



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
CPAP/BPAP KULLANIMININ OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. YUSUF DİKİCİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. SERHAN SEVİM

MERSİN-2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
CPAP/BPAP KULLANIMININ OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. YUSUF DİKİCİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. SERHAN SEVİM

Bu tez BAP-TF DTB(YD) 2009–3 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.

MERSİN–2010

TEŐEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresinde destek ve katkıları nedeniyle hocalarım Prof.Dr. Aynur Özge, Prof. Dr. Serhan Sevim, Doç. Dr. Okan Doęu, Yrd. Doç. Dr. İ. Arda Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Hakan Kaleağası'na, rotasyonlarım sırasında katkılarından dolayı İç hastalıkları Anabilim Dalı, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı öğretim Üyeleri'ne, tez çalışmam sırasında yardımları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. Serhan Sevim'e, biyokimyasal analizler konusunda her türlü desteği veren Prof Dr. Lülüfer Tamer'e, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Lokman Ayaz'a, biyokimya laboratuvarı teknisyenlerine, uyku laboratuvarı teknisyenlerine ve EMG laboratuvarı teknisyenlerine birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Yusuf DİKİCİ

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Normal Uyku	8
N Uykusu	8
REM Uykusu	9
Polisomnografide Gözlenen EEG Kayıtlarının Tanımlanması	9
Polisomnografi Skorlama Kuralları	10
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	16
Tarihçe	16
Epidemiyoloji	17
Tanımlar	18
Fizyopatoloji	19
Tanı Yöntemleri	21
Klinik Tanı	21
Polisomnografi	23
Risk Faktörleri	27
Uyku Apne Sendromu Sonuçları	28
Tedavi	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA	46
KAYNAKLAR	49
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	58
TABLolar DİZİNİ	59
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	60

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayıcı apne ve hipopneler, sık uyanmalar, noktüri ve horlama ile seyreden, gündüz uykululuk, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik gibi gündüz belirtileri olan ve önemi gün geçtikçe daha fazla anlaşılan bir bozukluktur.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda uyku apnesi ile pulmoner HT, sistemik HT, iskemik kalp hastalıkları ve inme arasında ilişkiler bildirilmiştir. Yapılmış olan çalışmalarda OUAS ile sistemik bozukluklara yol açan etkenlerden birinin de artmış oksidatif stres artışı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda OUAS tanısı almış olan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi sonrası oksidatif stres düzeyindeki olası azalmayı göstermeyi amaçladık. Polisomnografi (PSG) kaydıyla orta ve ağır düzeyde OUAS tanısı almış ve uygun basınçta en az 3 ay süre ile CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basınç Aleti) veya BPAP (İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi uyguladığımız 50 hastayı aldık. Hastaların CPAP/BPAP tedavisi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayındaki vit A, vit E, MDA (Malondialdehid), Nitrit/Nitrat, total oksidan aktivite (TOS), total antioksidan aktivite (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) parametrelerini saptadık.

Çalışmaya alınan 50 hastanın 42'si (%84) erkek ve sekizi (%16) kadındı. Çalışmamızda OUAS hastalarında CPAP/BPAP tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre antioksidan parametre olarak bakılan TAS değerinde artış ($p=0,001$) ve oksidatif stres göstergesi olarak baktığımız TOS, OSİ, MDA, Nitrit/Nitrat değerlerinde ise azalma saptadık ($p=0,001$).

OUAS hastalarında CPAP/BPAP tedavisi ile gece ve gündüz semptomlarındaki iyileşmenin yanı sıra daha önceki çalışmalarda gösterilen oksidatif yükün azaltılabileceğini ve antioksidan kapasitenin de artırılabilceğini göstermiş olduk. Bu nedenle uygun mekanik ventilasyon uygulanan OUAS hastalarında sistemik ve özellikle de vasküler komplikasyonlarda azalma olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Antioksidan parametre, Obstrüktif uyku apne sendromu, Oksidatif stres, Polisomnografi.

ABSTRACT

The Effect of CPAP/BPAP Application on Oxidative Stress in Patients With Obstructive-Sleep Apnea Syndrome

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder characterized with sleep associated; recurrent apneas and hypopneas, sleep fragmentation, and nocturia, day-time associated symptoms like loss of concentration, sleepiness, irritability and it's becoming more of an issue day after day.

Association between OSAS and pulmonary hypertension, systemic hypertension, ischemic heart disease and stroke have been reported previous studies. Previous studies have demonstrated that increased oxidative stress is a factor leading systemic disorders in OSAS

In our study we aimed to investigate a potential decrease in oxidative stress levels after mechanical ventilation therapy in patients with diagnosed OSAS. 50 patients admitted to study who had diagnosed moderate or severe OSAS with polysomnography record and had at least 3 months of CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) or BPAP (Bilevel positive airway pressure) therapy. We quantified vit A, vit E, MDA, Nitrite/Nitrate, total oxidant activity (TOS), total antioxidant activity (TAS), oxidative stress index (OSI) parameters at the beginning and 3rd month of the therapy with CPAP/BPAP.

42 of the 50 patients of our study (84%) were male and 8 (16%) were female. We found an increase ($p=0,001$) in 3. month TAS value which was used as an antioxidant parameter and a decrease in TOS, OSI, MDA, Nitrite/Nitrate values which were used to show oxidative stress.

We have shown that it's possible to obtain day and night symptoms recovery, decrease of the oxidative load and increase of antioxidant capacity as shown in previous studies. Therefore we consider that appropriate mechanical ventilation therapy of OSAS patients' can provide decrease in systemic and especially vascular complications

Keywords: Antioxidant parameter, Obstructive sleep apnea syndrome, Oxidative stress, Polysomnography

GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir unsur olmasına ve yaşamımızın üçte birini uykuda geçirmemize karşın, uykunun ölüm ile yaşam arası bir form olmadığı, aktif bir süreç olduğu ve ayrıca uyku bozuklukları ile günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişki son dekatlarda anlaşılmıştır^{1,2}.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu faringeal dilatör kas tonusunun kaybı ile uyku sırasında tekrarlayıcı apne ve hipopneler, sık uyanmalar, noktüri ve horlama ile seyreden, gündüz uykululuk, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik gibi gündüz belirtileri olan bir bozukluktur^{3,4}. Oluşan apne gürültülü horlama veya uyanma ile sonuçlanır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık gece semptomu apne ve horlama iken en sık gündüz semptomu ise uykululuk halidir⁵.

Erişkinlerde OUAS oldukça sık görüldüğü son yıllarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Erişkin popülasyonda erkeklerin %1-5'inde, kadınların % 1,5–2,5'inde OUAS görülmektedir^{6,7}. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada prevalansı erişkin erkeklerde %24 ve kadınlarda %9 olarak bildirilmiştir⁸. Obstrüktif uyku apne sendromunun prevalansı vücut kütle indeksi (VKİ) artışı ile artmaktadır^{8,9}.

Uyku apnesi ile pulmoner HT, sistemik HT, iskemik kalp hastalıkları ve inme arasında ilişkiler yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰⁻¹³. Pek çok çalışma OUAS'da oksidatif stresin arttığını desteklemektedir^{14,15}. Ayrıca OUAS hastalarında antioksidan kapasitenin düştüğü de gösterilmiştir¹⁶.

Obstrüktif uyku apne sendromunun toplumda sık görülen, düzeltilebilir bir risk faktörü olması nedeni ile erken dönemde tanı ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur¹⁷.

Çalışmamızın ana hedefi OUAS hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması sonrasında oksidatif stres göstergelerindeki olası değişiklikleri belirlemektir. Bilgilerimize göre literatürde OUAS hastalarında arttığı bilinen oksidatif yükün CPAP/BPAP tedavisi ile azalıp azalmadığı, azalıyorsa ne oranda azaldığı, antioksidanların tedavi ile artıp artmadığı, artıyorsa ne oranda arttığı ve bu değerlerdeki değişimin zamanlaması ile ilgili olarak herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Normal Uyku

İki bin yıl önce Lucretius tarafından uyanıklığın olmadığı durum olarak tanımlanmış olan uyku, 1830 yılında Robert MacNish tarafından; dolaşım, solunum gibi otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen işlevler normal halde çalışmaktayken, istemli işlevlerin olmadığı, duyuşal gücün geçici iptali ve uyanıklık ile ölüm arasındaki dönem olarak tanımlanmıştır¹⁸. Buna karşın uyku, uyanıklığın olmadığı durum veya uyanıklık ile ölüm arasındaki dönem olmaktan öte beyine gelen uyarıların pasif olarak kesilmesinin ve beynin bazı bölgelerindeki nöronların aktivasyonunun ortak sonucu olan dinamik, fizyolojik bir süreçtir. Uyku yaşamın vazgeçilmez bir parçası ve sirkadiyan ritmin önemli göstergelerinden biridir. Yirminci yüzyılın başlarında ensefalitis letarjika salgını esnasında aşırı uyuyan ensefalitis letarjikalı hastaların posterior hipotalamuslarındaki patolojik değişimleri rapor eden Von Economo uyku uyanıklık dengesi ile ilgili olarak dikkatlerin hipotalamusa çevrilmesine neden olmuştur. Sirkadiyan ritmin nöral kontrolünü suprakiazmatik nükleus yapar.

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (rapid eye movement) ve olmadığı N (non rapid eye movement) olmak üzere iki ayrı evrede incelenir. Genellikle N ve REM uykuları yaklaşık 90 ile 100 dakika süren döngüler içinde birbirini takip ederler. Normal uyku içinde bu döngüler 4 ile 6 kez birbirini takip ederler. Özellikle N3 evresinde belirgin olmak üzere N uykusunun fiziksel dinlenme ile REM uykusunun da nöropsikolojik istirahat ile ilişkili olduğu düşünülür.

N Uykusu

Uykunun hızlı göz hareketlerinin olmadığı dönemi NonREM olarak isimlendirilmekteyken ve dört evreye ayrılmaktayken, Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından 2007 yılında yayınlanan Uyku ve İlişkili Olayların Skorlama Kitabında NonREM uyku, N uykusu olarak isimlendirilmiş ve üç evrede incelenmesi önerilmiştir¹⁹. AASM önerilerine göre üç evreden oluşan N uykusunda, N1 ve N2 evreleri yüzeysel veya hafif uyku, N3 evresi ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilir. N uykusu tüm gece uykusunun %75-80'ini oluşturmaktadır.

Yetişkin insan popülasyonunda uykunun N1 evresi toplam uyku süresinin %3-8'ini, N2 evresi %45-55'ini, N3 evresi ise %20-25'ini oluşturmaktadır. N

uykusunun vücut yenilenmesi ve güçlenmesindeki rolü, uyku yoksunluğu sorası N uykusu miktarında artma olması ile desteklenmektedir.

