımı, sigara ve alkol gibi faktörlere bağlı olarak progresyon gösterebileceği düşünülmektedir (19).

Uykuda solunum bozukluklarının (USB) büyük bir kısmını OUAS kapsamaktadır . 2005 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association) USB'yi ICSD-2'ye göre 4 ana başlık ve 14 alt başlık altında ele almıştır(20). (Tablo 2)

Tablo 2: ICSD-2'ye göre Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması

Pratik Sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Santral uyku apne sendromu (CSA)	<ul style="list-style-type: none"> - Primer CSA - Cheyne stokes solunum paternine bağlı CSA - Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı CSA - Cheyne stokes harici medikal durumlara bağlı CSA - İlaç ya da madde kullanımına bağlı CSA - İnfant döneminin primer uyku apnesi
2. OUAS	<ul style="list-style-type: none"> - Erişkinlerde OUAS - Pediatrik OUAS
3. Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları	<ul style="list-style-type: none"> - İdiyopatik uyku ilişkili obstrüktif olmayan alveoler hipoventilasyon - Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu - Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi - Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi - Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
4. Diğer uykuda solunum bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> - Sınıflandırılmayan uyku apnesi/uykuda solunum bozuklukları

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında meydana gelen solunum durması epizodları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ile birlikte gündüz aşırı uyku haliyle karakterize klinik bir tablodur (21). Uyku esnasında üst solunum yolundaki tekrar eden daralma ve tıkanmaların sonucunda oluşur. Bu daralma ve tıkanmalara bağlı olarak oluşan hava akımında en az 10 sn. süren azalma olması hipopne, hava akımının durması ise apne olarak tanımlanmıştır. Alveoler ventilasyonda azalma sonucunda oksijen desatürasyonu, obstrüksiyonun daha da uzaması durumunda ise hiperkapni ortaya çıkabilir. Apne ve hipopneler genellikle uyanıklık reaksiyonları (arousal) ile sonlanmaktadır. Bu da tekrarlayan uyku bölünmelerine yol açmaktadır. Bunların sonucunda da gündüz aşırı uykululuk hali oluşmaktadır.

OUAS, genel olarak obstrüktif tipte apne ve hipopnelerle karakterizedir. Bunların dışında mikst tipte apne ve hipopnelerin de fizyopatolojik olarak OUAS ve obstrüktif tipte solunumsal olaylarla ilişkili olabileceği kabul edilmektedir(22).

Uykuda solunum bozuklukları içerisinde incelenen ve birçok vücut sistemini ilgilendirerek önemli bir sağlık sorunu olabilen OUAS erişkin dönemindeki en yaygın uykusuzluk (insomni) nedenidir (23).

2.2.1. Tarihçesi

Uykuda solunum bozuklukları (USB)'nin tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Yunan mitolojisine göre nehir tanrıçasının kızı Ondine, sevgilisine kızarak, onun uykuda ölmesi için bedduada bulunmuştur. Bundan dolayı uyku apnesi tıp literatüründe “Ondine Curse“ olarak da bilinmektedir. Tarih kitaplarında Büyük İskender döneminde (M.Ö. 360) Karadeniz Ereğlisi'nde yaşamış olan Dionysius'un uyku apnesinin tüm belirtilerini taşıdığı yazmaktadır. 19. yüzyılın başlarında yaşadığı bilinen Charles Dickens, uyku apnesini en iyi tarif eden İngiliz yazardır. Dickens'ın “Posthumous Papers of the Picwick Club” adlı kitabında kırmızı yanaklı Joe karakteri ile uyku apnesi sendromunun tüm özelliklerini tanımlamıştır. Burwell ve arkadaşları ise 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan hiperventilasyonu “Pickwickian Sendromu” diye isimlendirmişlerdir (24,25).

Polisomnografinin (PSG) ilk kez Gastaut tarafından 1965 yılında uygulamasından sonra daha önce nörolog ve psikiyatristlerin ilgi alanına giren uyku çalışmaları yeni bir boyut kazanmıştır (2). Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nın ilk klinik tanımı 1972'de Guilleminault yapmıştır. 1972 yılında Guilleminault uyku

çalışmalarına başladıktan hemen sonra solunumsal parametreler kullanılmış ayrıca gündüz aşırı uykululuğun uyku apne sendromunun önemli bir patolojik bulgusu olduğu da vurgulanmıştır (22). Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve arkadaşları tarafından geliştirmesi sonrasında uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir, etkili tedavisi gündeme gelmiştir (26).

American Sleep Disorders Association (ASDA) yeni adıyla American Academy of Sleep Medicine (AASM), 1991 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasını (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) oluşturmuştur. Bu sınıflama 84 uyku bozukluğunu içermektedir. Temelde dört ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar; dissomniler, parasomniler, medikal/psikiyatrik uyku bozuklukları ve muhtemel uyku bozukluklarıdır (27). Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (The International Classification of Sleep Disorders-2)'ni en son 2005 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association) güncelleştirilip bugünkü şeklini vermiştir (20).

2.2.2 Epidemiyolojisi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda izlenebilen, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Genel olarak OUAS'ın prevalansı; kadınlarda %1.2-2.5, erkeklerde ise %1-5 olarak kabul edilmektedir (3). OUAS'nun prevalansı ile ilgili çok sayıda prevalans çalışması vardır ve bunların çoğu da toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda apne hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 alındığında OUAS için erkeklerde prevalans %24, kadınlarda ise %9 olarak bildirilmiştir (3).

Uykuda solunum bozuklukları (USB) yaşlılarda genç erişkinlere göre, yaşlı erkeklerde de yaşlı bayanlara göre daha yüksek oranda görülmektedir. Uykuda solunum bozuklukları prevalansı (AHI ≥ 5 ve aşırı gündüz uykululuğu olan hastalar) 30-60 yaşları arasındaki erişkinlerde tahmini olarak erkeklerde %4, bayanlarda %2 olarak bulunmuştur (3).

Huzurevinde yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü yaşlılarda OUAS prevalansı %62 olarak tespit edilmiştir (28). USB prevalansı (AHI farklı seviyelerde) yaşlı erişkinler arasında yapılan başka bir çalışmada tahmini olarak bayanlarda %20-60, erkeklerde ise %28-62 olarak bulunmuş ve aynı çalışmada her iki cinsten ortak prevalans ise %5.6-45 olarak saptanmıştır (29).

Türkiye’de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0,9-1,9 arasında tespit edilmiştir (22). 2005 yılında Özdemir L. ve arkadaşlarının Sivas’ta yapılan bir prevalans çalışmasında OUAS prevalansının % 6,8 olduğunu bildirmiştir (30). Bu çalışmalar bize OUAS’ın ülkemizde diğer ülkeler kadar sık görüldüğünü göstermektedir.

Bazı çalışmalar, cinsiyet ile OUAS prevalansı arasındaki ilişkinin de yaş ile değişim gösterdiğini tespit etmiştir. Resta ve arkadaşlarının (31) yaptığı bir çalışma, post-menopozal dönemdeki kadınların OUAS prevalansının aynı yaş grubundaki erkeklerle benzer olduğunu, buna rağmen pre-menopozal dönemdeki kadınlara göre prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. 1993 yılında yapılmış olan Wisconsin Uyku Kohort çalışması bugüne dek epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışmadır (3). Bu çalışmada yaşları 30-60 arasında olan 1453 habitüel horlamalı hasta alınmıştır. Hastaların 602’ sine PSG yapılmıştır. AHI değerinin >5, >10, >20 oluşuna göre prevalans kadınlarda sırasıyla %9,%5, %4, erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir.

Tablo 3: AHI’ ne göre OUAS Prevalansı(32)

Kriter	Prevalans %
AHI>5	1,5-5
AHI>10	0,8-3
AHI>20	0,3-0,7

ABD’de yapılan bir çalışma OUAS’ı olanların % 75-80 kadarının hala tanı almadığını göstermiştir (33). Toplumda sık olarak görülen bu hastalığın tanısında tarama testleri geliştirmek için yeni çalışmalar yapılması toplum sağlığı açısından önemlidir.

2.2.3.Fizyopatolojisi

Farenks OUAS açısından üst solunum yollarında en önemli bölgedir (34). OUAS hastalarında farenksin kapanma eğilimi artmaktadır. Üst solunum yollarının açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisi ve üst solunum yolları dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. OUAS hastalarındaki kollabe olmaya meyilli farenksteki daralma, farengeal

kompliyansa azalma ve hava akımında artışa neden olur. Sonrasında intraluminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır. Oksijen düzeyi düşer, karbondioksit düzeyi yükselir ve pH azalır. Obstrüksiyonun düzelmesi için uyanıklık olur ve sonra solunum yeniden düzenlenmektedir. Sonuçta yeniden uyku başlamaktadır (35).

2.2.4. Risk Faktörleri

Yaş: Yaşın ilerlemesiyle birlikte özellikle erkeklerde kilo alımı ve kas tonusunun azalması, farenks direncinin artmasında önemli role sahiptir. Genel olarak orta yaş riskli olarak görülse de, OUAS genç yaş grubunda da görülebilmektedir. Kadın hastalarda ise postmenapozal dönemde, yağ dokusunun dağılımındaki değişimler olması nedeniyle risk oluşmaktadır.

Cinsiyet: Erkeklerde OUAS gelişmesi kadınlara göre daha kolaydır.. Erkeklerdeki androjenik yağ dağılımının merkezi niteliğinde olan boyun bölgesinde yağ toplanması OUAS riskini arttırmaktadır (36).

Obezite: OUAS'ta hastaların kliniğini olumsuz olarak etkileyen ve önem verilmesi gereken faktörlerin başında gelir. Vücut ağırlığının azaltılması tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça, hastaların semptomları belirginleşmektedir. Buna karşın hastaların yaklaşık %30'unun normal kiloda olabileceği de unutulmamalıdır (37). Faringeal duvar çevresinde, lateral faringeal yağ yastıklarında aşırı birikimi genel obeziteden daha önemlidir.

Genetik: Down sendromu, Fragile X, Prader-Willi sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda hipotoni, kısa boyun, büyük dil, daralmış üst solunum yolu gibi fenotipik özellikler görülmesi nedeniyle yatkınlık artabilmektedir.

İrk: Afrika-Amerikan ırksal kökenliler ile Asyalılarda OUAS görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (38).

Horlama: Horlamayla oluşan titreşim sonucunda dokuda inflamasyon ve ödem gelişmektedir. Bu da daralmış olan havayolunun daha da daralmasına katkıda bulunmaktadır.

Eşlik eden hastalıklar ve sedatif kullanımı: Eşlik eden akciğer, kas ve santral sinir sistemi hastalıklarının olması ayrıca alkol ve sedatif etkili ilaç kullanımı da OUAS'ı kötüleştirir (39).

Tablo 4: OUAS Risk Faktörleri

Gruplar	Faktörler
Genel Faktörler	Yaş, erkek cinsiyet, obezite, horlama, testesteron, genetik, ilaçlar
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar, fasiyal dismorfi, boyun çapı, baş ve boyun pozisyonu, nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktörler	Hava yolu çapı ve şekli, hipotiroidizm, akromegali, supin pozisyon, üst solunum yolu rezistansı, üst solunum yolu kompliyansı, intraluminal basınç, torasik kaudal traksiyon, mukozal adheziv etkiler, vasküler faktörler, üst solunum yolu enfeksiyonu, kronik rinit
Nöromuskuler Faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları, dilatör kas/diafragma ilişkisi, üst solunum yolu refleksleri, respiratuvar stimulanlar, diafragmatik pacemaker, alkol, sedatifler
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik, periodik apneik eşik, aurosal, sitokinler.

2.2.5.Semptomlar

OUAS hastalarının en sık görülen semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Bunlardan başka hastalar OUAS'ın sebep olduğu birçok kardiyovasküler, nörolojik ve diğer komplikasyonlara ait semptomlar ile de karşımıza çıkabilirler. Tablo 6'da bu semptomlar özetlenmiştir (40).

Major klinik Belirtiler

Horlama: Horlama, orofarenkstekki daralma ve inspirasyonun engellenmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Hastaların tek yakınması olabilir. OUAS'ın en sık görülen semptomu (%70-95) olmasına rağmen horlama toplumda sık görüldüğü için hastalığı tahminin etmede pek yararlı değildir. Erişkin popülasyonda yapılan araştırmalar erkeklerde %35-45, kadınlarda ise %15-28 oranında horlama olduğunu bildirilmiştir (3).

Gündüz aşırı uyku hali: Gece sık apnelerin ve bölünmüş uykuların sonucu oluşan uyku bölünmelerine bağlı olarak oluşmaktadır. Özellikle hasta da uyuklama inaktif olduğu bir dönemde veya monoton bir iş yaparken meydana gelir. Uyku kliniği hastalarında yapılan bir çalışmada (41) hastaların % 50'sinde, başka bir epidemiyolojik çalışmada (3) genel popülasyonun %8-30'unda, OUAS olmayan hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise %30-50'sinde gündüz aşırı uyku hali rapor edilmiştir (42). Bu

nedenle bu durum düşük spesifiteye sahiptir. Özellikle ağır dereceli OUAS hastalarında önemli bir belirleyici olabilir.

Tanımlı Apne: Üst hava yolunda daralmanın ya da tam kapanmanın sonucunda solunumun durması veya yüzeyselleşmesi apnedir. Bu durumu şiddetli bir horlama ve derin bir inspirasyon izler. Böylece apne periyodu sona erer (43). Tanımlı apne hastaların eşleri ve yakınları tarafından horlamanın aralıklı olarak kesildiği ve bu sırada solunumun durduğu şeklinde ifade edilebilmektedir. Apne epizodları genellikle 10-60 sn arasında olmaktadır. Nadiren de olsa 2 dakikaya kadar uzayabilmektedir. Çalışmalarda tanımlı apnenin sağlıklı toplumun %6'sında tespit edildiği de unutulmamalıdır (44).

Diğer Klinik Semptomlar

Baş ağrısı: Gece hiperkapnisi ve venöz dilatasyona sekonder olarak oluşur. Hastalığın ileri evrelerinde daha belirgin ve şiddetli hale gelebilir. Kronik sabah baş ağrısı olan hastalar mutlaka uykuda solunum bozuklukları (USB) açısından sorgulanmalıdır. OUAS'a bağlı baş ağrısı sıklıkla frontal bölgeye lokalize olup gün içinde azalan ya da tamamen geçen karakterdedir (45).

Noktüri: Nokturinin nedeni apne ve hipopnelerle birlikte solunum çabasının artması ile göğüs kafesi içindeki negatif intratorasik basıncın oluşması ve bunun sonucunda da atriyal natriüretik faktör salgısı artışı ve renin anjiyotensin sisteminin bozulmasıdır (46).

Unutkanlık, hafıza bozuklukları ve kişilik değişiklikleri: Uyku kalitesinde bozulma ve gece hipoksemisinin sonucu olarak, OUAS'lu hastalarda kognitif bozukluklar, yürütücü işlevlerde bozulma oluşabilmektedir. OUAS'ın depresyon başta olmak üzere hastalarda bir çok psikiyatrik hastalığın gelişimine zemin hazırladığı da ileri sürülmektedir (47).

Gece Terlemesi: Özellikle hastaların boyun ve ensesinde terlemeleri olur. Bazen yatağı ıslatacak boyutlara ulaşabilir.

Tablo 5. OUAS Semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uyku <u>hali</u>
Kardiyopulmoner Semptomlar	Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Uyanınca baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Noktürnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, empotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

2.2.6 OUAS'da Tanı Yöntemleri

ICSD-2'ye göre OUAS tanısını koyabilmek için aşağıdaki kriterlerden A, B ve D ya da C ve D maddelerinin sağlanması gerekmektedir (20).

A- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

1. Uyanıklık esnasında istemsiz uyku epizodları, gündüz uykululuk hali, kalitesiz uyku, yorgunluk ya da insomnia
2. Solunum durması, nefes darlığı ya da boğulma hissiyle uyanma
3. Tanıklı gürültülü horlama, tanıklı solunum durması ya da her ikisi

B- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

1. Saatte 5 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
2. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

C- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

1. Saatte 15 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
2. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

D- Mevcut durumun madde bağımlılığı, medikal tedavi, nörolojik ya da medikal hastalıklar ve başka bir uyku bozukluğuyla açıklanamaması.

2.2.6.1. Klinik Tanı

OUAS'lı hastaları kliniklere getiren en sık semptom gündüz aşırı uyuklama halidir (48). Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesi için en sık kullanılan Epworth Skalası yöntemidir. Bu skalada hastaların aşırı yorgun oldukları zaman dışında uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulmaktadır. Epworth Skalasında 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir (EK 1) (49). Bu skala 1991 yılında Johns tarafından geliştirilmiştir. Kişinin uykuya eğilimini saptamaya yarayan bu skala basit, hızlı, ucuz, güvenilir ve kendi başına uygulanabilen bir testtir (48). Bu skalanın eksik olan yanı ise sadece OUAS'ın ağırlığıyla korelasyon göstermesidir. Kişinin kendini değerlendirmesi nedeniyle objektif davranılamayacağı gibi dezavantajları vardır. Bu yüzden özellikle hastanın yatak partnerinin de sorgulanması oldukça önemli bir noktadır (44).

Son bir ay süresindeki uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla toplam 19 sorudan ve 7 bileşenden oluşan Pittsburg uyku kalitesi ölçeği (PUKI) Buysse ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilmiştir. Puanlamaya 18 madde ve 7 bileşen katılmaktadır. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmekte ve 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKI puanını oluşturmaktadır. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğu anlamına gelir. Toplam PUKI puanın ≤ 5 olması "iyi uyku kalitesi"ni, >5 olması ise "kötü uyku kalitesi"ni göstermektedir. İndeksin, geçerliği ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır ve Türk toplumuna uygun olduğu belirlenmiştir. Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 80 olarak saptanmıştır (50) (EK2).

2.2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları arasında kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Sadece ilişkili risk faktörlerinin ve hastalıkların belirlenmesinde yeri bulunmaktadır. Olguların multidisipliner yaklaşımla Nöroloji, Göğüs hastalıkları, Kulak-Burun-Boğaz, Kardiyoloji, Endokrinoloji, Psikiyatri ve Diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi, gerek tanı gerekse tedavi aşamasında önem sağlamaktadır. Kulak-Burun-Boğaz muayenesi sonrasında artmış orofarengeal doku, uzun ve gevşek yumuşak damak, düşük palatal ark, büyük dil, hipertrofik tonsil, kalınlaşmış lateral farengeal bantlar, deviye nazal septum gibi üst havayoluna ait bir takım bulgulara rastlanılabilir. Kardiyovasküler sistem muayenesi sonucunda, hipertansiyon, aritmi gibi bulguların varlığı açısından hastalar değerlendirilirler (27).

2.2.6.3. Polisomnografi (PSG)

Uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen bütün hastalara seçilecek ilk tanı yöntemi polisomnografidir (PSG) (3). Kesin tanı için polisomnografi altın standarttır. PSG, uyku apne şüphesi ile gelen hastalarda, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin genellikle tüm gece boyunca, belli periyotlarla sürekli ve eş zamanlı kaydedilmesi yöntemidir (51). Temel protokol olarak elektroensefalografi, elektrookulografi ve elektromiyografi kayıtları alınmaktadır. Ayrıca solunum ve kardiyak fonksiyonlar da kaydedilmektedir. Kriterleri karşılayan hastalara OUAS'ın ağırlık tayini Apne/hipopne indeksine (AHİ) göre yapılmaktadır (Tablo6)(52).

Tablo 6: OUAS Ağırlık Derecelendirilmesi

AHİ derecesi	Sınıflandırma
AHİ < 5	Normal
AHİ 5-15	Hafif
AHİ 15-30	Orta
AHİ > 30	Ağır

OUAS'da karakteristik PSG bulguları şunlardır;

- 1- Yüzeysel uykuda (NREM evre1, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma
- 2- Sık tekrarlayan apneler ve hipopneler. Bu apne genellikle obstruktif tiptedir
- 3- Oksijen desatürasyon epizodları
- 4- Apne sırasında paradoksal göğüs ve karın hareketleri
- 5- Apne sırasında genellikle kalp hızı yavaşlaması ve postapneik dönemde hızlanması
- 6- Kesintili, düzensiz, gürültülü horlama

2.2.7. OUAS'da Tedavi

OUAS'ın tedavisindeki ilk adım OUAS için geri dönüşümlü nedenlerine yönelik yapılacak olan tedavidir. Risk faktörleri ve eşlik eden faktörler mutlaka araştırılmalıdır. Örneğin adenotonsiller hipertrofi, septal deviasyon gibi anatomik bozukluklara yönelik tedaviler hastaları rahatlatılabilir. Fakat bu yöntemler olguların sadece yarısında horlamayı azaltabilirler (53). OUAS tedavisinde kilo verilmesi, alkol ve sedatif ilaç alımından kaçınılması da önemlidir (54).

2.2.7.1. Farmakolojik tedavi

OUAS'da ilaç tedavisi ne yazık ki mevcut değildir. OUAS'ın medikal tedavisine yönelik yüz güldürücü olduğu söylenen deneme aşamasında bazı çalışmalar olsa da bugün için OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığı görüşü kabul edilmektedir (55).

2.2.7.2. CPAP tedavisi

OUAS tedavisinde altın standart yöntem devamlı pozitif hava yolu basıncı uygulamasıdır. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)'ın keşfi OUAS'ın tedavisinde bir dönüm noktasıdır. OUAS'ın tedavisinde CPAP ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır (26).

CPAP tedavisi;

- 1- Güvenilir bir şekilde tanısı konulmuş OUAS hastalarının tedavisinde,
- 2- Apne-hipopne indeksi 15'in üstünde ve orta veya ağır OUAS hastalarının tedavisinde,
- 3- Gündüz uykululuğun varlığında tüm OUAS hastalarının tedavisinde endikedir (56,57).

Bunların dışında;

- 1- Hafif dereceli OUAS hastalarının tedavisinde,
- 2- OUAS hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmede,
- 3- OUAS'la birlikte hipertansiyonu da olan hastaların, kan basıncı regülasyonunu sağlamaya yardımcı olarak da önerilmektedir.

CPAP tedavisinin uygulanması;

CPAP tedavisinin ilk gecesinde uyku laboratuvarında 'titrasyon' adı verilen bir işlemin yapılmasını içerir. Bu işlemle gerekli basınç düzeyinin saptanır. Amaç hasta da yan etkiler ortaya çıkmadan apne ve hipopneleri yok etmek, hastanın gece boyunca yeterli oksijen saturasyonunu sağlamak ve arousallarını yok edip uykusunun devamlılığını sağlamaktır. Genellikle basınç hastanın ihtiyacına göre 4-20 cm.H2O arasında olacak şekilde ayarlanabilmektedir. Uygun maske kullanımı hastanın uyumunu artıracaktır (55). Seçilmiş hastalarda yakın zamanda yapılan çalışmalarda yarar açısından karşılaştırıldığında oto-CPAP'ın sabit basınçlı CPAP kadar etkin olduğu görülmüştür (58).

2.2.7.3. BiPAP Tedavisi

Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP) ile tüm solunum siklusu boyunca sabit bir basınç yerine hem inspiryumda hem de ekspiryumda farklı pozitif basınçlar uygulanmaktadır. Bu yöntem ekspirasyonda hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesini sağlar. BiPAP tedavisi ilk seçilecek tedavi yöntemi değildir. CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda, OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açabilen bir patolojinin (KOA, restriktif akciğer hastalıkları gibi) varlığı gibi durumlarında endikedir (55).

2.2.7.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi PAP tedavisini tolere edemeyen hastalar için son seçenek olarak düşünülebilen bir yöntemdir. Dil arkasındaki havayolunu oluşturan yapılar için palatal cerrahi yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin horlamayı düzelttiği ancak apne ve hipopnelere uzun dönemde yararlı olup olmadığı tam olarak gösterilememiştir (59).

2.3. OUAS Komplikasyonları

OUAS'ın doğal seyrine ilişkin güncel bilgiler sınırlı olmasına rağmen uzun dönem sonuçları oldukça önemlidir. Tedavi edilmemiş hastaların iş ve araç kazası riski artmakta, yaşam kalitesi ve duyu durumu kötüleşmektedir. Bunların dışında OUAS hastalarının en önemli sağlık riskleri bu hastalığın akut kardiyovasküler olaylar (inme, akut miyokard infarktüsü ve ani gece ölümü) ve sistemik hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezlik gibi kronik hastalıklarla kuvvetli ilişkisi olmasıdır (7).

Tablo 7: OUAS Sonuçları

SİSTEMLER	SONUÇLAR
Kardiyovasküler	HT, İskemik kalp hastalığı, Sol kalp yetmezliği PHT-Sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler ve Ani ölüm
Pulmoner	Overlap sendromu Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik	SVH, Gündüz aşırı uyku hali, Sabah baş ağrısı, Noktürnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiatrik	Bilişsel bozukluk Anksiyete, depresyon
Endokrin	Libido azalması, empotans
Nefrolojik	Noktüri, Proteinüri, Noktürnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinin azalması
Diğer	İşitme kaybı Glokom

2.3.1. Kardiyovasküler sistem Komplikasyonları:

OUAS'da görülen hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol ve sağ kalp yetmezliği başta gelen kardiyovasküler komplikasyonlardır. OUAS'lı hastalardaki bu komplikasyonların altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, enflamatuar yolların seçici aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu ve metabolik düzensizlikler (insülin direnci, lipid metabolizma bozuklukları) gibi faktörlerin patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir (7).

2.3.2 Serebrovasküler Sistem Komplikasyonları:

Son yıllarda OUAS'ın serebrovasküler hastalık (SVH) komplikasyonları hakkında birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan bu epidemiyolojik ve fizyolojik çalışmalarda OUAS'ın inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunun kanıtları artmaktadır. Kişinin ağır apnesinin olması (AHİ >30) hipertansiyon gibi eşlik eden diğer hastalıklardan bağımsız olarak inme riskini artırmaktadır.(60) Kapen ve ark. SVH geçiren hastalarda oldukça yüksek OUAS insidansı saptamışlar, ancak bu hastaların çoğunda obezite ve hipertansiyonun olması nedeniyle, OUAS'ın kesin neden olup olmadığını gösterememişlerdir. Bir başka araştırmacı ise SVH insidansının en yüksek uyku sırasında veya sabah saatlerinde olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bu hastalarda OUAS'ın etkilerine ek olarak, bu esnada artmış kortikosteroid ve katekolamin

düzelelerinin, kan basıncı, kalp hızı ve trombosit agregasyonunun kombine etkilerinin de SVH'a neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekir. İnme için OUAS hastasının önceden eğiliminin temelini oluşturan mekanizma iyi bilinmemektedir. OUAS'lı hastalar da sık apneler sırasında oluşan hipoksemi, artmış sempatik aktivite, hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyak aritmi, artmış trombosit agregasyonu, azalmış endotelial vazodilatör kapasite ve değişmiş serebral hemodinami inme riskini artıran potansiyel mekanizmalardır (61,62).

2.4. Normal Uykuda Hemodinamik Değişiklikler;

Uykunun NREM döneminde kan basıncında %5-14, kalp hızında ise %5-10 arasında bir azalma gerçekleşir. REM döneminde ise kalp hızı hafif artar, kan basıncı da NREM döneme göre %5 daha yüksek olmasına rağmen uyku öncesi dönemdeki değerlerin altında tutulmaya çalışılır. Şu anki bilgilerimizle pulmoner arter basıncında anlamlı bir değişiklik olmadığı bilinmektedir(18).

2.5. Obstrüktif Apne Sırasında Hemodinamik Değişiklikler;

REM dönemindeki hemodinamik değişiklikler 3 faza ayrılır:

Faz 1: Apnenin erken dönemidir. Bu faz normoksi veya hafif hipoksi ve stabil kalp hızı ile karakterizedir. İnspiratuar efordaki hafif artış sonucu oluşan pleural basınç dalgalanmaları pulsus paradoksusa neden olmaktadır.

Faz 2: Apnenin geç dönemidir. Bu dönem de progresif hipoksi olur. Sistolik ve diastolik kan basınçlarında giderek yükselme, pleural basınç dalgalanmalarında artış, kalp hızında artış ile karakterize bir fazdır.

Faz 3: Apnenin sonlanmasıdır. Bu fazda arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması ile oksijen saturasyonu yükselmeye başlar. Pleural basınç dalgalanmaları azalmaktadır. Fakat sakin solunuma kıyasla pleural basınç dalgalanmaları hala yüksektir. Kalp hızında daha da artış olur. Kan basıncı ise postapneik ilk solunumlarda pik oluşturacak şekilde ani artış göstermektedir.

Uykunun REM döneminde ise obstrüktif apne sırasındaki hemodinamik değişiklikler hem başlangıç değerleri, hem de yanıtı açısından NREM dönemine kıyasla çok daha belirgin olmaktadır (63).