REM Uykusu (R, Paradoksal Uyku)

REM dönemi toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur ve EEG, EMG özelliklerine göre tonik ve fazik olmak üzere iki kısma ayrılabilir. Tonik REM evresinde desenkronize EEG, büyük kas guruplarında hipotoni veya atoni, reflekslerin baskılanması görülürken, fazik REM döneminde hızlı göz hareketleri, kan basıncı ve kalp hızında fazik salınımlar, düzensiz solunum görülmektedir. REM uykusu rüyaların görüldüğü ve ruhsal dinlenmenin sağlandığı dönemdir. Gece boyunca REM dönemi genellikle 5–30 dakika süren sikluslar halinde, 90–120 dakika aralarla gerçekleşir ve uyku süresince 4–6 kez tekrarlanır. REM uykusu beynin aktif olduğu bir dönemdir. Rüyaların %80'i REM sırasında görülmektedir. Gecenin ilk yarısında N, ikinci yarısında ise REM dönemi baskındır²⁰.

Polisomnografide gözlenen EEG kayıtlarının tanımlanması¹⁹

Alfa ritmi: Uyanık iken gözlerin kapalı olduğu sırada oksipital bölgede kaydedilen ve gözlerin açılması ile kaybolan 8–13 Hz'lik sinüzoidal dalga aktivitesidir.

Beta ritmi: 13 Hz'den daha hızlı olan ritimdir. Diğer uyku evrelerinde kaybolmasına rağmen N1 uykuda frontosantral bölgelerde görülür.

Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite: Düşük genlikli ve çoğunlukla 4–7 Hz'lik aktivite

Verteks keskin dalgaları: Santral bölgelerde görülen 0,5 saniyeden daha kısa süreli, keskin dalgalarıdır.

Arousal (Uyanma): Delta dalgalarının ve uyku içciklerinin olmadığı alfa, beta veya teta aktivitesi içeren 3–14 saniyede sonlanan EEG frekans değişikliğidir. Arousal denilebilmesi için kişinin en az 10 saniyeden beri uyumakta olması gerekir. REM uykusunda arousal submental EMG genliğinde artış ile birlikte saptanır.

Arousal indeksi (Uyanma indeksi): Uykunun her saati başına gözlenen arousal sayısı. 10'a kadar normal kabul edilir

K kompleksi: EEG'de zemin aktivitesinden iyi bir şekilde ayırt edilebilen, negatif keskin dalga ve ardından gelen pozitif keskin dalgadır. En az 0,5 saniye sürer. Frontal derivasyonlarda genliği daha büyüktür.

Uyku iğciği: 11–16 Hz frekansında ve en az 0,5 saniye süreli olan ve santral derivasyonlarda daha büyük genlikli olarak izlenen dalgalardır.

CAP (Siklik alternan patern): Özellikle N uykusunda görülen 2–60 saniye süreli tekrarlayıcı EEG örnekleridir.

Polisomnografi skollama kuralları¹⁹

1. Uykü 30 saniyelik birimlere ayrılarak skorlanır ve her 30 saniyelik birime bir epok denir.
2. Her epok için bir evre belirlenir.
3. Bir epokta birden fazla uykü evresi özellięi varsa o epokta en uzun olan evreye göre skorlanır.

Tablo 1. Uyku evrelerinin skorlanması¹⁹

Evre W (Uyanıklık)

A. Bir epok süresinin %50'sinden fazlasını oksipital alfa ritmi oluşturuyorsa o epok Evre W olarak skorlanır.

B. Görülebilir ve ayırt edilebilir alfa ritmi olmadığı hallerde aşağıdakilerden biri varsa Evre W olarak skorlanır

1. 0,5–2 Hz frekansında göz kırpmaları
2. Okuma göz hareketleri
3. Çene kas tonusunun normal veya yüksek iken düzensiz konjuge hızlı göz hareketleri

Evre N1

A. Epoğun %50'sinden daha azında alfa ritminin izlendiği ve yavaş teta ile beta ritimlerinin karışımı görülen epok Evre N1 olarak skorlanır

B. Alfa ritminin olmadığı olgularda aşağıdakilerden herhangi birinin çıktığı epok Evre N1 olarak skorlanır:

1. Evre W'deki zemin ritminden en az 1 Hz'lik yavaşlama ile birlikte 4–7 Hz'lik aktivite.
2. Verteks keskin dalgaları
3. Yavaş göz hareketleri

Evre N2

A. Aşağıdaki kurallar, Evre N2 uyku periyodunun başlangıcını tanımlar:

1. Aşağıdakilerden en az birinin, epoğun ilk yarısında veya önceki epoğun ikinci yarısında olması durumunda, Evre N2 olarak skorlamaya başlanır:

- a. Bir veya daha fazla arousal ile ilişkisiz K kompleksi varlığı.
- b. Bir veya daha fazla uyku içiği dizisi.

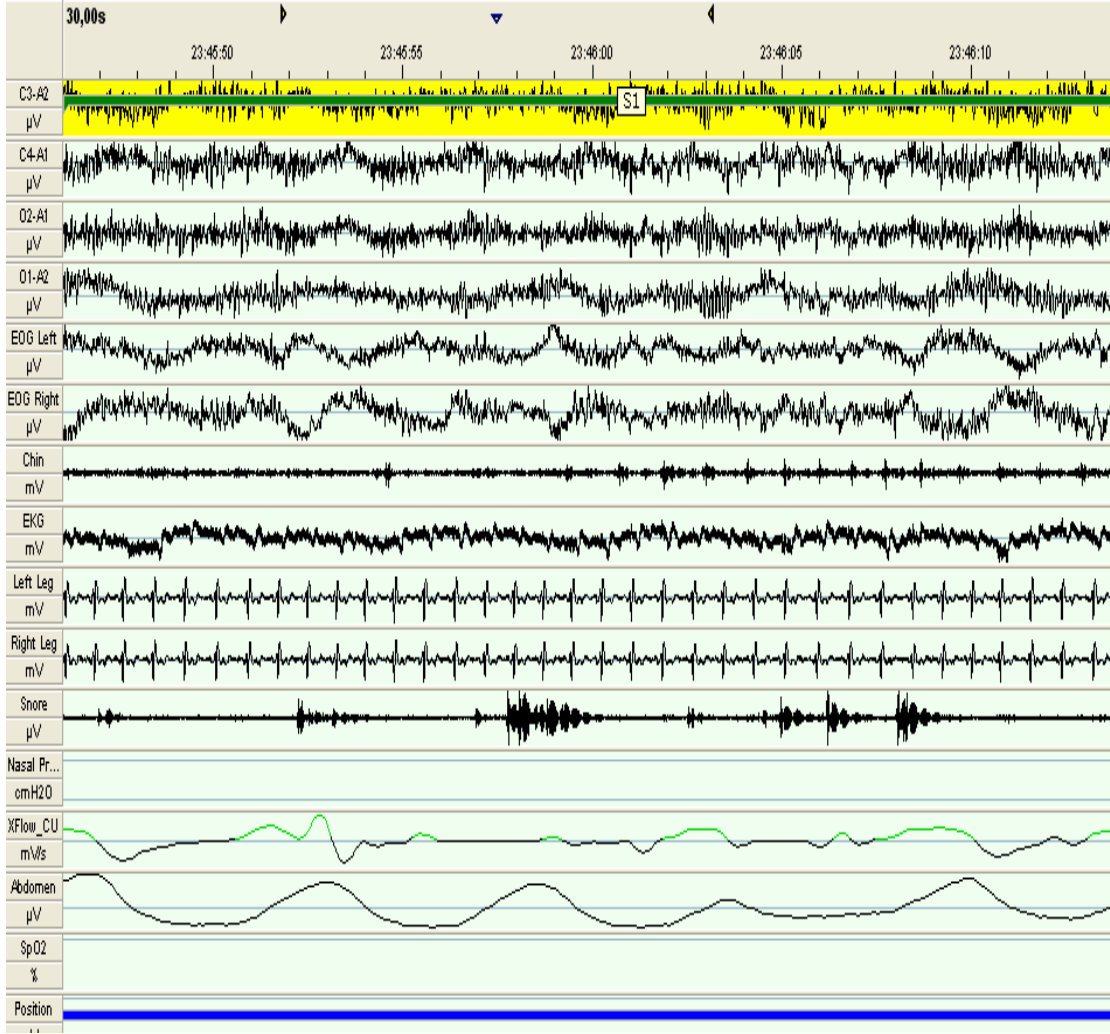
Evre N3

1. Yaşa bakılmaksızın, herhangi bir epoğun %20 veya daha fazlası yavaş dalga aktivitesinden oluşuyor ise Evre N3 olarak skorlanır.