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerden üç mekanizma sorumlu tutulmuştur;

1- Intratorasik negatif basınç artışı (-80 cmH₂O): OUAS'lılarda apneler esnasında kapalı üst hava yoluna karşı inspiyum yapılması ile intratorasik negatif basınç daha da negatifleştirir. Apneler esnasında intratorasik negatif basıncın -80 cmH₂O 'nun daha da altına düşebileceği bildirilmektedir. Artmış intratorasik basıncın sonucunda;

a- Katekolamin salınımı artış gösterir

b- Sağ kalbe venöz dönüş artar ve artmış sağ ventrikül kan hacmi, interventriküler septumu sola doğru kaydırarak sol ventrikül kompliyansını ve doluşunu azaltır. Pulmoner venöz dönüş azalır, sol ventrikül ön yükü azalır ve sonuçta sol ventrikül atım hacmi azalma gösterir. Sol ventrikül art yükü artar. Bütün bunlar kalp debisinde düşmeye sebep olur.

c- Torasik aortadan kanın geçişi güçleşir, sol ventrikül art yükü artar. Ayrıca apneler esnasında oluşan hipoksi ve hiperkapni atakları ve arousal'lar sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına sebep olur. Periferik vazokonstriksiyonla kan basıncı artar ve sol ventrikül art yükü fazlalaşır. Tüm bunların sonucu kalp debisinin azalmasına sebep olmaktadır.

d- Sol ventrikül transmural basıncı artar dolayısıyla sol ventrikül duvar gerilimi ve bunun sonucunda myokardın oksijen tüketim gereksinimi artış gösterir. Bütün bunlar, myokard iskemisi ve hipertrofisine katkıda bulunur.

Apne esnasında oluşan bu negatif intratorasik basınç, hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda önemli rol almaktadır.

2. Hipoksemi: Hipoksemi karotis kemoreseptörlerini uyarır ve yaygın periferik vazokonstriksiyon ile katekolamin salınımında artış oluşur. Apne esnasında oluşan derin hipoksemi (oksijen satürasyonu <%65) ise sistemik vazokonstriksiyonu daha da belirgin hale getirir. Kan basıncını hipoksi birçok mekanizma ile etkilemektedir. Daha ciddi hipoksi lokal vasküler etkisiyle arteriyel kan basıncını vazodilatasyon yaparak düşürme eğilimindedir. Bu cevaptaki erken mekanizmalara endotelden salınan NO ve adenosin gibi vazoaaktif maddelerin neden olabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan akut hipoksemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile refleks vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Sonuç olarak da kalp hızı ve kan basıncında artışa yol açmaktadır. Apnenin bitmesi ile oluşan kan basıncı yükselmesi, apne esnasında yaşanan hipoksinin derinliği ile alakalıdır. Akut hipokside noradrenalinin hem salınımı, hem de yıkılması hızlanmaktadır. Sağlıklı kişilerde akut

hipoksiye cevap olarak apneye ve hipoksiye karşı sempatik sistemde 12 kat artmış bir yanıt vardır.

3. Katekolamin salınımlında artma: Apne esnasında oluşan artmış intratorasik negatif basınç, hipoksemi ve apneyi sonlandıran arousal yanıtın neden olduğu sempatik aktivasyon, katekolamin salınımlındaki artışın ana sebepleridir. Bunun dışında hiperkapni de beyindeki kemoreseptörleri direkt uyararak aşırı sempatik sistem aktivasyonuna sebep olmaktadır. OUAS'lılarda kan ve idrarda katekolamin düzeylerinin yüksek bulunduğu ve bunun CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Obstrüktif apnenin sonunda oluşan arousal, sempatik sistem aktivasyonunu artırıp total periferik direnci daha da yükseltmektedir. Normal uykudan uyanmada da apne ile indüklenmiş arousal'da olduğu gibi, kan basıncı artmaktadır. NREM ve REM uyku dönemleri de kan basıncı değişikliklerini ve obstrüktif apnelere hemodinamik yanıtı etkilemektedir. REM döneminde, NREM ile kıyaslandığında daha yüksek bir bazal kan basıncı değeri ve obstrüktif apnelere yanıt olarak oluşan daha ciddi bir hemodinamik yanıt izlenmektedir. Bu da REM evresi esnasındaki daha yüksek sempatik sistem aktivasyonu ile açıklanmaktadır (63).

Uyku apnesinde görülen kardiyovasküler olayların potansiyel mekanizmaları tablo 8'da özetlenmiştir.

Tablo 8: Uyku apnede görülen kardiyovasküler olayların potansiyel mekanizmaları(63)

Endotelial hasar ve disfonksiyon
İnflamatuvar mediatörlerin artışı
Protrombotik faktörlerin artışı
Artmış sempatik aktivite (havayolu tıkanıklığına bağlı abartılmış negatif intratorasik basınç)
Hipoksemi
Bozulmuş vagal aktivite
İnsülin direnci

2.6. OUAS'ın İnme Oluşturabilen Nedenleri

2.6.1. OUAS ve Ateroskleroz

OUAS ve ateroskleroz ilişkisinde obezite, yaş, erkek cinsiyet olması, metabolik sendrom, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. OUAS'ın kalıcı arteriyel

hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir (64,65). Bunun da ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu ortadadır. Uyku esnasında apneik epizodlara bağlı oluşan hipoksemi, sistemik HT ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisi ile ateroskleroz geliştiği düşünülmektedir.

Aterosklerozun her aşamasında sistemik enflamasyon önemli rol oynamaktadır. Sistemik inflamasyon, damar yapısında hasarlanmaya ve lipit peroksidasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır. OUAS'ta sistemik enflamasyonun araştırılmasında CRP, TNF- α ve ICAM 1 gibi moleküllerle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

CRP, karaciğer tarafından sentez edilmektedir. Özellikle de sitokinlerden IL-6 tarafından regüle edilmektedir. Diğer hastalıklar açısından sağlıklı olan OUAS'lı hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yüksekliğin hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği (66) ve nazal CPAP tedavisiyle de bu belirteçlerin düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (15). Bu çalışmanın tersine yakın zamanda yapılmış olan bazı çalışmalarda ise OUAS ile CRP arasında bağlantı olduğu tespit edilememiştir (67,68).

OUAS'daki intermittan hipoksilerin tekrarlayan epizotlarını takiben reoksijenasyon gerçekleşmektedir. Bu da iskemi-reperfüzyon etkisine yol açarak sonucunda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. ROS enflamatuar gen ekspresyonunun ana düzenleyicisi olan NF-kb (nükleer factor kappa-light -chain-enhancer of activated B cells) yi upregüle eder (69). Diğer bir enflamatuar sitokin olan TNF- α , NF-kb tarafından regüle edilmekte ve sonuç olarak da aterogeneze katkıda bulunmaktadır. TNF- α düzeyi OUAS'ta yükselmektedir. CPAP tedavisi sonucunda tekrar düzelmeye göstermektedir (70).

2.6.2. OUAS ve Hipertansiyon

Günümüzde kronik hipertansiyon (HT) için OUAS bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (71,72). OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi birçok epidemiyolojik çalışma desteklenmiştir. OUAS tanısı olmayıp horlaması olan kişilerde bile horlamayan bireylere göre HT sıklığı daha fazla bulunmuştur (73).

OUAS'lı hastaların % 30-50'sinde sistemik HT saptanmıştır. HT'nun ağırlığı OUAS'ın ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. İdiyopatik hipertansiyon tanısı olanların ise % 22-30'unda OUAS tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada orta-ağır dereceli OUAS'luların % 29,5' inde HT olduğu saptanmış, ancak hafif dereceli OUAS ve kontrol grubu arasında HT açısından anlamlı

bir fark tespit edilememiştir. Diğer çalışma obezlerde HT prevalansını 2,1 kat daha fazla bulmuş iken, OUAS varlığında değerlendirildiğinde HT prevalansını 4,3 kat daha fazla bulmuştur. Bu çalışmada bize OUAS'ın obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Wisconsin Uyku Grubu Çalışması bu güne kadar OUAS'ın doğal seyri ve eşlik eden hipertansiyon insidansı konusunda yapılmış en geniş longitudinal çalışmadır. Bu çalışmada 709 olgu 4 yıl, 184 olgu 8 yıl takip edilmiştir(74). Uykuda solunum bozukluğu ile başlangıçta gelişen ve 4 yıl sonra gelişen yeni hipertansiyon arasında bağımsız bir doz-yanıt ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmada hipertansiyon gelişmesi için saptanan odds oranları, başlangıç AHI değeri <5(hafif), 5 ile 15 arası(orta)ve >15 (ağır) olanlar için sırasıyla 1,42; 2,03 ve 2,89 olarak bildirilmiştir.

Uykuda solunum bozuklukları ile hipertansiyon arasındaki neden-sonuç ilişkisinin varlığı iki çalışma ile desteklenmiştir. Bunlardan birincisi Ohayon ve arkadaşlarının (75) gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada yaşları 15-100 arası 13.057 hasta incelenmiş ve OUAS prevalansı % 1,1-1,9 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda kan basıncını etkileyebilen faktörlerin dışlandığı çok değişkenli analizlerde OUAS'ın hipertansiyon için bağımsız bir belirleyici olduğu tespit edilmiş ancak, uyku sırasında horlama ve nefesin durması ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilememiştir.

Bu konudaki ikinci çalışma Logan ve arkadaşlarının (76) yaptıkları OUAS prevalansı çalışmasıdır. Bu çalışma ilaca dirençli hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda yapılmıştır. Çalışmada 41 olgu polisomnografi ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu ile incelenmiştir. Sonuçta OUAS prevalansı erkeklerde %96, kadınlarda %65 oranında tespit edilmiştir. Bu hastalardaki OUAS prevalansının olağanüstü bir şekilde yüksek bulunması, sendromun ilaca dirençli hipertansiyonun patogenezindeki potansiyel rolünü desteklemektedir.

Lavie ve arkadaşlarının yaptığı bir popülasyon tarama çalışmasında OUAS şüphesi ile uyku kliniğine gönderilen yaşları 20-85 arasında olan 2677 olgudan, 1426'sında OUAS tespit edilmiştir. Bu hastaların %45,3'nde aynı zamanda HT'un da olduğu belirlenmiştir. OUAS'ı olmayan 1249 bireylerde ise % 22,8 HT saptanmıştır (77).

Nieto ve arkadaşları tarafından yapılmış topluma dayalı geniş bir çalışmada 39 yaşın üstünde 6132 olguya evde polisomnografi uygulanmış. OUAS tanısı konulan 2943 olguda % 62,6 HT saptanmıştır (78). Böylece toplumdaki orta ve ileri yaşlı

kişilerde, uyku solunum bozukluklarının hipertansiyon ile bağımsız bir ilişkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

OUAS ve hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda başka bir çalışma da Duran ve arkadaşlarından (40) gelmiştir. Bu çalışmada, yaşları 30-70 arasında değişen toplam 2148 birey uyku solunum bozukluğu açısından değerlendirilmiştir. Bu kişiler evlerinde elektrokardiyogram, arteriyel oksijen saturasyonu ve respirasyon kayıt sistemi kullanılarak taranmışlardır. 442 olguda (taranan grubun % 21' i) olası OUAS olduğu tespit edilmiş ve bunların 390'ına (% 82) ve 165 kontrol katılımcıya uyku laboratuvarında polisomnografi uygulanmıştır. Bunun sonucunda erkeklerin % 19' unda ve kadınların ise % 15' inde 10 veya daha yüksek değerde AHI saptanmış ve OUAS prevalansının yaş ile arttığı ve her 10 yıllık artış için risk oranının 2,2 olduğu belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım alışkanlıklarındaki farklılıklar gözetildikten sonra OUAS'ın hipertansiyon ile olan ilişkisi için düzeltilmiş risk oranı, farklı AHI kesim noktalarına göre 1,30 ile 2,47 arasında yer almıştır. Bu çalışmada, OUAS ile hipertansiyonun ilişkisini gösteren risk oranı AHI kategorisine göre yükselmemiştir. Bunun nedeni çalışma grubunun nispeten küçük sayıda olması olabilir.

Lindberg ve arkadaşları prospektif çalışmalarında yaşları 30-69 arasında 2668 erkeği horlama, gündüz uykululuk ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından 10 yıl süreyle izlemişlerdir. Sonuçta habitüel horlaması olanların % 12,5'de ve olmayanların % 7,4'ünde HT olduğunu saptamışlardır (79).

Yakın zamanlarda yayınlanan prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonucu CPAP tedavisinin OUAS ile ilişkili hipertansiyonu düzeltici etkisinin olduğunu desteklenmiştir. CPAP tedavisi apne ve ilişkili sempatik aktivasyonda da azalmaya neden olmaktadır (80).

Çeşitli küçük çaplı randomize olmayan çalışmalar OUAS'ın CPAP ile tedavisi ile ofis, intraarteriyel ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde de düşmeye neden olduğu sonucuna varmıştır (81,82). Slverberg ve arkadaşları CPAP uygulanan OUAS'lı olgular ile ilgili 22 prospektif çalışma sonuçlarını derledikleri makalelerin 19'unda CPAP tedavisi sonrası gündüz veya 24 saatlik kan basıncında anlamlı düşüşler görüldüğünü bildirmişlerdir (83).

2.6.3. OUAS ve Aritmiler

Sağlıklı bireylerde kalp hızı NREM uykusunda %5-10 arasında azalır, REM uykusunda ise hafif yükselir. OUAS'lılarda noktürnal aritmiler oldukça sık görülür (%50). Apnenin başlangıcında vagal tonus baskındır. Apne epizodunun sonunda uyanma ile sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış görülür. Otonomik değişikliklerin yanı sıra OUAS hastalarında izlenen intratorasik basınç değişiklikleri sonucu gelişen miyokardiyal stres de potansiyel olarak aritmojeniktir (84,85).

Aritmilerin çoğunu apne epizodları sırasında oluşan orta dereceli bradikardiler (30-50/dk) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dk hızdaki taşikardiler oluşturur. Bradiaritmiler sıklıkla fazik REM döneminde gelişir. Gözlenebilen diğer bradiaritmiler 1-3. derece av blok, sinoatrial nodal bloktur.

OUAS'lılarda yapılan ve oksijen desatürasyonu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalar, supraventriküler bradi ve taşiaritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğunu göstermiştir. Oksijen satürasyonu %60'm altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin bir artış görülmüştür.