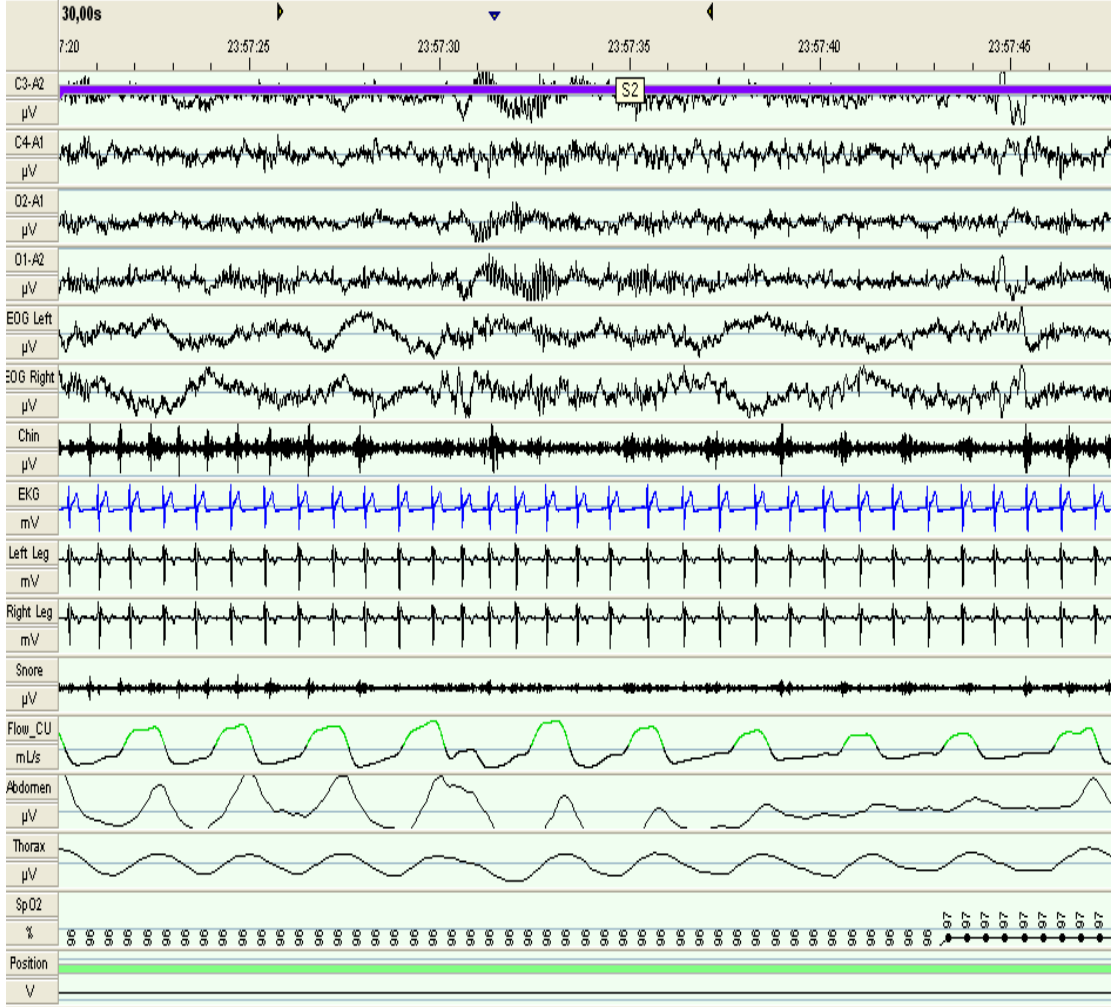
Evre R

A. Aşağıdakilerden tümü varsa epok Evre R olarak skorlanır:

1. Düşük genlikli, karışık frekanslı EEG
2. Azalmış çene EMG tonusu
3. Hızlı göz hareketleri



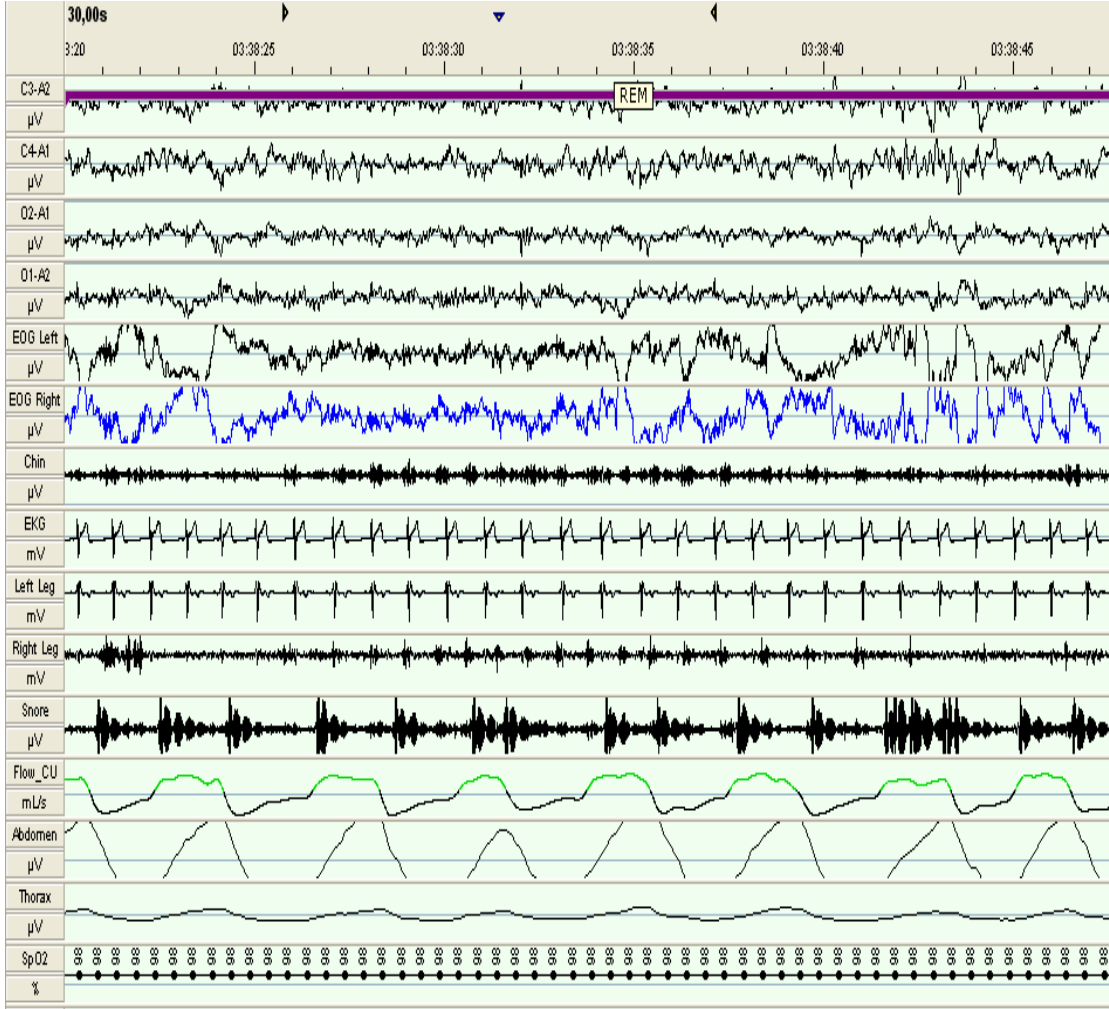
Şekil 1. Normal N1 uykusunun polisomnografide görünümü. Epokta alfa dalgalarının kaybolduğu, ritmin daha yavaş düzensiz hale geçtiği görülmektedir.



Şekil 2. Normal N2 uykusunun polisomnografide görünümü. Epokta uyku içiği ve K kompleksleri, yavaş göz hareketleri ve yüksek çene EMG aktivitesi izlenmektedir.



Şekil 3. Normal N3 uykusunun polisomnografide görünümü. Epokta EEG'de büyük genlikli yavaş dalga aktivitesi izlenmektedir. Çene EMG kayıt aktivitesi azalmıştır.



Şekil 4. Normal REM uykusunun polisomnografide görünümü. Epokta düzensiz EEG aktivitesi, azalmış çene EMG aktivitesi ve hızlı göz hareketleri izlenmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Tarihçe

Tüm yaşamımızın yaklaşık üçte birini oluşturan uyku mitolojinin de ilgisini çekmiştir. Mitolojide gece tanrıçası Nyx kendi başına, babasız iki oğul yaratır. Bunlardan birisi uyku tanrısı Hipnoz, diğeryse ölüm tanrısı Tanatos'dur. Böylece uyku ve ölüm arasında bir yakınlık kurulmuştur. Uyku ile ilgili olduğu düşünülen özellikler uyku tanrısı Hipnos'a atfedilmiştir. Hipnos, ölümler ülkesinin en derinliklerinde olan Tartaros'da karanlık ve dumanlı bir mağarada yaşar. Unutkanlık ve kayıtsızlık ırmağının suları, odasının içinden akar. Morpheus Hipnos'un çocuğudur ve insanların rüya görmesini sağlar.

Milattan önce 360 yılında Karadeniz Ereğli'sinde Büyük İskender döneminde yaşayan Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sıklıkla olduğu yerde uyuyakaldığı, horlamasının olduğu ve uyumaktayken nefes durması dolayısı ile iğne batırılarak uyandırılmaya çalışıldığı yazılmıştır. Bu bilgiye göre Dionysius'un uyku apne hastası olduğu ve dolayısı ile anamnez özelliklerine bakılarak bilinen ilk uyku apne hastası olduğu söylenebilir²⁰. Uyku apnesi 1666 yılında Aelinaus Yazıtları ile batı literatüründe ilk kez yerini almıştır.

İngiliz kraliyet cerrahı olan William Wadd 1816 yılında yayınladığı bir kitapçıkta şişmanlığın bir hastalık olduğunu, kişilerde solunum zorluğuna ve uyku bozukluklarına neden olduğunu, aşırı şişman kişilerin nabızlarında zayıflama olduğunu ve bu kişilerin yemek yerken bile uyuyakaldığını yazmıştır²¹. Uyku konusunda yazılan ilk bilimsel yazı İskoç bilim adamı Robert MacNish'in 1834 yılında yayınladığı "The Philosophy of Sleep" isimli makaledir²².

Ünlü İngiliz yazar Charles Dickens 1836 yılında 'Posthumous Papers of the Pickwick Club' isimli seri yayınlarında kulüp çaycısı olan Joe karakterini oldukça şişman, şiddetli horlaması olan, oturduğu yerde uyuyakalan, algılaması yavaş olan birisi olarak tanımlamıştı. William Osler 1906 yılında yazdığı "Principles and Practice Medicine" isimli kitabında bazı şişman kişilerdeki horlama ve eşlik eden uyku bozukluğundan söz etmiş ve bu hastaların çoğunun Charles Dickens'in romanında canlandırdığı Joe karakterine benzediğine işaret etmiştir. Burwell ve arkadaşları ise 1956'da Am. J. Med. Dergisinde aşırı şişmanlık ve eşlik eden hipoventilasyonu tanımlamışlardır²³.

Uyku ve beyin elektrofizyolojisi ile ilgili çalışmaların hız kazanması ile 1926–1929 yılları arasında Hans Berger tarafından EEG'de alfa dalgaları

kayıtları elde etmiştir. Alfa ritmi ve alfa ritmini bloke edici yanıt hakkında ilk rapor 1929 yılında yazılmıştır. 1930 yıllarında Berger bilinç dalgalanması ile ilgili EEG kayıtları, uyku EEG'si ve uyanıklık ile farkının gösterilmesi, beyne hipoksinin etkisi, lokalize veya diffüz beyin hastalıkları ve epileptik deşarjlar konularında çalışmalar yapmıştır.

Chicago Üniversitesi'nden Aserinsky, Kleitman ve Dement tarafından 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketleri olduğu saptanmış ve REM ve non-REM evreleri bu çalışmalar sonrası tanımlanmıştır.

Dement ve Kleitman 1956 yılında uykunun siklik değişimlerini ve bu dönemlerin 90 – 100 dakika sürdüğünü göstermişlerdir.

Uyku hastalıklarının birbirinden ayırt edilmesinde ve OUAS tanısında çok önemli yeri olan polisomnografi, 1965 yılında Fransa'da ilk kez Gestaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır.

Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez kullanılmıştır ve bu kayıtların eklenmesi ile birlikte OUAS'ın günümüzdeki tanımlaması 1973 yılında, halen hayatta olan Guilleminault tarafından yapılmıştır²⁴.

Tilkian ve arkadaşları 1978 yılında OUAS'ndaki hemodinamik değişiklikleri ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır²⁵.

Uyku apne sendromunda gündüz uykuluğunun önemli bir yakınma ve patoloji olduğu anlaşılması ile birlikte bu konuda da çalışmalar hız kazanmıştır. Yoss ve arkadaşları gündüz uykululuğunu ölçmek amacıyla göz bebeği çapı ölçümlerini kullanmayı önermişler, Dr. Mary Carskadon tarafından gündüz uykuluğunun objektif ölçümünü sağlayan bugün kullanmakta olduğumuz Çoklu Uyku Latans Testi (Multiple Sleep Latency Test-MSLT) geliştirilmiştir²⁶.

Christian Guilleminault 1990 yılında, gündüz aşırı uyku hali olan fakat uyku apnesi saptanmayan hastalarda üst solunum yolu rezistansı sendromu tablosunu tanımlamıştır²⁴. İlk kez 1981'de Sullivan ve arkadaşları uyku apnesi için CPAP tedavisini kullanmaya başlamışlardır²⁷.

Epidemiyoloji

Uyku apne sendromu görülme sıklığının batı toplumlarında %5 kadar olduğu öngörülmektedir. Young ve arkadaşları tarafından yapılan Wisconsin çalışmasında ASOİ ≥ 5 üstü ASOİ değerleri göz önüne alınırsa OUAS hastası kadın prevalansı %9, erkek prevalansı %24 olarak bulunmakla beraber

semptomatik olan olguların prevalansı kadınlarda %2, erkeklerde %4 bulunmuştur⁸.