OUAS'a bağlı olarak atriyal fibrilasyon gibi sürekli tasiaritmiler de görülebilmektedir. Yakın zamanlarda yayınlanan Gami ve arkadaşlarının (86) bir çalışmasında obstrüktif uyku apnesi olan hastaların, AF gelişimi açısından kontrol grubuna göre 2,19 kat daha fazla risk altında oldukları hesaplanmıştır. AF ve obstrüktif uyku apnesi arasında saptanan bu güçlü ilişkilerden dolayı obez veya hipertansif AF hastalarının obstrüktif uyku apnesi varlığı açısından araştırılması önerilmiştir.

Kanagala ve arkadaşlarının (87) çalışmasında tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi olan hastaların başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensi açısından uyku apnesi olmayan gruba göre daha fazla risk altında oldukları bildirilmiştir. Mooe ve arkadaşlarının (88) çalışmalarında AF gelişimi için OUAS varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır. OUAS'a bağlı oluşan bütün bu risk faktörlerinin gelişimi inme riskinde artışa neden olmaktadır.

2.7. Serebral Hemodinamik Prensipler

Yetişkin bir insanın beyin dokusunda, normal kan akımı her 100 gram beyin dokusu için ortalama 50-55 mililitredir. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dakika veya istirahattaki toplam kalp debisinin %15-20'sidir. Bu değer beynin belirli

bölgelerine göre farklılık gösterir. Örneğin gri cevher alanlarında dakikada 100 gram beyin dokusu için kan akımı 80 ml iken beyaz cevher alanlarında 20 ml'dir.(89, 90)

Bir damardaki kan akımı başlıca iki faktör tarafından belirlenmektedir. Bunlar damar boyunca kan akımına karşı oluşan damar direnci ve damarın iki ucu arasındaki basınç farkı yani perfüzyon basıncıdır. Ohm yasasına göre bir damardaki kan akımı, perfüzyon basıncı ile vasküler resistans arasındaki oran ile hesaplanır (91,92).

Yani;

SKA = Serebral perfüzyon basıncı (SPB) / Serebral vasküler direnç (SVD) 'dir.

Laplace yasasına göre de basınç (P) değişikliklerinden korunmak için damar yatağının bir kas gerginliğine (T) ihtiyacı vardır. Bu basınç damar yarıçapı (R) ile ters orantılıdır ($P = T/R$). Buna göre daha küçük çapı olan kan damarlarında mevcut kan basıncını korumak için daha az bir T'ye ihtiyaç duyulacaktır (92).

Bir kişinin normal şartlarda SPB sabit bir değerdedir. Fakat sistemik arteriyel kan basıncını, intrakraniyal basıncı veya serebral venöz dönüşü etkileyebilen her şey perfüzyon basıncını değiştirebilir. SKA, SPB'nın normal olduğu hallerde, SVD'deki değişikliklere bağlı değişebilir. Poiseuille (Hagen-Poiseuille olarak da bilinir) yasasına göre hesaplırsak;

$$SVD = 8\eta L / \pi r^4$$

SVD, vizkozite ve damar boyu ile doğru orantılı ancak damar çapı ile ters orantılıdır.

L: damar boyu, η : kanın viskozitesi, r: damar yarı çapını göstermektedir.

SVD değişikliği ise intrakraniyal küçük çaplı arter veya arteriyollerin çaplarının değişmesi ile gerçekleşmektedir (89-92). Damar dilate olduğu zaman SKA'ı artar, damarlar konstrikte olduğunda ise azalmaktadır. Fakat Poiseuille yasasında sıvının aktığı kanal boru gibi sert, düz, tek düze kabul edilmiştir. Ayrıca burada basınç ve hacim değişiklikleri olduğunda kan damarındaki gerilme hesaba katılmamıştır. Yani serebral kan akım hızı, SKA'na eşit değildir.

SKA \neq Kan akım hızı

Stenoz, vazospazm ve artmış kan basıncı gibi durumlarda serebral kan akım hızı artmaktadır (92).

Serebral kan akımının düzenlenmesinde üç metabolik faktör önemlidir. Bunlar karbondioksit konsantrasyonu, oksijen ve hidrojen iyon konsantrasyonlarıdır. Beyine gelen arteriyel kandaki karbondioksit konsantrasyonundaki artış, karbonik aside dönüşmesi ve daha sonra hidrojen iyonlarına ayrışması nedeniyle beyin kan akımını

arttırır. Hidrojen iyonları beyin damarlarında vazodilatasyona neden olur. Beyin dokusunun oksijen kullanımı dakikada her 100 gram beyin dokusu için 3-3.5 ml'dir. Arteriyel oksijen basıncının ve glukoz konsantrasyonunun normal olduğu şartlarda SKA ile 100 gr beyin dokusuna 350 mmol oksijen ve 300 mmol glukoz sağlanmaktadır. Normal şartlarda beyine gelen oksijenin yaklaşık üçte biri, glukozun ise onda biri kullanılmaktadır (89-90).

Eğer beyin kan akımı yetersizse ve gerekli miktarda oksijen sağlanamazsa, oksijen eksikliği hızla vazodilatasyon yaparak kan akımını ve beyin dokularına oksijen taşınmasını normal sınırlara yaklaştırır. Bölgesel nöral aktivitedeki değişikliklere bağlı olarak da beynin her segmentindeki kan akımı saniyeler içinde değişebilir.

Otoregülasyon; SKA'ında önemli bir değişiklik oluşmadan sistemik arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında tutulmasına imkan tanıyan düzenleyici bir mekanizmadır. Bu mekanizma ile ortalama arteriyel kan basıncı 50-60 mmHg ve 150-160 mmHg arasında tutulması amaçlanır. Otoregülasyon limitleri içinde kalan ortalama arteriyel kan basıncındaki herhangi bir düşme bölgesel SKA'ında çok hafif bir azalma oluştururken bu limitin daha altında bir düşme SKA'ında çok ciddi bir azalmaya neden olabilir (89-90).

Otoregülasyon genel olarak üç mekanizma ile sağlanmaktadır,

a- Metabolik otoregülasyon: Bölgesel serebral metabolizma ve serebral kan akımının aracılığı ile dengelenir.

b- Miyojenik otoregülasyon: Vasküler düz kasların kendi özelliği gereği transmural basınç arttığında Laplace yasası uyarınca damar çapları azalmaktadır.

c- Nörojenik otoregülasyon: Sempatik sinir sistemi aracılığı ile santral kontrol yapılmaktadır.

Bu üç mekanizma da sonuç olarak serebral kan akımına etki ederek regülasyon sağlamaktadır (93).

Neden ne olursa olsun sistemik arteriyel kan basıncının belirli bir düzeye kadar olan düşmeleri arteriyoller düz kaslar üzerine bir etkiyle vazodilatasyona, sistemik kan basıncındaki yükselmeler ise vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Otoregülasyon, bu kapasiteler korunana kadar serebral kan akımını korumaktadır. Bu kapasite aşıldıktan ve hemodinamik rezervler tükendikten sonra SKA'ında azalma başlar. Bu durumdan sonra

ikinci bir koruyucu mekanizma olan oksijen ve glukoz ekstraksiyonunda artma ortaya çıkar (89).

Artmış oksijen ekstraksiyon fraksiyonuna (OEF) "yoksulluk (misery) perfüzyonu" denmektedir. OEF artışı normalin 3 katı, glukoz ekstraksiyon fraksiyon artışı ise normalin 10 katına kadar çıkabilir. SKA'nın düşüşü ve OEF'nun artışı bir yerden sonra beynin metabolik ihtiyaçlarına cevap veremez olur. Bu değerler serebral kan akımı için 20 ml/100 gr/dk ve OEF için 0,90'dır.(89)

2.8. Serebral Vasküler anatomi

Santral sinir sistemi (SSS)'nin kan ihtiyacını Arcus aorta'dan çıkan üç büyük damar karşılamaktadır. Bu damarlar sağdan sola doğru sırasıyla Truncus brachiocephalicus, sol ana karotid arter (CCA) ve sol subklavian arterlerdir. Truncus brachiocephalicus'ta daha sonra sağ CCA ve sağ subklavian arter olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki CCA servikalde hiç dal vermeden kraniyale doğru ilerleyerek, tiroid kartilajın üst konturu hizasında ikiye ayrılır. Bu dallardan birincisi yüzün, kafa tasının dış kısmının ve boynun büyük bir bölümünün beslenmesini sağlayan eksternal karotid arter (ECA), diğeri ise beynin ön bölümünü ve orbitanın dolaşımını sağlayan internal karotid arter (ICA)'lerdir. Beynin beslenmesini önde iki adet internal karotid arter (ICA) ve arkada iki adet vertebral arter (VA) sağlar. İnternal karotid arter (ICA) karotid kanalın içerisinden geçip kafa kaidesine orta kranial fossaya girer. Burada kıvrımlar yaparak karotis sifonu oluşturur. Daha sonra kavernöz sinüs içerisinden geçip subaraknoid seyrine devam eder. Sifondan çıkan ilk arter oftalmik arterdir (OA). Daha sonra posterior kommünikan arter (PCoM) ve anterior koroidal arterleri oluşturur. Bu noktada İCA anterior serebral arter (ACA) ve orta serebral arter (MCA)'lere ayrılır. ACA'lar önde anterior kommünikan arter (ACoM) yoluyla anastomoz yaparlar. (94)

Beynin arka dolaşımı vertebral arterler tarafından sağlanır. Vertebral arterler, subklavian arterlerden ayrılırlar. Daha sonra üst altı servikal vertebranın transvers foraminalleri içinde yukarı doğru seyrederler. Atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak foramen magnumdan kranium boşluğuna girerler. Medullanın ventrolateralinde seyreder her iki vertebral arter daha sonra ponsun ön yüzünde ve orta hatta baziller arteri oluşturmak üzere birleşirler (94). Bu birleşmeden önce VA'lar ilk olarak en geniş dalı olan posterior inferior serebellar arterlere (PICA)'lara ayrılır. Tortiyöz seyredebilen PICA TCD uygulamasında güçlülere neden olabilir. BA posterior serebral arterler (PCA) olarak sonlanır. BA bu seyri sırasında anterior inferior serebellar arter (AICA) ve

superior serebellar arter (SCA) çiftlerini de verir. Ön ve arka dolaşımın PComA'lar yoluyla birleşerek Willis Poligonunu oluştururlar (95). Bu Willis poligonu beynin iç dolaşımında en önemli kollateral yollardan bir tanesidir. Serebral dolaşımın herhangi bir yerindeki tıkanıklık halinde devreye girebilecek kolletaral ağlar bulunmaktadır. Bu ağın en önemli elemanı Willis poligonudur(96,97).

2.9. Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TKD)

Doppler, özellikle ekstrakraniyal ve intrakraniyal damar hastalıkları hakkında bilgi alınabilmesi için non-invaziv bir ultrason tekniği olarak geliştirilmiştir. Bu teknikle, sürekli-dalga ve aralıklı-dalga doppler sonografi yardımıyla serebrovasküler hemodinami hakkında bilgi edinilebilir (98).

Doppler sonografi; vücuttaki hareketli elemanların hareketlerinin neden olduğu eko frekans sifit bilgisini algılayıp, bu bilgiyi akım grafiği, ses veya renk sinyali olarak inceleme olanağı sağlayan sonografik bir tekniktir. Doppler etkisini ilk kez Prag'da 1842 yılında Avusturya' lı bir fizikçi olan Johann Christian Doppler tanımlamıştır. Satomura ve Kaneko, 1950' li yıllarda anladığımız anlamdaki ilk doppler olan "reograf"ı kullanmışlardır (98). 1965 yılında ilk kez Miyazaki ve Kato ekstrakraniyal serebral damarları değerlendirmek için Doppler ultrasonografiyi kullanmıştır. 1982 yılına kadar sadece ekstrakraniyal vasküler yapılar Doppler tekniği ile incelenebilirken, 1982 yılında Aaslid ve arkadaşları, 2 MHz problarla kafatasını akustik pencerelerden başarıyla geçerek Willis poligonunda, intrakraniyal bazal arterlerin hızlarını ve yönlerini ultrasonografik olarak değerlendirmeye başlamışlardır.

Son yıllarda 2 MHz pulse'lik doppler tekniği bilimsel amaçlı tüm serebral damar incelemelerde, pratik klinik amaçlar için olduğu kadar faydalı bir araç haline gelmiştir. Noninvaziv bir metot olması, kolay uygulanabilmesi ve pahalı bir yöntem olmaması gibi nedenler TKD'nin kullanılabilirliğini artırmaktadır (99).

Doppler Prensipleri

Doppler etkisi hareketli bir kaynaktan çıkan sesin farklı frekanslarda algılanması anlamına gelir. Bu kavrama verilecek klasik örnek, yerinde sabit bir şekilde duran bir dinleyicinin, kendisine yaklaşan ya da uzaklaşan trenin düdüğünü değişik frekanslarda duymasındadır (100). Gönderilen ve kaydedilen frekans arasındaki farka "doppler frekansı" adı verilir.

Probdan uzaklaşan yönde hareket eden cisimlerden dönen ekolar daha düşük frekansa sahiptir. Burada alınan ve gönderilen frekanslar arasındaki fark negatif bir doppler frekans sifetine neden olmaktadır. Proba doğru hareket eden cisimlerden dönen ekolar ise gönderilen frekanstan daha yüksek bir frekansa sahiptir. Buradaki fark ise pozitif bir doppler şifti oluşturur. Gönderilen frekansı F_o ve alınan frekansı F_r olarak ifade edecek olursak frekans şifti bu ikisi arasındaki farktır. Yani:

Frekans sifti $=F_d=F_o-F_r$ 'dir.

Buradaki sonuç (F_d) pozitif ($F_o>F_r$) ise nesne proba yaklaşıyor, negatif ($F_o<F_r$) ise probdan uzaklaşıyor demektir. Eğer incelediğimiz alanda hareket halinde bir cisim yoksa $F_r=F_d$ 'dir. Frekans farklılığı bize kanın akım yönünü bildirmektedir. Bunun dışında doppler etkisi ile kanın akım hızı da belirlenebilir. Burada söz konusu olan damar lümeni içinde akan kan olduğuna göre, inceleme yapılan kesitte inceleme sırasında başta eritrositler olmak üzere, kanın şekilli elemanlarının meydana getirdiği çok fazla sayıda doppler frekansı vardır. Bu frekansların uygun yöntemlerle dökümleri yapıldığında bir dalga konfigürasyonu oluşur. Hız/zaman eğrisinde tepe nokta sistolik hızı (peak sistolik= V_{max}), en alttaki nokta ise diyastolik hızı (end diastolik= V_{min}) yansıtır. Bu arada dalga yönünün, kan akımının proba doğru olması ya da probdan uzaklaşmasına bağlı olarak değiştiği göz önünde bulundurulmalıdır. Değerlendirmedeki en önemli parametreler akım hızı, akım yönü, dalga konfigürasyonu ve ses karakteridir. Ayrıca, doppler dalga formunun analizinde kullanılan indekslerde vardır. Bunların başlıcaları "pulsatilite indeksi (PI)" ve "rezistans indeksidir (RI).

$PI = \text{Sistolik hız} - \text{Diyastolik hız} / \text{Ortalama hız}$

$RI = \text{Sistolik hız} - \text{Diyastolik hız} / \text{Diyastolik hız}$ şeklinde hesaplanır.

İntrakraniyal pulsatilite, kardiyojenik olarak düşük amplitüdü akımlarda veya ekstrakraniyal arterlerde stenoza sonrası akımın düşmesine bağlı olarak azalabilir. Bunun dışında intrakraniyal vasküler direncin azaldığı, örneğin arteriovenöz malformasyonlarda da düşük olabilir. Pulsatilite sistolik hızla birlikte artış gösterir. Özellikle kafa içi basıncın arttığı durumlarda yüksektir. RI ise periferik akım direncini göstermektedir. Bu da kas-deri yatağını sulayan arterlerde yüksek, beyni sulayan arterlerde daha düşük bulunur(101-103).

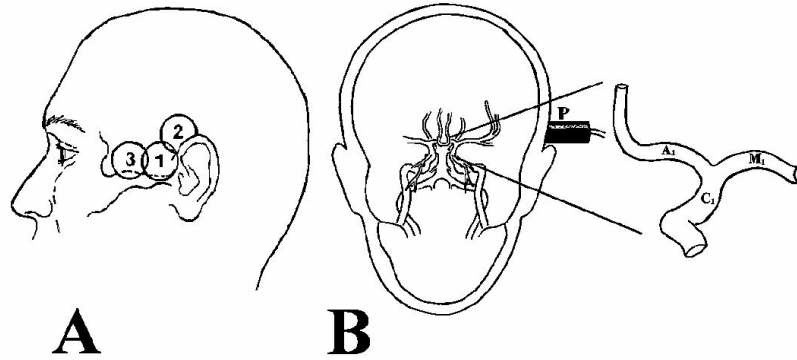
2.9.1.Akustik pencereler

TKD incelemelerinde ultrason dalgalarının kafatasını kolayca geçebildiği alanlar akustik pencerelerdir. İnsan kraniyumunda intrakranial arterleri görüntülemek için doğal olarak bulunan dört farklı "akustik pencere" kullanılmaktadır (99, 104-107). Bunlar:

1. transtemporal pencere
2. transorbital pencere
3. transforaminal pencere
4. submandibular penceredir.

Ayrıca kapanmamış fontanel veya kraniektomi defektleri de kullanılabilir.

1-Transtemporal Pencere (TTP): Temporal kemikteki suprazigomatik parçanın inceliğine bağlı olarak TTP üç bölgeye ayrılır; anterior, preauriküler ve posterior (Şekil-1). En sık kullanılan preauriküler bölgedir (99,106). Bu pencerede MCA hemen önünde proba doğru uzanır. Anterior superiorunda ACA, posterior inferiorunda da PCA seyretmektedir. Bazı kişilerde kemik yapıdaki düzensizlikler veya kalınlaşmalar olması transtemporal kemik pencereden sinyal alınmasını engeller. Bu durum kadınlarda, yaşlılarda, hiperostosis frontalis'te, ve siyahi ırkta daha sıklıkla görülmektedir (92,108,109).



Şekil -1: Transtemporal pencere. A: Olası TTP lokalizasyonları (1: Preauriküler TTP, 2: Posterior TTP, 3: Anterior TTP) B: TTP ile MCA, ACA ve intrakranial ICA ilişkisi

2-Transorbital Pencere (TOP): Bu pencereden frontal kemiğin orbital yüzlerinin ince olması ve optik foramen ile superior orbital fissürün doğal kemik defektleri oluşturmaları nedeniyle inceleme yapılabilir. OA ve ICA'nın sifon kısmı buradan incelenebilirler (104-106).

3-Transforaminal Pencere (TFP): Foramen magnum aracılığı ile BA ve VA'ların intrakraniyal parçaları bu pencereden incelenir. iyi bir görüş elde etmek için hastanın oturur halde veya sırtı hekime dönük olacak şekilde dekübit pozisyonunda, başı hafif antefleksiyon yapmış olmalıdır (99,104,110).

4-Submandibular Pencere (SMP): Bu pencere yoluyla ICA' nın ekstradural kısmını transduseri angulus mandibularisin alt arka kısmına koyarak gözleyebiliriz (99,105).

2.9.2. Tanısal Yaklaşım

Transmisyon jeli transdusere sürüldükten sonra transducer TTP'ye 65 mm'lik örnekleme aralığı kullanılarak aksiyal planda, kalvaryuma dik olacak biçimde yerleştirilerek incelemeye başlanır. Bu pozisyonda transduserin aldığı en kuvvetli sinyal MCA'ya aittir (99,104,105,110). MCA incelendikten sonra örnekleme aralığı 60-65 mm iken ICA'nın bifurkasyonu araştırılır. Örnekleme aralığı 75 mm olacak şekildeyken transduser anterosuperiora çevrildiğinde ACA izlenebilir. Örnekleme aralığı 60-75 mm' de iken transduser posteroinferiora çevrilince de PCA araştırılır (104-106). Daha sonra sırasıyla diğer pencerelerden de benzer şekilde damarların incelemesi yapılır. Tam bir TKD incelemesi için tüm akustik pencerelerin kullanılması gerekir. Fakat TTP çoğu zaman bize yeterli bilgiyi verir. İntrakraniyal arteryel segmentlerin akım ve hız özellikleri ile tanıma kriterleri tablo 9'da verilmiştir.

Serebral arterleri tanımak için TKD parametreleri vardır. Bunların tanısı;

- 1- Örnekleme aralığının derinliğine
- 2- Transdusere göre kan akımının yönüne
- 3- Kan akım hızı(Ortalama kan akım hızı, pik sistolik kan akım hızı, diyastolik kan akım hızı)
- 4- Probu pozisyonu (temporal, orbital, suboksipital...)
- 5- Transduserin yönü
- 6- Damarların izlenebilirliği
- 7- Karotis kompresyonuna(EKKT) verdiği cevaba göre konur. (104-106)

Tablo 9: İntrakraniyal arteriyel segmentlerin akım ve hız özellikleri ile tanıma kriterleri

Akustik pencere	Arteriyel segment	Derinlik (limit/ortalama) (mm)	İncelenen segmentin özellikleri
TTP	MCA	30-60	Akım yönü transdusere doğru. Transduser hafif anteriora doğru açlandırılır
TTP	M1	45-60	Akım yönü transdusere doğru
TTP	M2	30-40	Çok değişken akım yönü. Sistemik olarak incelenemez.
TTP	ACA	60-75	Akım yönü transduserden uzaklaşır. Transduser hafif anteriora açlandırılır. Karotid sifondan ayırmak için kompresyon testi yapılır.
TTP	Karotid sifon(C1)	60-70	M1'e göre düşük akım hızı. Transduser hafif anterior- inferiora açlandırılır. Akım yönü transdusere doğru
TTP	P1	60-75	İpsilateral P1. Akım yönü transdusere doğru
TTP	P2	60-65	Akım yönü transduserden uzaklaşır. Transduser hafif posteriora açlandırılır.
TFP	VA'nın ekstradural segmenti	40-55	Transduser laterale açlandırılır. Akım yönü transdusere doğru
TFP	VA'nın intradural segmenti	60-95	Transduser hastanın glabellasına doğru hafif laterale açlandırılır.
TFP	BA	65-120	Akım yönü transduserden uzaklaşır. Akım hızı VA'ya göre yüksek
TOP	C2 segmenti	65-80	Sagital veya hafif oblik tarama yapılır. Akım yönü transduserden uzaklaşır
TOP	C3 segmenti	60-65	Çift yönlü akım vardır. Sagital tarama yapılır
TOP	C4 ve C5 segmenti	65-85	Sagital veya hafif oblik tarama yapılır. Akım yönü transdusere doğru
TOP	Oftalmik arter	35-55	Akım yönü transdusere doğru
TOP/TTP	Kontrilateral A1	75-80	Optik kanalı gösterecek şekilde oblik tarama yapılır. Akım yönü transdusere doğru. Karotid sifon ve MCA'dan ayırmak için kompresyon testi yapılır.
SMP	C6 ve ICA'nın retromandibular segmenti	35-80	Akım yönü transduserden uzaklaşır. Transduser medyale açlandırılır

2.9.3. TKD ölçümlerinde kullanılan terimler

TC Power-Motion Mode (M-Mode) Doppler: Kemik pencere bulmayı kolaylaştırır ve yaklaşık 6 cm'lik bir mesafede tüm akım hız ve yönleri eş zamanlı olarak gösterebilir.

Güç: Ultrason dalgalarının dokudan geçmesini sağlayan enerjiye denir. Çoğu kısmı emilerek ısıya dönüşür. Bu nedenle kemik dokunun bulunmadığı submandibular ve transorbital pencerelerde düzeyini düşük tutmak gerekir.

Gain: Akım sinyalinin güçlendirilerek netleşmesini sağlar. Fazla yükseltilmesi arka plan gürültüsünü artırarak ölçümlerin hatalı olmasına sebep olabilir.

Akım yönü: Kan akımının proba doğru olduğu veya probadan uzaklaştığı anlamına gelmektedir.

Derinlik: Ölçümlerde derinlik milimetre olarak belirtilir.

Frekans: Bir saniye içerisinde kaç tane ses dalgasının gönderildiğini gösterir. İntrakraniyal bazal arterlerin ultrasonografisinde 1,5-2 MHz gibi düşük frekanslı problemler kullanılmaktadır.

Örnekleme Genişliği: Bize ne kadarlık bir kesitten gelen sinyalin değerlendirilmeye alındığını gösterir. Milimetre olarak ölçülür. Geniş tutulduğu zaman sinyal bulmak kolaylaşır. Aynı zamanda birden fazla arter aynı görüntüde yer alarak arteri tanımlamayı zorlaştırır ve akım hızı ölçümleri hatalı bulunabilir (92,108,109).

2.9.4. TKD değerlendirilmesi

Herhangi bir damarın TKD değerlendirilmesinde ortalama kan akım hızı, pik-sistolik kan akım hızı, end-diastolik kan akım hızı, pulsatilite ve rezistans indeksleri gibi ölçümler bulunur.

a- Ortalama Kan Akım Hızı = (Pik sistolik hız + End-diastolik hız x 2) / 3 formülü ile hesaplanmaktadır.

Günümüz TKD cihazları bu değeri otomatik olarak hesaplamaktadır. Her damarın kendine has normal bir akım hız aralığı vardır. Bir damarın ortalama kan akım hızı vazospazm, stenoz gibi durumlarda artış gösterir.

b- Gosling's pulsatility indeksi = (Pik sistolik hız – End-diastolik hız) / Ortalama kan akım hızı şeklinde hesaplanır. Normal değeri: 0,6-1,2 arasındadır

PI değeri Periferik vasküler direncin bir göstergesidir ve özellikle artmış kafa içi basınç gibi durumlarda artmaktadır.

c- Pourcelot's resistance indeksi = (Pik sistolik hız- End-diastolik hız) / Pik sistolik hız şeklinde hesaplanır. Normali 0,75'in altıdır. Periferik akım direncinin diğer bir göstergesidir (92).

2.9.5. TKD'nin klinik ve deneysel uygulamaları

1. İntrakraniyal oklüzyon ve stenozların saptanması
2. Boyundaki arterlerde saptanan stenozların intrakraniyal hemodinami üzerindeki etkilerinin saptanması.
3. İntrakraniyal mikroembolizasyonun gösterilmesi.
4. İntrakraniyal arterlerdeki vazospazmın araştırılması (ör: subaraknoid kanama sonrası)
5. A-V malformasyonların ve besleyici arterinin incelenmesi.
6. Beyin ölümü.
7. Senkopta serebral otonom disregülasyonunun gösterilmesi.
8. Vasküler rezerv kapasitesinin gösterilmesi.
9. Patent Foramen Ovale nin gösterilmesi.
10. Karotis endarterektomi sırasında ve sonrasında monitorizasyon.
11. Posttravmatik yoğun bakım takibinin yapılması
12. İntrakraniyal basınç artışı
13. Kardiyopulmoner bypass ve sonrasında monitorizasyon
14. Vazoaktif ilaçların akut farmakolojik değerlendirilmesinde
15. Nöroradyolojik girişimlerde

Bu amaçlarla TKD incelemesinin yanı sıra emboli sayımı, ortostatik test, asetozolamid veya CO2 testi, vizüel stimülasyon testi ve kontrastlı doppler (Bubbles testi) gibi fonksiyonel monitorizasyon testleri de kullanılmaktadır(111).

2.9.6. TKD'nin Kontrendikasyonları

TKD'nin yapılmasına engel olacak herhangi bir kontrendikasyon yoktur.

2.9.7. TKD'nin Limitasyonları

TTP ile intraserebral arterlerin görüntülenmesi için temporal pencerenin lokalizasyonu ve genişliği önemlidir. Aynı durum diğer pencereler içinde önemlidir. Yaşın artması ile temporal pencere giderek küçülür. Bu nedenle arterler daha zor görülebilirler. Yaşın ilerlemesi ile aynı zamanda her iki cinsten tüm serebral arterlerde

kan akım hızları azalmaktadır. Bu kan akım hızındaki azalma erkeklerde daha fazladır. Kalvaryal kemiklerin kalınlığı, hastanın huzursuz ve hareketli olması gibi nedenler de görüntülemeyi etkilemektedir. Anatomik varyasyonlar, anomalilerin olması, simetrik lezyonlar, uzun spastik segmentler, tortiozitesi fazla olan arterler, tanıda yanlışlıkların yapılmasına sebep olabilirler (104,105,112). Willis poligonunun anomalileri %46-82 gibi oldukça yüksek bir orana sahiptir. TKD incelemesi sırasında bu durum akılda tutulmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Nöroloji polikliniğine horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile başvuran hastalara tanı amaçlı yapılan Polisomnografi (PSG) tetkikleri sonuçlarında ileri derecede ($AHI > 30$ /saat), orta derecede ($AHI > 15-30$ /saat) ve hafif derecede ($AHI > 5-15$ /saat) OUAS tanısı alan hastalar ile OUAS tanısı almayan ($AHI < 5$ /saat) benzer yaş grubundaki bireyler alındı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri 35-60 yaş arasında olması, polisomnografide hafif, orta ve ileri derecede OUAS tanısı almış olması, daha önceden CPAP tedavisi kullanmamış olmasıydı.