Hong Kong'da 2001'de ASOI yüksekliği olan semptomatik olgular OUAS kabul edilerek yapılan bir çalışmada OUAS prevalansı %1–9 arasında saptanmıştır²⁸.

Stradling'in, 1980'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını 1995 yılında ASOI kriterleri üzerinden yeniden değerlendirerek yaptığı çalışmada, OUAS prevalansını % 1 ile 5 arasında bulmuştur²⁹.

Uyku apne hastalığı erkeler arasında kadınlara göre daha sık olmakla birlikte postmenapozal dönemdeki kadınlarda prevalans belirgin şekilde artmaktadır. Bu veri OUAS'nun hormonal mekanizmalarla ilişkisini düşündürmektedir^{30,31}.

Ülkemize yapılmış sadece birkaç OUAS prevalans çalışması bulunmaktadır. Köktürk ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmada OUAS prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir³². Yurdumuzda Özdemir ve ark. tarafından Sivas'ta 2005 yılında yapılan bir çalışmaya göre OUAS prevalansı %6,8 olarak bildirilmiştir³³. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada OUAS hastalarının %75-80'inin halen tanı almadığı vurgulanmıştır³⁴. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısının erken konulması ve tedavisinin yapılması için tarama testlerinin geliştirilmesi ve yaygın olarak toplumda uygulanması gerekmektedir.

Tanımlar

Apne: En az on saniye süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır³⁵.

Obstrüktif apne: Solunum çabasının olmasına rağmen hava akımının sağlanamamasıdır.

Santral Apne: Uyku sırasında apne olmasına rağmen solunum çabasının izlenmemesidir.

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın halen devam etmesidir.

Hipopne: En az 10 saniye süreyle hava akımında %30 veya daha fazla azalma olması, beraberinde oksijen satürasyonunda en az %4'lük azalma olması; ya da en az 10 saniye süreyle hava akımında %50 veya daha fazla azalma olması, beraberinde oksijen satürasyonunda en az %3'lük azalma olması ve/veya hipopnenin arousal ile sonuçlanmasıdır.

Arousal: Delta dalgalarının ve uyku içciklerinin olmadığı alfa, beta veya teta aktivitesi içeren 3–14 saniyede sonlanan EEG frekans değişikliğidir. Arousal denilebilmesi için kişinin en az 10 saniyeden beri uyumakta olması gerekir. REM uykusunda arousal submental EMG genliğinde artış ile birlikte saptanır.

Anormal Solunum Olayları İndeksi (ASOI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopne ve diğer anormal solunum olaylarını ifade eder. Hastanın OUAS tanımına uyan yakınması varsa uykuda saatte beşten fazla sayıda apne ve hipopne varlığı OUAS olarak tanımlanır^{8,35}. Yoksa saatte 15'ten fazla sayıda apne ve hipopne varlığı OUAS olarak tanımlanır.

Desatürasyon İndeksi (Dİ): Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

Tablo 2. OUAS sınıflandırması

ASOI < 5	Normal
ASOI 5–15	Hafif
ASOI 16–29	Orta
ASOI ≥30	Ağır

Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları arasında patofizyolojik mekanizmalar farklı ağırlıkta gerçekleşebilir. Patofizyolojide en önemli bileşenler, üst hava yolu anatomisi, uykuda üst hava yollarındaki dilatatör kasların solunumsal değişikliklere cevabı, uykuda artmış solunum gereksinimine karşı uyanma eğilimi, solunum kontrol sisteminin stabilitesi ve akciğer hacimlerindeki değişikliklerdir. Obstrüktif uyku apne sendromunda temel patofizyolojik olay üst hava yolunun tam veya kısmi tıkanması ile hava akışının sağlanamamasıdır. Bu daralma en sık retropalatal ve retroglasal bölgelerde olmaktadır³⁶.

Üst solunum yollarında oluşan obstrüksiyon, inspirasyon için daha fazla negatif basınç gerektirir. İnspirasyon sırasında üst solunum yollarında meydana gelen negatif basıncın hava yollarında kollaps oluşturmasını faringeal kasların tonusu engellemektedir. Derin uykuya dalma sonrası oluşan kas tonusundaki azalma sonrasında, Venturi prensibine göre dar bir alandan hız kazanarak geçen

hava, daha fazla negatif basınç olmasına ve hava yolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunun aşılması sonrası o segmentte havayolu kollabe olması sonucu apne ile sonuçlanmaktadır.

Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi ile üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenir ve bu denge anatomik, mekanik, nöromusküler, santral mekanizmalar gibi çok sayıda faktör tarafından kontrol edilir³⁶.

Üst hava yolu genişletici kaslarının aktivitesini inhibe eden alkol, sedatif veya hipnotikler, trankilizanlar ve antihistaminikler gibi maddelerin uyku öncesi alınması horlamayı ve uyku apnesini arttırabilir³⁷.

Her ne kadar obstrüksiyon üst solunum yolunda gelişse de aslında oluşan obstrüksiyonun neden değil sonuç olduğu ve temel mekanizmanın santral kaynaklı olduğu her geçen gün daha fazla anlaşılmaktadır³⁸.

Uyanıklık ve uyku dönemlerinde üst hava yolunun açık kalması hava yolunun morfolojik yapıları ile sağlanır. Soluk alma eylemi ile alınan havanın ısıtılmasını, nemlendirilmesini ve filtrasyonunu sağlayan nazal yapılar kemik ve kartilaj ile çevrilidir. Larenks ve ekstratorasik trakea ise açıklığını kartilaj desteği ile sağlar. Farenks ise üst hava yolunun kollabe olabilen kısmını oluşturur³⁹.

Hava yolunun segmentlerinin genişleme ve kollabe olma özellikleri farklılık göstermektedir. Wilson ve arkadaşlarının infant kadavrada yaptıkları çalışmalarda hava yolu kas aktivitesinin olmadığı durumlarda hava yolu kapanmasına en hassas bölümünün orofarenks olduğunu, bunu sırayla hipofarenks, nazofarenks ve larinksin takip ettiğini saptamışlardır³⁹.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının normal kişilerle kıyaslandığında uyanık iken daha fazla genioglossus aktivitesine sahip oldukları saptanmıştır⁴⁰⁻⁴². Bu durumun hastalarda farenks boyutlarını daraltma eğiliminde olan anatomik faktörleri kompanse ettiği düşünülmüştür⁴⁰⁻⁴².

Uyku sırasında üst hava yolundaki kapanma oluşmasında önemli bir faktör de uykunun başlamasıyla oluşan üst hava yolu direnci artışıdır^{43,44}. Artmış olan üst hava yolu direnci, subatmosferik intratorasik basıncın üst havayoluna nakledilmesini arttırır ve kuvvetlerin dengesinin değişmesine sebep olur. Nazal dirençte oluşan küçük bir değişiklik farengeal direnci arttırarak, hava yolu direncini arttırır^{43,45}. Uykunun başlaması ile oluşan farengeal dirençteki artış üst hava yolu kas aktivitesinde azalmaya bağlıdır^{43,46}.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları üst hava yolu obstrüksiyonu genellikle farenkste ve hava yolunun yaklaşık olarak 1 cm'lik kısmında meydana gelir⁴⁷. Üst hava yolundaki kapanmanın uzunluğu apne sırasında değişebilir. Hava yolunda oluşan kapanmanın başlangıç yeri hastalarda sabit olmasına karşın, kişiler arasında kapanmanın yerleşimi değişebilir^{48,49}. Obstrüksiyon nazofarenks, orofarenks ve/veya hipofarenkste olabilir. Hava yolunda çok sayıda basınç ölçümü yapılması sonucu hava yolu kapanmasının distalini belirleyen çalışmalar, yaklaşık %50 vakada yumuşak damakta, %50'sinde ise bu seviyenin altında meydana geldiğini göstermiştir^{48,49}.

N uykusunda kalp hızı ve kan basıncında progresif azalma oluşur. REM döneminde ise kalp hızı ve kan basıncı dalgalanma gösterir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında normal kişilerin aksine uyku sırasında kan basıncında %25 artma meydana gelir. Kan basıncının en yüksek değeri apnenin sonlanmasından hemen sonra, hava akımının başlaması ile görülür. Pulmoner ve sistemik arteriyel kan basıncındaki artma, gece meydana gelen oksijen desaturasyonuna cevap olarak oluşur. Kan basıncındaki artışı ile O₂ desatürasyonunun şiddeti arasındaki korelasyon Shepard tarafından gösterilmiştir⁵⁰.

Gece boyunca tekrarlayan apne ve hipopneler hastaların birçoğunda arousal ve uykudan uyanma ile sonuçlanır⁵¹. Bazı hastalarda havayolunun tekrar açılması için uyanma tek yoldur ve bu olgularda hayat kurtarıcıdır. Ancak arousal sonrası hiperventilasyon gelişmekte ve neticesinde hipokapni meydana gelmektedir. Gelişen hipokapni apnenin tekrarlamasına katkı yapabilmektedir.

Tanı Yöntemleri

Klinik Tanı

Hastanın kendisi ve yakınları ile yapılacak görüşmede alınan horlama, tanıklı apne ve gündüz uykululuk bulguları OUAS sendromu ön tanısı için yeterlidir. Fakat tüm hastalıklar için geçerli olduğu üzere semptomlarda kişiler arası değişkenlik olabilmektedir. Sabahları daha belirgin olan başağrısı, unutkanlık, dikkatsizlik, iş veriminde azalma, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, geceleri ve sabahları ağız kuruluğu, noktüri gibi şikayetleri olan hastalara hekim ancak hastalığı iyi bilmesi ve şüphelenmesi halinde tanı koyabilmektedir. Ayrıca hastadan uyku laboratuvarına yönlendirilmeden ayrıntılı uyku anamnezi alınması gerekmektedir⁵².

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının sık şikayetleri gürültülü horlama, gündüz uykululuk, uykunun sıklıkla bölünmesi, sabahları yorgun uyanma, gece sık idrara kalkma, boyun terlemesi ve başağrısı, libido azalması, gastroözofageal reflü, ağız kuruluğu olarak sayılabilir. Hastalar ve yakınları tanıklı apne açısından sorgulanmalıdır.

Cluyds ve arkadaşları tarafından gündüz uykululuğun bir takım yöntemlerle ölçülmesi önerilmiştir⁵³.

1. Uykululuk halinin davranışsal semptomlarla araştırılması
2. Hastanın uykululuk halinin Stanford Uykululuk Skalası, Epworth Uykululuk skalası gibi standardize formlarla sorgulanması (Tablo3, Tablo4)
3. Çoklu uyku latans testi (MSLT), gündüz uyanıklık testi, pupilometri, ve serebral uyarılmış potansiyeller gibi elektrofizyolojik ölçümler ile uykululuğun ölçülmesi⁵⁴.

Epworth Uykululuk skalası OUAS tanı ve takibinde ve gündüz uykuluğun araştırılmasında sıklıkla kullanılan en çok araştırılmış skaladır ve 1991 yılında geliştirilmiştir⁵⁵.