Çalışmayı kabul eden kişilerden bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak alındı.

Hastalar ve kontroller bir gece uyku laboratuvarında Respironics S400 marka polisomnografi cihazına bağlanarak uygulanan PSG tetkikinde;

- 1-EEG (Elektroenseleografi)
- 2-EOG (Elektrookülografi)
- 3-Çene EMG (Elektromiyografi)
- 4-EKG (elektrokardiyografi)
- 5-Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral termistor ve nasal kanül ile)
- 6-Horlama kayıtları
- 7-Arterial oksijen saturasyonu (pulse oksimetri ile) kayıtları
- 8-Toraks hareketleri
- 9-Abdomen hareketleri incelendi.

Çalışmaya alınan gruplar 30 ileri, 25 orta, 22 hafif derece OUAS ve 22 sağlıklı kontrolden oluşuyordu. Çalışma gruplarında TKD ile iki taraflı orta serebral arterlerin (MCA) kan akım hızları, PI ve RI değerleri değerlendirildi. İleri, orta, hafif derece OUAS ve sağlıklı kontrol gruplarının sonuçları birbirleri ile kıyaslandı.

Traskraniyal Doppler ultrasonografik(TKD) inceleme ise Multi-Dop X, DWL, TCD cihazı ile en az 10 dakika istirahat ettikten sonra yapıldı. Kişi supin pozisyonda iken 2 MHz Doppler probu kullanılarak temporal kemik pencerelerden 40-60 mm derinlikte, sağ ve sol orta serebral arter sonografisi ile yapıldı. MCA'ların pik-sistolik(PV), end-diastolik (EDV) ve ortalama kan akım hızları(MV), Gosling's pulsatility indeksi(PI), Pourcelet's resistance indeksi (RI) değerleri kayda alındı. Sonra hastaya nefes tutma testi (breath holding test) yapıldı. Hastaya nefesini tutabileceği

kadar tutması söylendi. Nefes tutma süresinin 10 sn den uzun olması sağlandı. Bu esnada serebral kan akım hızı parametrelerindeki değişiklikler kaydedildi.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri, daha önceden oral cihaz kullanması, cerrahi tedavi olması, CPAP kullanmış olması ve temporal kemik pencerelerinin kapalı olmasıydı.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirme için SPSS 15 programı kullanıldı. Bu değerlendirmede olguların demografik özellikleri, Pittsburg uyku değerlendirme ölçeği puanı, Epworth uykululuk değerlendirme ölçeği puanları, polisomnografi'sindeki Apne-hipopne indeksleri(AHI), minimum O2 saturasyonu, TKD'inde Orta Serebral arterlerin; pik-sistolik, end-diastolik ve ortalama kan akım hızları, Gosling's pulsatility indeksi, Pourcelet's resistance indeksi değerlerinin olduğu değişkenler alınmıştır.

İstatistiksel analizde bağımlı grupları kıyaslamada Paired T-test ve One-Way ANOVA, Tukey kullanıldı. Çalışmada genel olarak $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

'Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda beyin orta serebral arter kan akım hızlarının değerlendirilmesi' başlıklı bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 01/07/2011 tarih ve 2011/05 sayılı oturumunda 10 nolu kararı ile uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Hastanemiz Nöroloji kliniğine horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile başvuran hastalara tanı amaçlı yapılan polisomnografi sonucunda tanı alan 30 ileri, 25 orta, 22 hafif derece OUAS ve 22 sağlıklı kontrol grubu ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya alınan ileri derece OUAS'ların 24'ü erkek, 6'sı kadın, orta derece OUAS'ların 18'i erkek, 7'si kadın, hafif derece OUAS'ların 17'si erkek, 5'i kadın ve kontrol grubunun ise 10'u erkek, 12'si kadındı.

Yaş ortalamaları açısından mümkün olduğunca benzerlik sağlanmaya çalışıldı. İleri derece OUAS grubunun yaş ortalaması 44,7, orta derece OUAS grubunun 44,1, hafif derece OUAS grubunun 43 ve kontrol grubunun ise 41,8'di. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo-10'de görülmektedir.

Tablo 10: Çalışmaya alınan olgu gruplarının demografik özellikleri

Özellikler	İleri OUAS	Orta OUAS	Hafif OUAS	Kontrol
*Yaş Median(min-max)	44,7 (35-60)	44,1 (35-60)	43 (35-58)	41,8 (35-55)
Cinsiyet				
Erkek %	24 (%80)	18 (%72)	17 (%77,3)	10 (%45,4)
Kadın %	6 (%20)	7 (%28)	5 (%22,7)	12 (%54,6)

***p>0,05**

Çalışma grupları arasında obezite açısından mümkün olduğunca benzerlik sağlanmaya çalışıldı. Çalışmaya alınan grupların vücut kitle indeksleri hesaplandı. Gruplar arasında VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı. VKİ ortalamaları tablo-11'de verilmiştir.

Tablo 11: Grupların VKİ oranları

Özellikler	İleri OUAS	Orta OUAS	Hafif OUAS	Kontrol
*VKİ Median (min-max)	33,5 (24,9-43,7)	32,4 (25,2-44,9)	32,2 (22,6-40,5)	31,1 (17,4-60,2)

***p>0,05**

Çalışma gruplarına, polisomnografi çekimi öncesi Pittsburgh uyku değerlendirme ölçeği ve Epworth gündüz uykululuk değerlendirme ölçeği verildi. Epworth gündüz uykululuk değerlendirme ölçeği ve Pittsburg uyku değerlendirme

ölçekleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Elde edilen veriler Tablo-12’de gösterilmiştir. ($p>0,05$)

Tablo 12: Çalışmaya alınan grupların uyku değerlendirme ölçekleri ortalaması

Uyku Değerlendirme Ölçekleri	İleri OUAS	Orta OUAS	Hafif OUAS	Kontrol
*Pittsburgh ölçeği	8,3	8	8,6	7,3
Median (min-max)	(1-20)	(3-17)	(2-14)	(3-18)
*Epworth ölçeği	11,7	11	11,5	9,6
Median (min-max)	(0-21)	(2-20)	(2-21)	(0-24)

*** $p>0,05$**

Hastaların polisomnografilerindeki Apne/hipoapne indeksi, minO2 saturasyonları değerlendirildi ve her dört grubun verileri tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Çalışmaya alınan grupların polisomnografi parametreleri

Polisomnografi parametreleri	İleri OUAS	Orta OUAS	Hafif OUAS	Kontrol
AHI	60,3	21,8	9,3	2
Median(min-max)	(31-111)	(15-29)	(5-14)	(0-4)
Min O2 saturasyonu	*75,4	84,1	87,6	91,1
Median(min-max)	(50-87)	(74-90)	(81-92)	(85-96)

*** $p<0,05$**

Çalışmaya alınan hastaların 10 dakika istirahat ettikten sonra TKD ile sağ ve sol orta serebral arter (MCA)’lerin pik-sistolik, end-diastolik ve ortalama kan akım hızları, Gosling’s pulsatility indeksi, Pourcelet’s resistance indeksi değerleri kayda alındı. Bu bulgular tablo-14’de verilmiştir. Sonra hastaya nefes tutma testi (breath holding test) yapıldı. Hastaya nefesini tutabileceği kadar tutması söylendi. Bu esnada serebral akım hızı parametrelerindeki değişiklikler kaydedildi. Bu değerler de tablo-15’de verilmiştir.

Gruplar kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde istirahat esnasındaki TKD bulguları, apne esnasındaki TKD bulguları ile kıyaslandığında sağ ve sol pik sistolik kan akım hızı, end-diastolik kan akım hızı, ortalama kan akım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı yavaşlamalar saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak tüm gruplar birbirleri ile kıyaslandığında istirahat ve apne esnasındaki TKD bulguları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 14: İstirahat esnasında TKD bulguları

	İleri OUAS Median(min-max)	Orta OUAS Median(min-max)	Hafif OUAS Median(min-max)	Kontrol Median(min-max)
L-PV (cm/sn)	97,5 (75-129)	106,2 (76,2-127,3)	104,5 (88,8-129)	106,6(85-129)
L-EDV (cm/sn)	43,3 (30,2-78,3)	46,7 (33,4-65,3)	44,4 (37,3-54,8)	45,5 (35,2-59,5)
L-MV (cm/sn)	61,4 (48,6-95,2)	66,5 (47,8-85,9)	64,5 (57,1-76,7)	65,9 (52,8-82,6)
L-PI	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,8-1,1)
L-RI	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)
R-PV (cm/sn)	97,3 (80-124)	107 (84,1-129)	104,3(92,5-127,3)	105,4 (86,5-127,3)
R-EDV (cm/sn)	43,3 (29,3-70)	46,5 (38,3-62,3)	44,7 (38,8-53,8)	44,4 (30,3-60,3)
R-MV (cm/sn)	61,3 (46,8-88)	66,7 (53,5-83)	64,5 (57,8-73,9)	64,8 (50,8-82,6)
R-PI	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,7-1,1)
R-RI	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,7)

*p>0,05

Tablo 15: Breath holding esnasında TKD bulguları

	İleri OUAS Median(min-max)	Orta OUAS Median(min-max)	Hafif OUAS Median(min-max)	Kontrol Median(min-max)
L-PV (cm/sn)	84,3 (60-104,3)	93,2 (65,1-118,5)	93,6 (79,8-120,3)	93,5 (70,3-113)
L-EDV (cm/sn)	35,3 (25,3-45,8)	37,8 (28,2-52)	38 (31,9-47,3)	38,2 (28-53,3)
L-MV (cm/sn)	51,6 (40-64,3)	56,2 (40,5-74,1)	56,5 (50,1-69)	56,6 (43,4-73,2)
L-PI	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,1)
L-RI	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,6)	0,6 (0,5-0,7)
R-PV (cm/sn)	85,5 (66,2-113)	94,5 (72,3-120)	92,9 (80,5-119)	92,1 (72,8-111,8)
R-EDV (cm/sn)	36,3 (24,2-50)	38,2 (30,8-50,5)	38,4 (27-45)	38,3 (27-46,8)
R-MV (cm/sn)	52,6 (41,1-68,4)	57 (44,6-70,6)	56,5 (45,3-67,3)	56,2 (43-67,9)
R-PI	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,1)
R-RI	0,5 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-0,7)

*p>0,05

5. TARTIŞMA

Uykuda solunum bozukluğu (USB), uyku esnasında solunum paternindeki patolojik düzeydeki değişiklere bağlı olarak gelişebilen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilen klinik tablolara denilmektedir (26). USB, basit horlamadan başlayıp, obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) ve obezite hipoventilasyona (OHS) kadar değişen birç çok patofizyolojik süreci kapsamaktadır. Yaş, kilo artışı, sigara ve alkol kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak progresyon gösterebileceği düşünölmektedir (27). USB'larının büyük bir kısmını OUAS kapsamaktadır (28).

İnme ise vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşimi ile karakterize klinik bir sendromdur. Kişinin semptomları yirmi dört saatten uzun sürer ve semptomların sonucunda ölüm oluşabilir (113). Sendromun ağırlığı bir iki günde tam düzelmeden, ağır özörlölük hatta ölüm olasılıklarını içeren geniş bir değişkenlik göstermektedir (114). İnme, dünyadaki en sık ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (115).

USB'ları iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür fakat bu ilişkinin patolojik belirleyicileri net olarak tanımlanmamıştır (116). Serebral küçük damar hastalıklarının, USB ile inme arasındaki patofizyolojide önemli bir mekanizma olduğu gittikçe artan bir şekilde kabul edilmeye başlanmıştır. USB'ları arasında da en sık OUAS'ın bağımsız risk faktörü olduğu düşünölmektedir (117).

OUAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apneler sırasında oluşun hipoksemi, artmış sempatik aktivite, hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyak aritmi, artmış trombosit agregasyonu, azalmış endotelial vazodilatatör kapasite ve değişmiş serebral hemodiami inme riskini artırabilen potansiyel mekanizmalar arasındadır (66,67).

Artz ve arkadaşlarının bir çalışmasında genel popölasyondan seçilmiş 1189 hastadan AHI ≥ 20 olan orta ve ileri derece USB'lu hastaların, dört yıl içinde hayatlarında ilk inmeyi geçirme risklerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (118). Kişinin ağır derecede apnesinin olması (AHI >30) hipertansiyon gibi eşlik eden diğer nedenlerden bağımsız olarak inme riskini artırmaktadır (65).

Son yıllarda inme tedavisinde yapılan kılavuzlarda, tüm tedavi edilebilir nedenlerinin tedavisi ile inmenin "önlenmesi" konusu vurgulanmaktadır fakat günlük pratikte, klinisyenlerin diğer risk faktörlerine kıyasla OUAS'a daha az önem verdikleri

görülmektedir. Bu durum, inme hastalarında OUAS varlığının ateroskleroz ve hipertansiyon kadar yaygın, bunun dışında diyabet, ritm bozuklukları ve koagülasyon bozukluklarından ise daha sık görülmesi nedeniyle oldukça şaşırtıcıdır (120). Bizde çalışmamızda bu arada kalmış SVH risk faktörünün inmeye olan etkilerini göstermeye çalıştık. Bu amaçla OUAS alt grupları ile bu tanıyı almayan bireylerde TKD ile serebral kan akım hızlarını ölçerek, respiratuar manevranın serebral kan akım hızına etkisi değerlendirmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası olup kliniğimize başvuran hastalara tanı amaçlı yapılan yapılan polisomnografi (PSG) sonucunda tanı alan 30 ileri, 25 orta, 22 hafif derece OUAS ve 22 sağlıklı kontrol grubunun 10 dakika istirahat ve en az 10 saniye apne esnasındaki transkraniyal doppler ultrasonografi (TKD) ile beyin orta serebral arter (MCA) kan akım hızları değerlendirilmiştir. Grupların MCA kan akım hızlarının istirahat sonrası ve apne esnasındaki değerleri birbirleri ile kıyaslanmıştır.