Tablo 3. Stanford Uykululuk Skalası

Ölçek Puanı	Uykululuğun Derecesi
1	Uyanık, aktif ve tetikte
2	Uyanık, konsantre olabilir ama en üst düzeyde işlevsel değil
3	Gevşemiş, uyanık yanıt var ama tam olarak dikkatli ve tetikte
4	değil
5	Biraz mahmur hissediyor
6	Uyanık kalmada zorluk
7	Uykulu, uzanmayı tercih eder Uyanık kalmaz, uyku başlangıcı yakın

Tablo 4. Epworth Uykululuk Skalası

1.Otururken, okurken 2.Televizyon seyredirken 3.Tiyatro, toplantı salonları gibi genel yerlerde inaktif olarak otururken 4.Araba içinde ara vermeden 1 saatlik sürede yolculuk yaparken 5.Öğleden sonra dinlenirken 6.Bir başkasıyla oturup konuşurken 7.Alkol almadan öğle yemeğinden sonra otururken 8.Araba kullanırken trafikte birkaç dakikalık sürede dururken
“iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?” sorularına hastanın aşağıdaki seçeneklerden biriyle cevap vermesi istenir. 0-asla yok 1-hafif derecede var 2-orta derecede var 3-ileri derecede var Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplanarak hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir.

Polisomnografi

Polisomnografi tüm uyku bozuklukları tanısında olduğu gibi OUAS tanısında da altın standart kabul edilen testtir. Gece boyunca çok sayıda fizyolojik sinyaller monitörize edilerek kayıtlar yapılır. Polisomnografi odasında yatırılan kişilerde uyku evrelemesi ve uyku ile ilişkili patolojik olayların tanısı için elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), elektromyografi (EMG), elektrokardiyogram (EKG) ve solunum fonksiyonları kaydedilir.

Standart polisomnografi incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler:

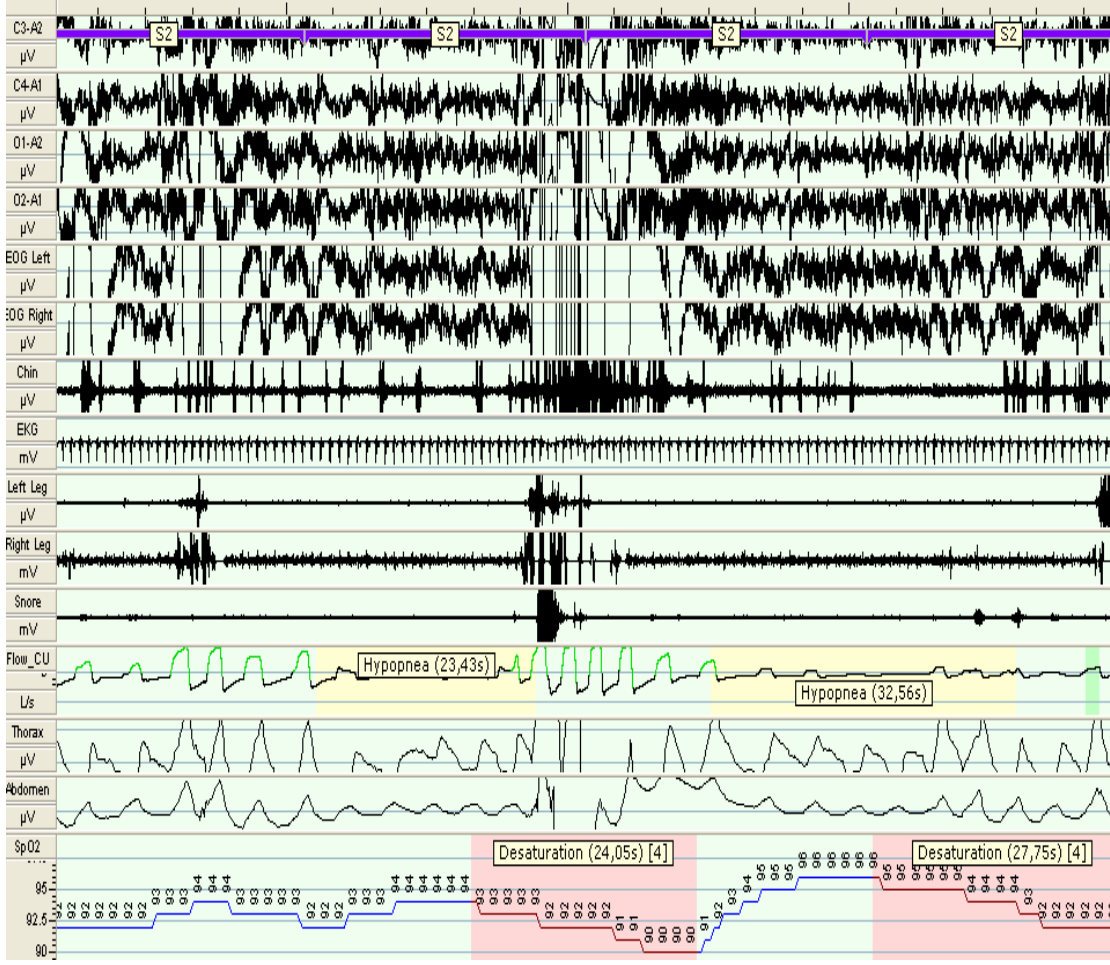
- ✓ Elektroensefalografi(EEG)
- ✓ Elektrookülografi(EOG)
- ✓ Elektromyografi (EMG-submental)
- ✓ Elektromyografi (EMG-bilateral tibialis anterior)
- ✓ Oro-nazal hava akımı

- ✓ Torakoabdominal hareketler
- ✓ Oksijen saturasyonu
- ✓ Elektrokardiografi (EKG)
- ✓ Vücut pozisyonu

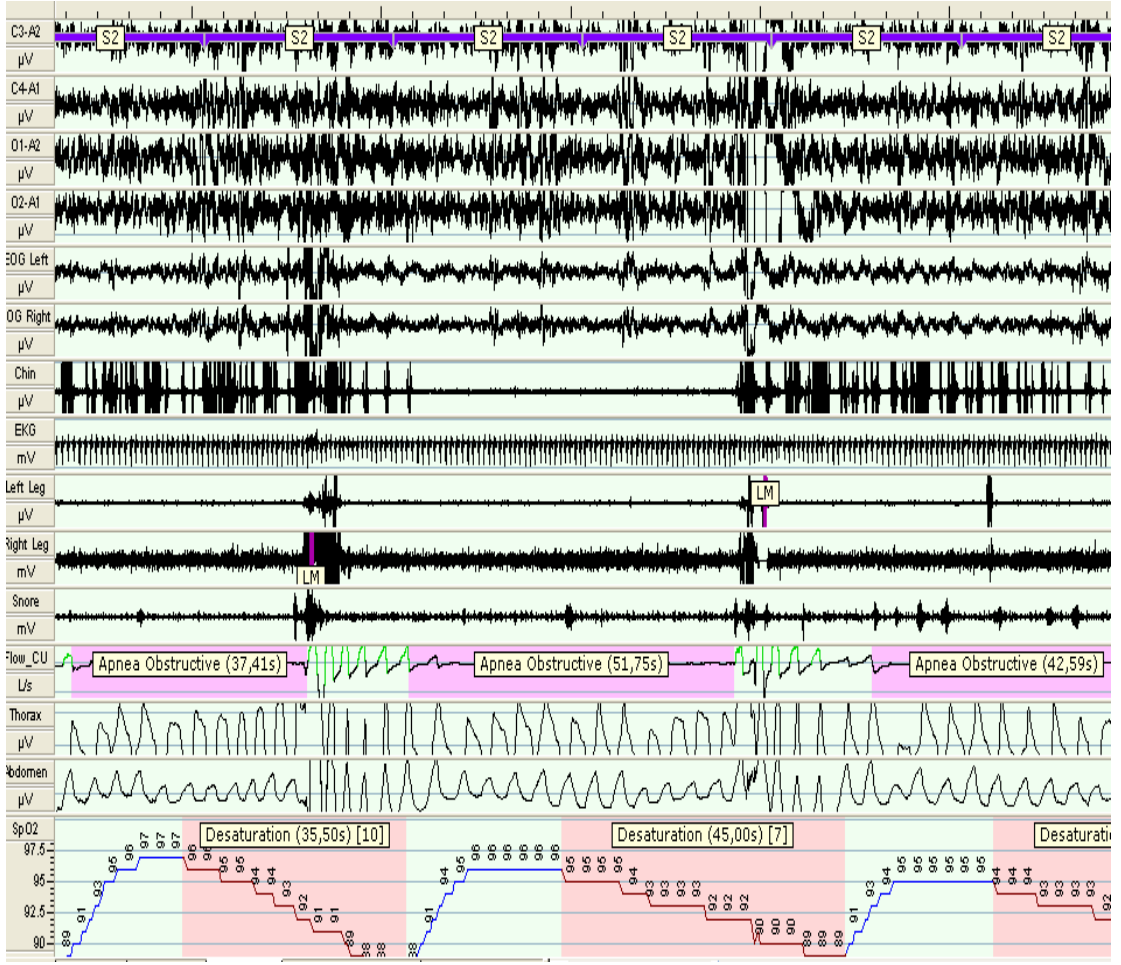
Polisomnografi odası 15 m²'den küçük olmamalı, ses yalıtımlı olmalı, ısı kontrolü ve havalandırma düzeni kişiyi rahatsız etmeyecek konforu sağlayacak düzeyde olmalı, kullanılan yatak aşırı kilolu hastaları da taşıyabilecek kapasite de olmalı, odada lavabo ve tuvalet bulunmalı, kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. İzlenecek kişiler uyku düzenini etkileyen ilaç almakta iseler PSG öncesi ilaçlarını bırakmalı, incelemenin yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir²⁶. Oksijen saturasyonu parmak ucundan kaydedilen laboratuarlarda kadın hastaların tırnak ojelerini kullanmadan gelmesi istenir⁸⁸. Ortalama kayıt süresi 6–8 saat, kayıt hızı 10 mm/sn ve ekran görüntü süresi 30 sn olmalıdır. Polisomnografi değerlendirilmesi bu konuda eğitimli bir uzman tarafından yapılmalıdır.

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özofagus kateteri aracılığıyla intraplevral basınç ölçümü, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı ölçümü, intraarteriyel kateter ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilir.

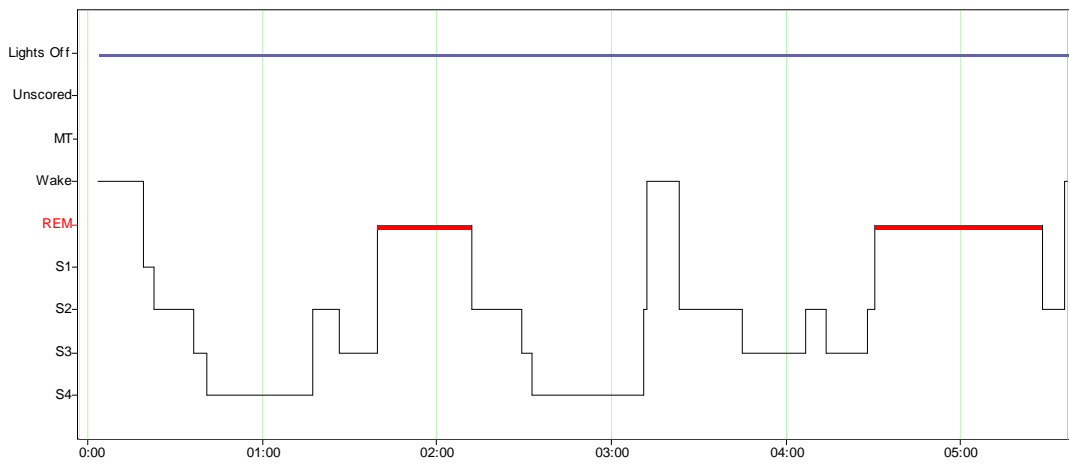
Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının uyku evrelerinin toplam süresindeki değişkenlikler göz önüne alınırsa uykunun N1-N2 evrelerinin arttığı REM ve N3 evrelerinin azaldığı izlenir. Hastaların apne ataklarına bradikardi, taşikardi, aritmiler, hiperventilasyon eşlik edebilir. Apne sıklığı, süresi ve oksijen desaturasyonu REM evresinde artmaktadır. OUAS tanısı için en önemli gösterge anormal solunum olayları indeksidir (ASOI)⁸⁸.



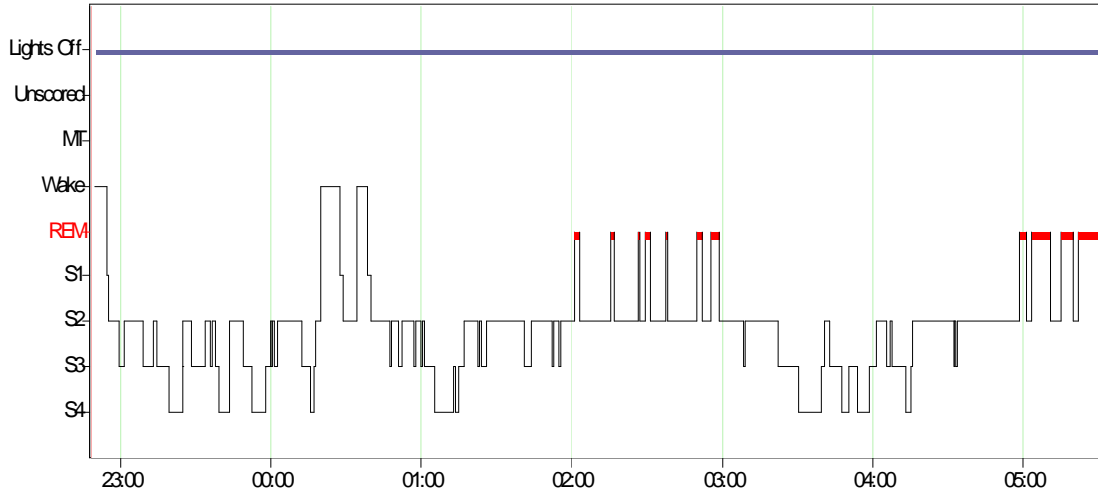
Şekil 5. PSG'de N2 uykusunda hipopne görünümü. Hipopne sonrası kan O2 satürasyonundaki %4'lük düşüş dikkati çekmektedir.



Şekil 6. Obstrüktif apnenin polisomnografik görünümü. Apnelerle birlikte O2 satürasyonlarındaki düşüş dikkati çekmektedir.



Şekil 7. Sağlıklı bir bireye ait hipnogram görüntüsü.



Şekil 8. OUAS tanılı bir hastanın hipnogram görüntüsü.

Risk Faktörleri

Cinsiyet

Obstrüktif uyku apne sendromu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve erkek/kadın oranı 2:1 olarak saptanmıştır. Erkeklerde kadınlara kıyasla farengal ve supraglottik havayolu rezistansı daha fazladır ve daha kolay üst solunum yolu daralması meydana gelir. Ayrıca erkeklik hormonlarının tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonlarının koruyucu etkisi de rezistans artışının nedenleri arasında olabilir. Menopoz sonrası kadınlarda görülme sıklığında artma olması hormonal etki tezini kuvvetlendirmektedir⁵⁶.

Yaş

Obstrüktif uyku apne sendromu her yaşta görülebilmekle beraber yaş ile artış göstermektedir. İki bin kırk sekiz hasta ile İspanya'da yapılan bir çalışmada OUAS prevalansının yaş ile birlikte arttığı ve 65 yaş sonrası belirgin olduğu saptanmıştır⁵⁷. Farengal rezistansın yaşla artması ve yaş artışı ile üst solunum yolu kas tonusunun azalması horlama prevalansını artırmaktadır. Altmış yaş ve üstü erkeklerde bu oran %60'lara kadar yükselmektedir. Yaşlılarda OUAS semptomlarının daha az bildirilmesi dolayısı ile tanının konulması güçleşmektedir.

Obezite

Obstrüktif uyku apne sendromu ile obezite ve metabolik sendrom arasındaki güçlü ilişki çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma ile gösterilmiştir⁵⁸⁻⁶⁰. Vücut kütle indeksi 24–30 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu,

30 kg/m² üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edilmektedir⁶¹. Obezitenin üst hava yolunu daraltmak yoluyla kollapsa yol açması ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez hastalar daha büyük bir dile, daha dar bir üst havayolu açıklığına sahiptir⁶². Yapılan çalışmalarda VKİ değerinde azalmanın ASOI'nde azalma ile sonuçlandığı beraberinde diyabet, bozulmuş glukoz tolerans testi ve trigliserit değerlerinde olumlu yönde değişim yaptığı gösterilmiştir^{4,63}.

İlaçlar

Alkol ve sedatif kullanımı üst solunum yolu kas tonusunu azaltarak ve arousal yanıtını deprese ederek hem apne sıklığını hem de apne süresini uzatır. Anestezikler de retiküler aktive edici sistem üzerine depresan etki yaparlar üst solunum yolu aktivitesini azaltırlar^{37,64}.

Genetik ve Aile Öyküsü

Obstrüktif uyku apne sendromu gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{65,66}. Genetik katkı obez kişiler için geçerli olduğu gibi normal kilolu bireyler için de geçerlidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS ile daha ilişkili olduğu saptanmıştır⁶⁷.

OUAS Sonuçları

Uyku vücut ve beyin dokularının onarılması, enerji korunması, bellek fonksiyonlarının düzenlenmesi ve yeni bir güne hazırlanma dönemidir. Uyku sırasında solunum ve dolaşım sistemi de dahil olmak üzere tüm sistemlerde değişiklikler oluşur. Uykuda ventilasyon azalır ve kan gazlarında değişiklikler oluşur. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında düzensiz ventilasyon ve tekrarlayan apne/hipopne epizotları morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.

OUAS ve Sistemik Hipertansiyon

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında artmış hipertansiyon riskini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur. Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda OUAS hipertansiyon için tanımlanabilir risk faktörleri arasında gösterilmiştir⁶⁸. Ayrıca hipertansif hastalarda OUAS insidansının yüksek olduğu da saptanmıştır⁶⁹. Yapılan çalışmalarda OUAS hastalarında hipertansiyon prevalansı %40–60 bulunurken hipertansif bireylerin ise %15-20'sinin OUAS hastası olduğu tahmin edilmektedir^{70,71}.

Coccagna ve arkadaşları tarafından 1972 yılında OUAS hastalarında akut kan basıncı değişimleri gösterilmiştir⁷². Hipertansiyon gelişiminin OUAS şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğu ve obezite ve yaştan bağımsız olarak önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁷³.

Wisconsin Uyku Cohort Çalışması'nda 709 olgu 4–8 yıl süre ile izlenmiş ve OUAS ile sistemik hipertansiyon arasında diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁷⁴. Altı bin yüz otuz iki hasta ile yapılan ve bugüne kadar yapılmış en geniş kesitsel toplum bazlı çalışma olan Sleep Heart Health çalışmasında orta yaş ve üzerinde uykuda solunum bozuklukları ve sistemik hipertansiyon arasında ilişki saptanmıştır^{75,76}. Sistemik hipertansiyon hastalarında kan basıncı akşama doğru artmaya başlamaktayken OUAS hastalarında sabah kan basıncı daha yüksektir ve gün içinde azalma gösterir. Uyku apne sendromu hastalarının CPAP ile tedavi edilmesi ile birlikte kan basıncı değerlerinde azalma olması OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir⁷⁷.

OUAS'nun Kardiyovasküler Sonuçları

Sağlıklı insanlarda kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output uykunun N evresinde düşer ve düşüş REM evresinde artar. Pulmoner arter basıncının uykudaki değişimleri hakkında yeterli çalışma olmamakla beraber değişmediği düşünülmektedir. Uyku sırasındaki hemodinamik değişikliklerin otonom sinir sistemi değişiklikleri sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. N uykusunda azalan sempatik aktivite REM'de barorefleks aktivitenin artması ile yükselmektedir⁷⁸.

Apnenin erken dönemlerinde kan basıncı düşer ve artan parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak kalp hızı azalır^{72,79}. Apnenin ikinci yarısında oksijen satürasyonunda azalma olur, kalp hızı ve kan basıncı yükselir. Apnenin üçüncü döneminde ise apne sonlanır ve arousal meydana gelir ve kalp hızı ile kan basıncındaki artış en üst düzeye çıkar^{80,81}.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonunu takip eden her epizot oksijen satürasyonunda düşme ile karakterize olmakta ve nefes alma sonrası normale dönmektedir^{14,15}. Oksijen almadaki bu değişiklikler iskemik reperfüzyon hasarlanması ile benzer özelliğindedir ve bu durum dokuda hipoksi ve iskemiye yol açmaktadır. Tekrarlayan hipoksi epizotları sonrası artış gösteren reaktif oksijen metabolitleri nükleik asitlerle,

lipitlerle, proteinlerle, ilişkiye girebilmekte ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır¹¹.

Apoor ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada OUAS hastalarının kardiyak nedenlerle uykuda ani ölüm riskinde artmış riske sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca ani ölüm riski ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmıştır⁸².

Kardiyak Aritmiler

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının yaklaşık %50'sinde nokturnal aritmiler görülmektedir. Hastalarda apnenin başlangıcında orta dereceli bradiaritmi ve (30-50 atım/dk) ve apnenin sonlanması ile taşiaritmi (90-120 atım/dk) şeklinde görülür⁷⁸. Sinoatriyal veya atrioventriküler bloklar sık görülürken supraventriküler ve ventriküler aritmiler daha az sıklıkla görülür. Guillemineault ve arkadaşlarının 400 OUAS hastasında yaptıkları bir çalışmada bradiaritmi oranını %18 olarak bulmuştur⁸³. Becker ve arkadaşları da 239 OUAS hastasının %20 kadarında kalp bloğu tespit etmişlerdir⁸⁴.

İnme

Horlama ve inme arasındaki ilişki 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir ve daha sonra yapılan çok sayıda çalışma bu bilgiyi desteklenmiştir. Yaggi ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak inme ve ani ölüm riskinde artış olduğu saptanmıştır⁸⁵.