OUAS olan inme hastalarının büyük bir kısmını yaşlı ve erkek hastalar oluşturmaktadır (119). Bizim çalışmamızda grupların yaş ortalaması alındığında ileri OUAS olanların, 44,7, orta OUAS'ların 44,1, hafif OUAS'ların 43 ve kontrol grubunun 41,8 saptanmıştır. Her dört grubun yaş ortalamaları orta yaş sınırında bulunmuştur. Ancak gruplar arası yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ileri derece OUAS olanların yaş ortalaması daha büyük bulunmuştur. Yaş artışı ile OUAS'ın şiddetinin de arttığı görülmektedir.

OUAS'ın genel popülasyonda prevalansı kadında %2, erkekte %4'dür. Genel popülasyonda erkeklerde daha yaygın görülmesine bağlı olarak çalışmamıza alınan hasta gruplarında, kontrol gruba kıyasla erkek cinsiyet baskındı. Çünkü PSG çekimi yapıp OUAS tanısı alan grubun büyük kısmını erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Bunun dışında OUAS tanısı olmayan kişilerde ise kadın cinsiyet fazlaydı. Bu durum bizim cinsiyetler açısından gruplar arasında benzerlik sağlayamamamıza neden oldu.

Uyku bozukluğu ile başvuran hastalarda, gün içi uykululuk halini değerlendirmek için Epworth gündüz uykululuk ölçeği, uyku kalitesini değerlendirmek için ise Pittsburgh uyku ölçeği klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır. Çalışmamızda Pittsburgh uyku ölçeği ve Epworth gündüz uykululuk ölçeği skorları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun kontrol için alınan OUAS'ı olmayan hastalarında uyku merkezimize uyku problemi ile başvurmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yaşın ileri olması, erkek cinsiyet, obezite, kısa, kalın boyun yapısı, sigara, alkol ve sedatif gibi maddelerin kullanımı gibi üst solunum yollarının kollabe olmasını kolaylaştıran sebepler OUAS'a yatkınlık oluşturmaktadır. Boyun çevresindeki yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı, abdominal yağ birikimi ile de solunum paterninini etkileyerek, santral obezite OUAS riskinde artışa sebep olmaktadır. Yaşlanma sonucunda oluşan vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti ve ventilasyonun kontrolünde ortaya çıkan değişiklikler OUAS'a olan yatkınlığı artırmaktadır (42). Obezitenin bir göstergesi olarak vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Kilonun boyun karesine bölünmesi ile VKİ dolaylı olarak ölçülebilmektedir. VKİ'nin 28'in üzerinde olması obezite, 40'ın üzerinde olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır.

Wierzbicka ve ark.'nın çalışmasında ortalama VKİ, AHI normal olan hastalarda 28.6 ± 5.0 iken, AHI'yi hafif, orta ve ileri derece olan hastalarda sırasıyla 25.7 ± 2.1 , 27.1 ± 2.9 , 29.5 ± 6.8 bulunmuş. Aralarındaki fark anlamlı bulunmamış (120). Bizim çalışmamıza da gruplar arasında VKİ açısından fark oluşturmayacak hastalar alınmaya çalışıldı. Grupların hepsi obezite sınırlarındaydı. Gruplar birbiriyle kıyaslandığında VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak AHI artışı ile VKİ'de de artış vardı. AHI en yüksek olan ileri OUAS grubunun VKİ'yi diğerlerine kıyasla daha fazlaydı.

Çalışmamızda ileri derece, orta derece, hafif derece OUAS ve kontrol grupları arasında istirahat esnasındaki TKD değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada ileri derece OUAS grubun pik sistolik (PSV), end-diastolik (EDV) ve ortalama kan akım hızları (MV) diğer gruplara göre daha düşüktü. PI ve RI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Selim ve ark.'nın 2008 yılında sistemik vasküler direnci artıracak risk faktörleri ile yaptığı bir çalışmada, diyabet, hipertansiyon ve iskemik inmesi olan 50-85 yaş arası hastalarda VKİ'nin serebral kan akım hızı üzerine etkisine bakılmış. Burada poiseuille yasası mantığı ile düşünülerek klasik vasküler direncin artması ile kan akım hızlarının azaldığı düşünülmüş (121). Bizim çalışmamızda da AHI'nin artışına bağlı olarak artan OUAS'ın şiddetinin vasküler direnç artışına neden olarak kan akım hızlarını azalttığı düşünülebilir. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın devamında gruplara en az 10 saniye kadar nefes tutması istendi. Bu esnada tekrar TKD ölçümü yapıldı. Aynı şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasada ileri derece OUAS grubunun pik sistolik(PSV), end-

diastolik(EDV) ve ortalama kan akım hızları (MV) diğerk gruplara göre daha düşüktü. PI ve RI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Fisher ve ark.'nın bir çalışmasında OUAS olan hastalarda uyku esnasında doplerle, orta serebral arter (MCA) kan akımında %15-20 oranında azalma olduğu saptamıştır (122). Bizim çalışmamızda ise hem OUAS hastalarının hem de OUAS olmayanların TKD ölçümlerinde istirahat esnasındaki kan akım hızlarına göre apne esnasındaki kan akım hızlarında yavaşlama olduğu saptanmıştır. Her dört grupta meydana gelen apne esnasındaki MCA kan akım hızlarındaki yavaşlama gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Bunun yanı sıra her dört grubun PI değerleri apne esnasında istirahat haline göre artış gösterdi. Ancak bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Uykuda ortaya çıkabilen inme ve uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişkiyi birkaç çalışma desteklemiştir (123). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlarla, uykuda oluşan ani ölümler ile OUAS arasında doğrusal bir ilişki görülmüştür. OUAS ile birlikte uyku esnasında inme geçiren kişilerde, hipoksemi, serebral kan akımında azalma, kardiyak aritmi, kan basıncında dalgalanma, sempatik aktivitede artış, baroreseptör disfonksiyonu, endotelial disfonksiyon, inflamatuvar değişiklikler, fibrinolitik aktivitede azalma, trombosit agregasyonunda artış gibi çeşitli değişiklikler oluşabilmektedir(124).

OUAS hasta grubunda serebrovasküler reaktivitenin bozulduğu ve özellikle ardışık solunum esnasında serebral kan akımında hiporeaktivite ve nabız geçiş zamanında azalma olduğu saptanmıştır. Bu değişimlerin serebral dolaşımdaki bozulmalara ve endoteliumdaki harabiyete bağlı olabileceği bildirilmiş ve OUAS'lı kişilerde özellikle uyanıklık durumlarında OUAS'ın derecesine göre serebral otoregülasyonun bozulduğu ifade edilmiştir. Transkraniyal ultrasonografi ve pletismograf ile yapılan bir çalışma, OUAS'lı hastaların serebral kan akım hızlarının düştüğünü, CO₂'ye değil ama kan basıncı değişikliklerine karşı serebrovasküler kompensatuvar yanıtta bir gecikmenin olduğunu, bu değişikliklerin de obstrüktif apne esnasında serebral iskemiye yol açabileceğini göstermiştir (125). Her ne kadar çalışmamızda anlamlı çıkmasada ileri derece OUAS grubunun kan akım hızları çalışmamızda diğerk gruplara göre daha düşük bulunmuştur.

Obstrüktif apneler sırasında yapılan Transkraniyal Doppler (TKD) ölçümleri, OUAS'daki kan akımının özellikle apnenin sonuna doğru arttığını, apnenin sona ermesiyle ve solunumun tekrar başlaması ile birlikte ise hızla bazal düzeyin altına

düştüğünü göstermektedir. Tüm gece Doppler incelemeleri yapılan OUAS hastalarında, mutlak kan akım değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunun bulunması, OUAS hastalarında serebral hipoperfüzyonu desteklemiştir. Transkraniyal Doppler tetkiki ile yapılan çalışmalarda, OUAS hastalarında orta serebral arter (MCA) kan akımında gece boyunca ortalama %20-50 oranında düşüş olduğu saptanmıştır. OUAS sonucunda oluşan serebral hipoperfüzyonun gece meydana gelen inmelerden sorumlu olması olasıdır (126).

OUAS'ı olmayan normal kişilerde REM uyku evresi sempatik sinir sisteminin belirgin olarak aktivasyonu ile karakterize bir evredir. Bu evrede kan basıncı uyanıklık düzeyine ulaşır. OUAS'ı olan hastalarda ise sempatik sinir aktivasyonunun da eklenmesiyle bu etki daha da artmaktadır (125).

Kafa içi basıncı ve kan basıncı değerlerindeki oynamalar, iskemik SVH için zemin oluşturabilir. OUAS'ı olmayan bireylerin REM uykusu sırasında beyinlerinde serebral kan akımı artış gösterir. OUAS sırasında serebral perfüzyon basıncındaki azalmayla birlikte intrakraniyal basınç da artabilir. OUAS'da artmış sempatik sinir sistem aktivitesi kan basıncında instabiliteye, bu da intraserebral perfüzyonun azalmasına sebep olabilir. OUAS hastalarında intrakraniyal basınç artışı ile beraber kan basıncındaki değişkenliğin birlikte olan etkileri, beynin oksijene ihtiyacının arttığı esnada iskemik inme ile sonuçlanmasına neden olabilir(125).

Çalışmamızda gruplar arası değerlendirme yapılmadığında, çalışmaya alınan tüm bireylerin istihahat esnası ve apne esnasındaki TKD parametreleri karşılaştırıldığında, istirahat esnasındaki PV, EDV, MV değerlerine göre apne esnasındaki değerler daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak gruplar birbiri ile kıyaslandığında dört gruptaki azalma oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tüm grupların PI değerlerinde apne esnasında artış gözlemlendi. Her ne kadar bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmasada apnenin bize vasküler direnci arttırdığını göstermektedir. Bunun sonucunda hem OUAS hastalarında hem de OUAS olmayanlarda apne esnasında baktığımız TKD'de MCA kan akım hızındaki düşme olması, OUAS hastalarının uyku esnasında birden fazla defa girdikleri apneye bağlı olarak vasküler direnci artırarak serebral perfüzyonu azaltıp inme riskinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Böylece hem uykuya bağlı hemde apnelerin sonucunda oluşan serebral kan akım hızındaki azalma uyku esnasında gelişen serebrovasküler hastalık oluşumuna yol açabilecektir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu araştırmaya göre aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

I. Grupların Pittsburg uyku değerlendirme ölçeği ve Epworth gündüz uykululuk değerlendirme ölçeklerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çünkü kontrol için alınan grupta kliniğimize uyku bozukluğu ile başvurmuştu.

II. İleri OUAS grubunun minimum oksijen saturasyonları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

III. İleri derece OUAS grubunda hem istirahatte hem de breath-holding esnasında diğer gruplara göre serebral kan akım hızı daha düşüktü, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

IV. Tüm gruplarda istirahat sonrası yapılan breath holding esnasındaki serebral kan akım hızlarında azalma olduğu görüldü. İstirahat ve breathholding arasındaki kan akım hızlarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak serebral kan akımındaki bu düşme oranı gruplar birbiri ile kıyaslandığında anlamlı bulunmadı.

V. Tüm gruplarda breath holding esnasında PI değerlerinde artış görüldü. Ancak istatistiksel olarak fark saptanılmadı. RI değerleri arasında fark görülmedi.

VI. Bu durum bize OUAS'ın serebrovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. OUAS hastalarında, kan akım değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunması ve çalışmamızda anlamlı bulunmasada serebral vasküler direncin bir göstergesi olan PI değerindeki apne esnasındaki artışa bağlı olarak vasküler direnci artırarak serebral perfüzyonu azaltıp inme riskinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Böylece hem uykuya bağlı hemde apnelerin sonucunda oluşan serebral kan akım hızındaki azalma uyku esnasında gelişen serebrovasküler hastalık oluşumuna yol açabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Diker E, Akar BN. Obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyak aritmiler. Türk Kardiyol Dern Arş. 2008; 36: 44-50.
- 2- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med. 1976; 27: 465-484.
- 3- Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Webwe S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230-1235.
- 4- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005; 53: 299-306.
- 5- Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. Ann Intern Med. 2000; 132: 758-759.
- 6- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system. Anadolu Kardiyol Derg. 2005; 5: 41-45.
- 7- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J. 2007; 29: 156-178.
- 8- Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke. 1990; 21: 637-676.
- 9- Hatano S. Experience from a multi center stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ. 1976; 54: 541-553.
- 10- Tunstall-Pedoe H. The World Health Organization MONICA project (Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Diseases): a majör international collaboration. J Clin Epidemiol 1988; 41: 105-114.
- 11- Jo-Dee L, Lattimore CHB, David S. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 1429 –1437.
- 12- Demir AU, Sahin A. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2004; 4: 574-582.
- 13- Casey KR, Lefor MJ. Management of the hospitalized patient with sleep disordered breathing. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2002; 8: 511-515.
- 14- Gencbay M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve koroner arter hastalığı. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2004; 4:615-620.
- 15- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. Circulation. 2003; 107: 1129-1134.
- 16- Wright J, Johns R, Watt I. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure:a systematic review of the research evidence. BMJ. 1997; 314: 851-860.
- 17- Asil T. Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 171-176
- 18- Kaynak H, Ardıç S. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Nobel tıp kitabevleri. 2011.

- 19-** M Erkan (Çeviri). Göğüs Hastalıkları El Kitabı (Eds Fischman PA, Elias JA, Fischman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM – Çeviri Eds M Erkan, S Fındık, O Uzun, A Atıcı). Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 566.
- 20-** American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Second edition. AASM. Westchester, IL. 2005.
- 21-** Öztürk L, Zerrin P, Kaynak D, Salbaak L. Effects of visual-based education on nCPAP acceptance in obstructive sleep apnea syndrome. *Cerrahpaşa J Med.* 2001; 32: 226-230.
- 22-** Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998; 46: 187-192.
- 23-** Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1217-1239.
- 24-** Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. *Akciğer Arşivi.* 2007; 8: 62-64.
- 25-** Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med,* 1956; 21: 811-818.
- 26-** Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1: 862–865.
- 27-** Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders.* Second edition. Blackwell Publishing. 2005; 229-262.
- 28-** Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991; 14: 486-495.
- 29-** Ancoli-İsrael S. Epidemiology of sleep disorders. *Clin Geriatr Med.* 1989; 5: 347-362.
- 30-** Ozdemir L, Akkurt I, Sümer H. The prevalence of sleep related disorders in Sivas, Turkey. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2005; 53: 20-27.
- 31-** Resta O, Bonfitto P, Sabato R. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17: 296-303.
- 32-** Stradling JR. Obstructive sleep apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax.* 1995; 50: 683-689.
- 33-** Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997; 20: 705–706.
- 34-** Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. *Fishman Pulmoner Diseases and Disorders (Eds Fishman AP).* McGraw-Hill Book Company. NewYork. 1998; 1617-1637
- 35-** Kokturk O, Kokturk N. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998; 463: 288-300.
- 36-** Ursavaş A, Göktaş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstruktif uyku apnesi olan hastalarda obesite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Türk Toraks Dergisi.* 2004; 5: 1079-1083.