Ani Ölüm

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında ani ölüm riski artmıştır ve kardiyak hız değişimleri, malign aritmiler, iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü ile ilgili olduğu düşünülmektedir⁷⁸.

Trafik Kazaları

Uyku Apne sendromu hastalarında motorlu araç kazası riski artmıştır. Hastalardaki artmış kaza riski hastalık şiddeti ile doğru orantılıdır. Hastaların tedavi edilmesi ile risk azaltılabilmektedir^{86,87}.

OUAS'da Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde pek çok tedavi seçeneği üzerinde çalışılmıştır. Hastanın alkol ve sedatiflerden uzaklaşması ve obez hastaların kilo vermesi ASOI'nde azalma ve uyku kalitesinde artış işe sonuçlanabilir. Eğer PSG sırasında sırtüstü yatarken belirgin apnelere olan hasta

tespit edilirse hastaya pozisyonel tedavi önerilmesi ve yan pozisyonunda uyumaları konusunda bilgi verilebilir. Hastaya yatış pozisyonu hakkında verilecek bilgi ve eğitim tek başına uykuda solunum bozukluklarında düzelme yapabilir⁸⁹. Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi için herhangi bir farmakolojik ajanın yararlı olduğu bugüne kadar gösterilememiştir.

Obez OUAS hastalarında zayıflama ile ASOİ'nde azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülebilir⁹⁰. Aşırı kilo OUAS oluşmasında üst solunum yollarının kollapsını kolaylaştırıp, akciğer volümlerini etkileyip hipoksemiye provoke ederek önemli oynar ve OUAS gelişmesinde çok önemli bir risk faktörüdür. Hastanın en az %10 oranında zayıflaması birçok semptomun düzelmesine neden olabilir.

Alkol kullanımı apnesi olmayan ve sadece basit horlaması olan kişilerde bile farens dilatör kasları üzerindeki nörojenik stimülasyonu inhibe ederek apne oluşturabilir. Bu nedenle OUAS olgularına alkol kullanmamaları veya kullanacaklarsa da yatmadan 4–5 saat önce alkol almayı bırakmaları önerilir.

Sedatif ve hipnotik ilaçlar üst solunum yolu açıklığını sağlayan kas aktivitesi üzerinde olumsuz etki yaparak OUAS semptomlarında artma yapabilirler. Bu nedenden dolayı OUAS hastalarının bu tip ilaçlardan kaçınmaları önerilir.

Sigara üst solunum yolları inflamasyonu ile solunum rezistansının artmasına neden olmaktadır ve hastalara sigara içmemeleri konusunda uyarıda bulunmak gerekmektedir.

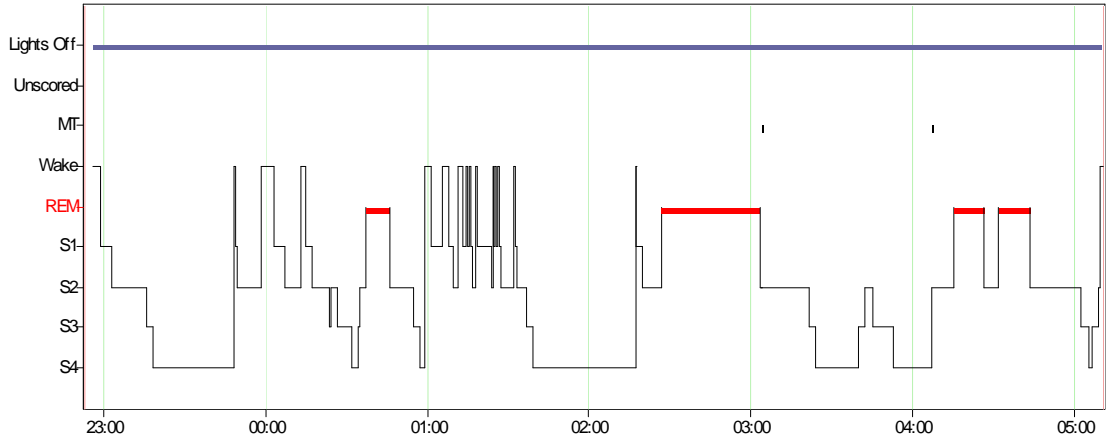
Sadece sırtüstü yatar pozisyonunda apne ve/veya hipopneleri olan hastaların sırtüstü yatmalarını engellemek için en sık önerilen yöntem, hastanın gece giydiği pijamasının sırt kısmına tenis topu gibi bir cisim yerleştirilmesi veya hastanın gece yan yatmayı sağlayacak sırt çantaları kullanmaktır. Bu şekilde sırt üstü yatması engellenen hastaların ASOİ indekslerinde azalma etkili olsa da, uyku kalitelerinde bozulma ve sık uyanma şikayetleri azalmakla birlikte devam edebilir.

Üst solunum yolu açıklığını sağlamanın apneyi azaltabileceği öngörülerek geliştirilen ağız içi aygıtlar gece yatarken dişlere takılarak dil ve çenenin pozisyonunu değiştirerek etki eder. Hasta uyumu genellikle iyidir. Hafif dereceli OUAS hastalarında ve CPAP tedavisi kullanamayan hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir^{90,91}.

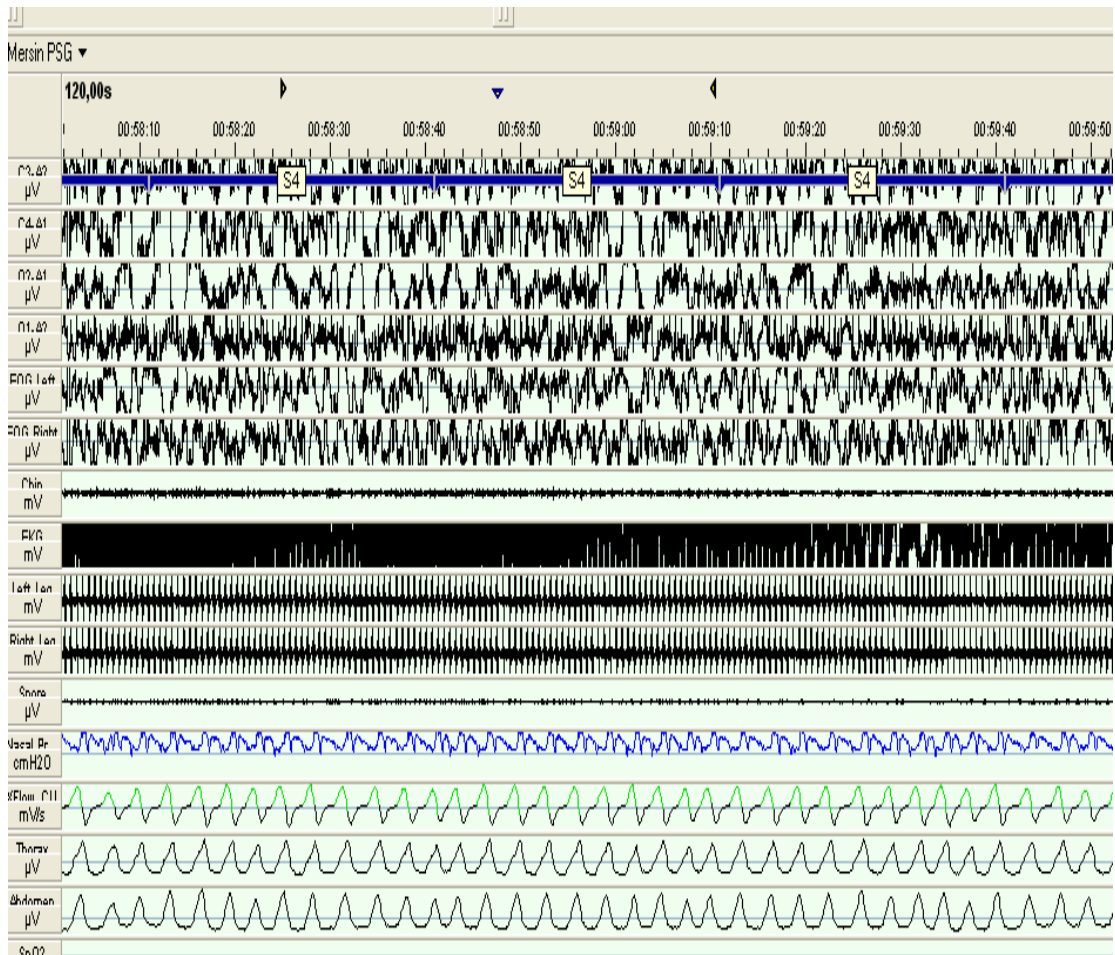
OUAS hastalarında kanıtlanmış en etkin tedavi yöntemi pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulamasıdır. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) maske yardımı ile gece boyunca hastalarda havayolunun açık kalmasını sağlar. ASOI>5 olan tüm hastalara CPAP tedavisi önerilmektedir⁹².

Aksial MR görüntüleme yöntemi CPAP tedavisi ile retropalatal bölgenin anteroposterior çapı aynı kalırken lateral çapının arttığını açıkça göstermiştir. Etkin olan basınç düzeyi uyku laboratuvarında hastanın yatırılması ile düzenlenir. Uygulanan tedavi ile hastanın horlama, hipopne, apne ve oksijen desatürasyonları gibi anormal solunum olayları hastaların çoğunda tamamen düzelmektedir. Ayrıca CPAP kullanımı ile hastaların gündüz uykululuğu, bilişsel kayıplar gibi yakınmalarında da belirgin iyileşme bildirmektedir⁹³. Etkin basınç altında ve düzenli CPAP tedavisi ile trafik kazası riski ve kardiyovasküler hastalık riski azalmaktadır^{94,95}. Hasta uyumu, tedavi etkinliğini etkileyen en önemli parametredir ve hastanın gecede en az 4 saat CPAP tedavisini kullanması gerekmektedir⁹⁶. Hasta uyumunu engelleyen en sık faktörler ağız kuruluğu, nazal irritasyon, maske kaçağı olarak bildirilmiştir. CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda daha düşük basınçlarda havayolu açıklığını sağlamaya olanak veren ve daha iyi tolere edilen bilevel PAP (BPAP) kullanılabilir. BPAP genellikle daha iyi tolere edilebilmesine rağmen daha pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır⁹⁶.

CPAP/BPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar için cerrahi tedavi son seçenek olarak düşünülebilir. Uvulopalatofaringoplasti en sık kullanılan cerrahi prosedürdür. Cerrahi tedavi horlama üzerinde etkili olabilmesine rağmen apne ve hipopneleri azaltmak konusunda uzun dönemde etkili olamamaktadır^{97,98}.



Şekil 9. CPAP titrasyonu yapılan bir hastanın hipnogramı. Hastanın saat 01.30 sonrası etkili basınç değeri elde edilmesi sonrası uyku kalitesindeki düzelme dikkat çekmektedir.