- 37-** Novak M, Kornhuber J, Mayer R. Daytime Impairment and Neurodegeneration in OSAS. *Sleep*. 2006; 29: 1521-1530
- 38-** Hoekema A, Stegenga B, de Bont LGM. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15: 137-155
- 39-** Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey a United Kingdom population sample. *BMJ*. 1997; 314: 860-863.
- 40-** Duran J, Esnaola S, Rubio R. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 685-689.
- 41-** Seneviratne U, Puwanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity and predictors. *Sleep Med*. 2004; 5: 339-343.
- 42-** Bixler EO, Vgontzas AN, Lim HM. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the rol of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4510-4515.
- 43-** Apaydın Doğan E, Öztura İ. Uykuda Görülen Solunum Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri*. 2007; 3: 55-60.
- 44-** Schloshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax*. 2004; 59: 347-352.
- 45-** Alberti A. Headache and sleep. *Sleep Med Rev*. 2006; 10: 431-437.
- 46-** Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph*. 1998; 10: 75-105.
- 47-** Aloia MS, Arnedt JT, Smith L. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2005; 6: 115-121.
- 48-** Yakışan A, Çilli A, Candan O, Ozbudak O, Ozdemir T. Uyku apneli hastalar ve eşlerinin Epworth Skorlarının karşılaştırılması ve bu skorların Polisomnografik değişkenlerle ilişkisi. *Akciğer Arşivi*. 2006; 7: 79-81.
- 49-** İzci B, Ardic 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.
- 50-** Ağargün YM, Kara H, Anlar Ö. Pitsburg Uyku Kalitesi indeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1996; 7: 107-111.
- 51-** Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technology and Health Care*. 1997; 5: 285-305.
- 52-** Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. First edition. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, Ilionis: 2007; 1-51
- 53-** Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002; 36: 237-245.
- 54-** Kenchaiah S, Evans JC, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 305-313

- 55-** İtil O. Obstrüktif uyku apne sendromunda genel önlemler ve medikal tedavi. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Ankara. 2004; 87-91.
- 56-** Leibowitz SM, Aloia MS. Critical factors in positive pressure therapy. Obstructive sleep apnea diagnosis and threatment (Eds Kushida CA). Informa Healthcare. USA. 2007; 153-169.
- 57-** Clete A, Kushida MD. Practice parameters for CPAP and BPAP. Sleep. 2006; 29: 375-380.
- 58-** Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Braun S, Linkowsky P. Constant vs Auto-Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and a High Variability in Pessure Requirement. Chest. 2004; 126: 31-37.
- 59-** Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. Chest. 1999; 115: 863-866.
- 60-** Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence?. Sleep Med. 2002; 6: 457-469.
- 61-** Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agustí A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea- hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005; 365: 1046-1053.
- 62-** Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005; 353: 2034-2041.
- 63-** Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku-apne sendromunda kardiyak disfonksiyon. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları (Eds Kaynak H, Ardiç S). Nobel tıp kitabevleri. 2011; 7-14.
- 64-** Brooks D, Horner RL, Kozar LF. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. J Clin Invest. 1997; 99: 106-119.
- 65-** Van den Aardweg JG, Karemáker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. J Appl Physiol. 1992; 72: 821-827.
- 66-** Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. Chest. 2002; 122: 1162-1167.
- 67-** Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep disordered breathing. Sleep. 2004; 27: 1507-1511.
- 68-** Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulíanis K. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 282-286.
- 69-** Everson CA, Laatsch CD, Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005; 288: 374-383.
- 70-** Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2004; 126: 1473-1479.

- 71-** Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints: an epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 475-481.
- 72-** Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 111-115.
- 73-** Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985; 20: 893-896.
- 74-** Peppard PE, Terry Y, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-1384.
- 75-** Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res.* 2000; 48: 593-601.
- 76-** Logan AG, Perlikowski SM, Mente A. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19: 2271-2277.
- 77-** Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000; 320: 479-482.
- 78-** Nieto FJ, Young TB, Lind BK. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA.* 2000; 283: 1829-1836.
- 79-** Linberg E, Janson C, Gislason T. Snoring and hypertension: a 10 year follow up. *Eur Respir J.* 1998; 11: 884-889.
- 80-** Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. *Lancet.* 2001; 359: 204-210.
- 81-** Mayer J, Becker H, Brandenburg U. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology.* 1991; 79: 84-92.
- 82-** Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993; 16: 539-544.
- 83-** Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep.* 1997; 20: 794-806.
- 84-** Kepez A, Aytemir K. Obstruktif uyku apnesi sendromu ve aritmiler. *Turk Kardiyoloji Seminerleri.* 2004; 4: 591-605.
- 85-** Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Intern Med J.* 2004; 34: 420-426.
- 86-** Gami AS, Pressman G, Caples SM. Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. *Circulation.* 2004; 110: 364-367.
- 87-** Kanagala R, Murali NS, Friedman PA. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2003; 107: 2589-2594.
- 88-** Mooe T, Gullsby S, Rabben T. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 1996; 7: 475-478.

- 89-** Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Serebrovasküler hastalıklar (Eds Balkan S). Üçüncü baskı. Öncü basımevi. Ankara, 2009; 9-16.
- 90-** Kutluk K. İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri. İstanbul. 2004; 9-17.
- 91-** Babül A (Çeviri). Özel bölümlerde dolaşım. Tıbbi fizyoloji (Eds Ganong WF-Çeviri EdsTürk Fizyolojik Bilimler Derneği). On yedinci baskı. Barış kitabevi. İstanbul. 1996; 747-753.
- 92-** Alexandrov AV. Hemodynamic principles. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment (Eds Alexandrov AV). Blackwell. New York. 2004; 62-80.
- 93-** Newel DW, Aaslid R. Transcranial Doppler. First edition. Raven Press. New York. 1992: 49-66.
- 94-** Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. Üçüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2009
- 95-** Dere F. Nöroanatomî fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı. Üçüncü baskı. Nobel tıp kitabevleri. İstanbul. 2000.
- 96-** Clemente CD. Gray's anatomy, 30th American edition. LA & Sebigier. Philadelphia. 1984; 666-694.
- 97-** Dahnert W. Radiology Review Manual. Fourth edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1999; 209.
- 98-** Hennerici M, Meairs S. Diagnostic ultrasound: update and perspective. Acute stroke treatment (Eds Bogousslavsky J). first edition. Martin Dunitz. London. 1997; 53-64.
- 99-** Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial Color-Coded Doppler Sonography, Magnetic Resonance Angiography, And Computed Tomography Angiography: Methods, Applications, Advantages And Limitations. J Clin Ultrasound. 1995; 23: 89-111.
- 100-** Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. Birinci baskı. Nobel tıp kitabevleri. İzmir. 1998; 238-239.
- 101-** Özdemir G, Uzuner N, Kutluk K. Transcranial Doppler'in klinik kullanımı. Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 1997; 3: 47-54.
- 102-** Tegeler CH, Ratanakom D. Physics and principles. Transcranial Doppler ultrasonography (Eds Babikian VL, Wechsler LR, Toole JF). Second edition. Butterworth-Heinemann. New York. 1999; 3-12.
- 103-** Meairs S, Steinke W, Mohr JP, Hennerici M. Ultrasound imaging and Doppler sonography. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management (Eds Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM). Thirdth edition. Churchill Livingstone. New York. 1998; 297-326.
- 104-** Lupetin RA, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler Sonography. Part 1: Principles, Technique And Normal Appearances. Radiographics. 1995; 15: 179-191.
- 105-** Aaslid R, Markwalder TM, Normes H. Non-Invasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording Of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. J Neurosurg. 1982; 57: 769-774.

- 106-** Otis SM, Ringelstein EB. Transcranial Doppler Sonography. Introduction To Vascular Sonography (Eds Zwiebel WJ). W. B. Saunders Company. Philadelphia-London. 1992; 145-171.
- 107-** Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation Of Cerebrovascular Spasm With Transcranial Doppler Ultrasound. *J Neurosurg.* 1984; 60: 37-41.
- 108-** Daru KR, Gomez CR. Introduction to neurovascular ultrasound. Birmingham. 1996.
- 109-** Dora B. Transkraniyal Doppler ultrasonografi. V. Ulusal beyin damar hastalıkları kongresi. Çeşme. 12-15 Mayıs, 2010.
- 110-** Zwiebel WJ. Cerebrovascular Doppler Applications. Clinical Applications Of Doppler Ultrasound. (Eds Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT). Raven Pres. NewYork. 1995; 109-133.
- 111-** Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı. Dördüncü baskı. Palme yayıncılık. Ankara. 2000; 156-157.
- 112-** Grolimund P, Seller RW, Aaslid R, Huber P, Zurbruegg H. Evaluation Of Cerebrovascular Disease By Combined Extracranial And Transcranial Doppler Sonography: Experience in 1039 Patients. *Stroke.* 1987; 18: 1018-1024.
- 113-** Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke.* 1996; 27: 550-558.
- 114-** Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Nöroloji Ders Notları (Eds. Öge E, Zarko BS). Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2004; 193-197.
- 115-** Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004; 363: 1925-1933.
- 116-** Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 269–277
- 117-** Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 612–617.
- 118-** Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley C. Association of sleep disordere breathing and the occurence of stroke. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005; 172: 1447-1451.
- 119-** Basetti LC, Milanova M, Gugger. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Faktors, Treatment, Evolution and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke.* 2006; 37: 967-972.
- 120-** Wierbicka A, Rola R, Wichniak A, Richter P, Ryglewicz D, Jernajczyk W. The incidance of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 385-390.
- 121-** Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The effects of body mass index on cerebral blood flow velocity. *Clin Auton Res.* 2008; 18: 331-338.

122- Fischer A, Chaudhary B, Taormina M. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992; 102: 1402–1406

123- Basetti LC, Milanova M, Gugger. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Faktors, Treatment, Evolution and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke*. 2006; 37: 967-972.

124- Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1206-1214.

125- Erdiñç OO. Sleep related breathing disorders and cerebrovascular diseses. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases*. 2010; 16: 1-6

126- Hajak G, Klingelhöfer J, Schulz-Varaszegi M, Sander D, Rüter E. Sleep apnoea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest*. 1996; 110: 670–679.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Transtemporal pencere:

29

9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2)	3
Tablo 2. ICSD-2'ye göre Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması	4
Tablo 3. AHİ' ne göre OUAS Prevelansı	7
Tablo 4. OUAS Risk Faktörleri	9
Tablo 5. OUAS Semptomları	11
Tablo 6. OUAS Ağırlık Derecelendirilmesi	13
Tablo 7. OUAS Sonuçları	16
Tablo 8. Uyku Apne'de Görülen Kardiyovasküler Olayların Potansiyel Mekanizmaları	19
Tablo 9. İntrakraniyal Arteriyel Segmentlerin Akım Ve Hız Özellikleri İle Tanıma Kriterleri	31
Tablo 10. Çalışmaya Alınan Olgu Grubunun Demografik Özellikleri	37
Tablo 11. Grupların VKİ oranları	37
Tablo 12. Çalışmaya Alınan Grupların Uyku Değerlendirme Ölçekleri Ortalaması	38
Tablo 13. Çalışmaya Alınan Grupların Polisomnografi Parametreleri	38
Tablo 14. İstirahat Esnasında TCD Bulguları	39
Tablo 15. Breath Holding Esnasında TCD Bulguları	39

10. EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Ek 1. Epworth Uykululuk değerlendireme ölçeği	57
EK 2.Pittsburgh Uyku değerlendirme ölçeği	58-

EK-1: EPWORTH UYKULULUK SKALASI

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindediniz? (Lütfen kendinizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil **uyuklama eğiliminde olduğunuz** zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır. Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız.

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	Soru	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Toplam					

EK-2: PİTTSBURG UYKU DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

Yaş:

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

1-Geçen ay, geceleri genellikle ne zaman yattınız?

MUTAD YATIŞ SAATİ:

2-Geçen ay, genellikle uykuya dalmanız ne kadar zaman(dakika) aldı?

DAKİKA:

3-Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

MUTAD KALKIŞ SAATİ:

3-Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

BİR GECEDEKİ UYKU SÜRESİ

SAAT

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

5-Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

a-	30 dakika içinde uykuya dalamadınız			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
b-	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
c-	Tuvalete kalkıyorum, banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
d-	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
e-	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
f-	Aşırı derecede üşüdünüz			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	
g-	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz			
geçen ay	haftada	haftada bir	haftada üç	
boyunca hiç	birden az	veya iki kez	veya daha fazla	

h- geçen ay boyunca hiç	Kötü rüyalar gördünüz haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
i- geçen ay boyunca hiç	Ağrı duydunuz haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
j- geçen ay boyunca hiç	Diğer neden(ler) lütfen belirtiniz haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla

6-Geçen ay, uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

- Çok iyi
- Oldukça iyi
- Oldukça kötü
- Çok kötü

7-Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı(reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
-------------------------	----------------------	-----------------------------	-------------------------------

8-Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
-------------------------	----------------------	-----------------------------	-------------------------------

9-Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

- Hiç problem oluşturmadı
- Yalnızca çok az bir problem oluşturdu
- Bir dereceye kadar problem oluşturdu
- Çok büyük bir problem oluşturdu

10-Bir yatak eşiniz veya oda arkadaşınız var mı? Sen kötü bir yatak eşimisiniz?

- Bir yatak eşi veya oda arkadaşı yok, hayır değilim
- Diğer odada bir yatak eşi veya oda arkadaşı var, ayrı yatar
- Eşi aynı odada fakat aynı yatakta değil
- Eşimle aynı yatakta yatarım

Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak eşiniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

a-Gürültülü horlama

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
-------------------------	----------------------	-----------------------------	-------------------------------

b-Uykuda iken nefes alıp vermeler sırasında uzun aralıklar
geçen ay haftada haftada bir haftada üç
boyunca hiç birden az veya iki kez veya daha fazla

c-Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama
geçen ay haftada haftada bir haftada üç
boyunca hiç birden az veya iki kez veya daha fazla

d-Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık
geçen ay haftada haftada bir haftada üç
boyunca hiç birden az veya iki kez veya daha fazla

e-Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.
geçen ay haftada haftada bir haftada üç
boyunca hiç birden az veya iki kez veya daha fazla