Şekil 10. CPAP titrasyonu yapılan bir hastanın polisomnografik kaydı. Hastada apne ve hipopnelerin kaybolmuş olduğu görülmektedir

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Mayıs 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, poliklinikte görevli nöroloji uzmanlık öğrencisi ya da öğretim üyesi tarafından yapılan muayenesi sonucunda obstrüktif uyku apne sendromu ön tanısı olarak kesin tanı için polisomnografi yapılması önerilen ve polisomnografi sonucuna göre orta ya da ağır düzeyde OUAS saptanan hastalar alındı. Uyku apne sendromu tanısı Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından sertifikalandırılmış olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece süreyle yapılan polisomnografi incelemesi sonucunda konuldu.

Polisomnografi

Bu inceleme sırasında elektroensefalografik kayıtlar için altın kaf yüzey elektrodları (C3-A2 ve C4-A1, O1-A2 ve O2-A1) kullanıldı. Bitemporal elektrookülografik, submental, elektromiyografik (bilateral tibialis anterior kası üzerinden) ve elektrokardiyografik (prekordiyal bölgeye iki adet) incelemeler için elektrot yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere basınç transduserine toraks ve abdominal pnömobantlar yerleştirildi. Pulse oksimetre hastanın parmağına bağlandı ve EMLA S7000 cihazı (Flaga hf. Medical Devices, Iceland) ile sertifikalı tekniker tarafından tüm gece en az altı saat süreli kaydedildi; bu süre altında kalan çalışmalar değerlendirmeye alınmadı. Yapılan PSG incelemesi ile hastaların uykuları Somnologica 3.3.2 (Flaga Inc) programı ile 30 saniyelik epoklar halinde skorlandı. Uyku kayıtları 30 sn'lik epoklar halinde incelenerek Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin kriterlerine göre N1, N2, N3, R uykusu olarak evrelendi. Anormal solunum olayları çalışmacı hekim tarafından kontrol edilerek işaretlendi. Polisomnografi incelemesi ile ASOİ 15–29 arasında olan hastalar orta ve 30 ve daha fazla olan hastalar ağır düzeyde OUAS tanısı aldı. Noninvaziv mekanik ventilasyon (CPAP/BPAP) titrasyonu yapılmadan önce hastaların tümü bir KBB uzmanı tarafından muayene edilerek CPAP/BPAP kullanımına engel teşkil edebilecek anatomik patolojiler araştırıldı ve cihaz kullanımı için engeli bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamasında sakınca görülmeyen hastalar CPAP/BPAP titrasyonu amacı ile bir gece daha polisomnografik tetkikleri yapılarak uygun cihaz tipi ve basınç değerleri belirlendi.

Hem ilk geceki polisomnografik tetkik hem de CPAP/BPAP titrasyonu amacıyla yapılan ikinci incelemenin skorlamaları uyku konusunda Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından sertifikalandırılmış iki öğretim üyesi tarafından gözden geçirilerek gerekli düzeltmeler yapıldı ve kayıtlar yine aynı öğretim üyeleri tarafından raporlandı.

Yapılan titrasyon sonrası CPAP/BPAP cihazı kullanmayı kabul eden ve cihaz kullanmaya engel oluşturabilecek anatomik engeli veya psikiyatrik yakınması olmayan hastalar çalışmamıza alındı. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu biriminden onay alındı (Karar Sayısı: 2009/1420). Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu okutulurak onayları alındı. Çalışmaya alınan hastalar yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeği ile değerlendirildi. Demografik bilgilerinden yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi kaydedildi. Sigara ve alkol kullanımı, kullanıyor ise kullanım miktarı ve süresi, komorbit hastalık ve ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Hastalardan CPAP/BPAP kullanımına başlamadan önce ve tedavi başlangıcından itibaren 90–105 gün sonra önkoldaki periferik venöz damarların birinden 5 cc kan örneği alındı ve vitamin A, vitamin E, MDA, Nitrit/Nitrat, total oksidan aktivite, total antioksidan aktivite düzeylerine bakıldı, OSI değeri hesaplandı.

Malondialdehid (MDA): Serum örneklerindeki MDA düzeyleri Yağı ve arkadaşları tarafından⁹⁹ geliştirilen yöntemle göre lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin tiyobarbitirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibi ile değerlendirildi.

Nitrit/nitrat düzeyleri: Nitratın nitrite nitrat redüktaz varlığında nikotinamid adenine dinükleotid fosfatce (NADPH) redüklenmesine dayanmakta olan fotometrik endpoint yöntemi ile belirlendi. Oluşan nitrit sulfanilamide ve n-(naftil)-etilendiamin dihidroklorid ile reaksiyona girerek verdiği kırmızı-viole diazo boyası görünür alandaki absorbansından faydalanılarak (550 nm) ölçüldü.

Vitamin A, E: Sabah aç karnına alınan kan santrifüj edildikten sonra High-performance liquid chromatography (HPLC) analiz kiti (Chromosystems, GmbH Germany) kullanılarak HPLC (Agilent HP 1100) cihazında düzeyleri ölçüldü.

Total oksidan aktivite: Hastadan alınan kan santrifüj edildikten sonra kullanıma hazır kit ile düzeyi ölçüldü.

Total antioksidan aktivite: Hastadan alınan kan santrifüj edildikten sonra kullanıma hazır kit ile düzeyi ölçüldü.

OSİ (Oksidatif stres indeksi):

(TOS, $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ equivalent/L)100/(TAS, $\mu\text{mol Trolox}$ equivalent/L) formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Hastalarımızdan alınan kan örneklerinin sonuçları fakültemiz tıbbi istatistik uzmanı tarafından değerlendirildi. Öncelikle, bireylerin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümlerinin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Analizler SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ön tanısı ile polisomnografi incelemesi yapıldıktan sonra orta veya ağır uyku apne sendromu tanısı alan ($ASO\dot{I}\geq 15$) 66 hasta incelendi. Kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından yapılan muayenede ileri düzeyde septum deviasyonu saptanarak cerrahi tedavi önerilen üç hastayla, psikoz tedavisi görmekte olduğu öğrenilen ve gece cihaz kullanımı ile ilgili korkuları olan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. CPAP/BPAP kullanımını engelleyecek anatomik patolojisi olmayan, tedaviye uyum ile ilgili sorunları bulunmayan 62 hasta çalışmaya alındı.

Mekanik ventilasyon cihazı kullanması önerilen 62 hastanın yedisinin CPAP cihazını ekonomik nedenlerden dolayı almadıkları öğrenildi. Dört hasta cihaz kullanırken boğaz kuruluğu yaşaması gerekçesi ile ve bir hasta da eşinin cihazdan rahatsız olması nedeni ile tedaviyi bırakmak istemelerinden dolayı çalışmamızdan çıkarıldı.

Demografi ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması

Çalışmaya alınan 50 hastanın 42'si (%84) erkek ve 8'i (%16) kadındı. Hastalar 22–75 yaş arasında olup, yaş ortalamaları $50,5 \pm 11,9$ idi. Anormal solunum olayları indeksi ≥ 15 olan ve semptomatik yakınmaları olan (gündüz uykululuk ve tanıklı apne) 12 hasta (%24) orta düzeyde ($ASO\dot{I} 15-29$) ve 38 hasta da (%76) ağır düzeyde ($ASO\dot{I}\geq 30$) OUAS tanısı aldı. Hastaların tamamı ikinci kez uyku izlem biriminde bir gece yatırılarak CPAP/BPAP titrasyonu yapıldı. Hastalarımızdan 44'ü CPAP cihazını 6–12 mmHg basınç aralığında kullandı. Altı hastamız ise BPAP cihazını 6–14 basınç aralığında kullandı.

Orta düzeyde OUAS tanısı alan hastalarımızın VKİ değeri ortalaması $27,5\pm 2,50$ ve ağır düzeyde OUAS tanı alan hastalarımızın VKİ değeri ortalaması $35,7\pm 3,95$ idi. Vücut kütle indeksi ağır OUAS grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Orta düzeyde OUAS ile ağır düzeyde OUAS hastalarının ortalama ve standart sapmalarını gösteren tanıtıcı istatistik tablosu.

Grup İstatistikleri					
	OUAS	n	Ortalama	Std. Sapma	p değeri
VKİ	Ağır	38	35,70	3,95	0.001
	Orta	12	27,54	2,50	

Koinsidan Hastalıklar

Çalışmamıza katılan hastaların 24'ünde (%46,7) hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyonun ülkemizde görülme sıklığı Altun ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada %31,8 olarak bildirilmiştir¹⁰⁰. Hastalarımızda saptadığımız oran hipertansiyonun ülkemizde görülme sıklığından daha yüksek bulundu (p=0,007).

Hastalarımızın 9'unda DM saptandı (%17,7). Satman ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada ülkemizde DM görülme sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur¹⁰¹. Bizim hastalarımızda bulduğumuz oran Satman ve arkadaşlarının toplumda bulduğu orandan daha yüksekti (p=0,004).

Hastalarımızdan üçünün tıkaçıcı tipte ve birinin de kanama şeklinde serebrovasküler hastalık geçirme öyküsü olduğu öğrenildi.

Oksidatif Stres

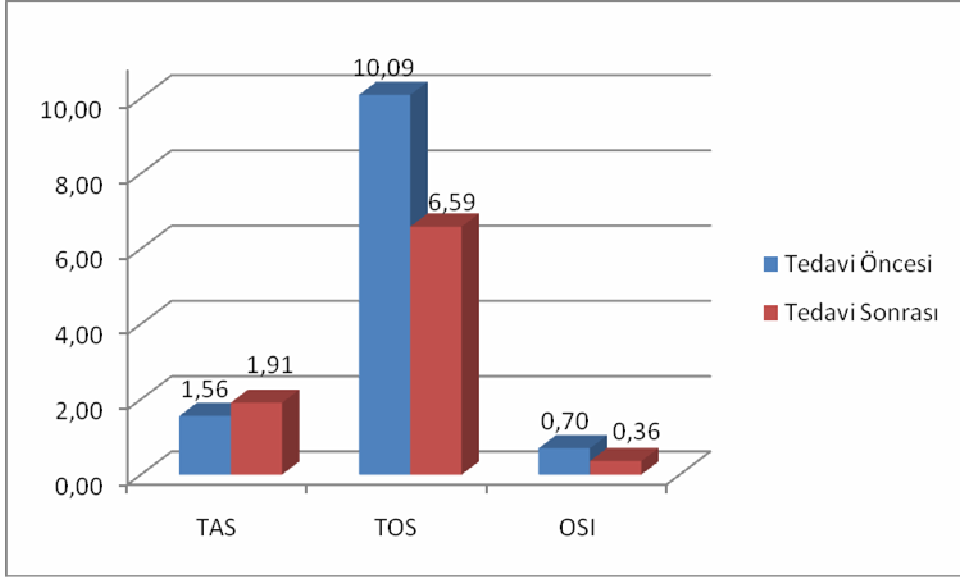
Çalışmamızı tamamlayan 50 hastanın tedavi öncesi ve 3. ayında alınan kan örneklerinden elde edilen Total oksidan Status (TAS), Total antioksidan Status (TOS), Oksidatif stres indeksi (OSİ), Nitrit/nitrat, MDA, VitA ve Vit E değerleri karşılaştırıldı.

Tablo 6. Bireylere ait, CPAP tedavisinden önce ve tedavinin 3. ayında ölçülen biyokimyasal değerlerin ortalama ve standart sapmalarını gösteren tanıtıcı istatistik tablosu.

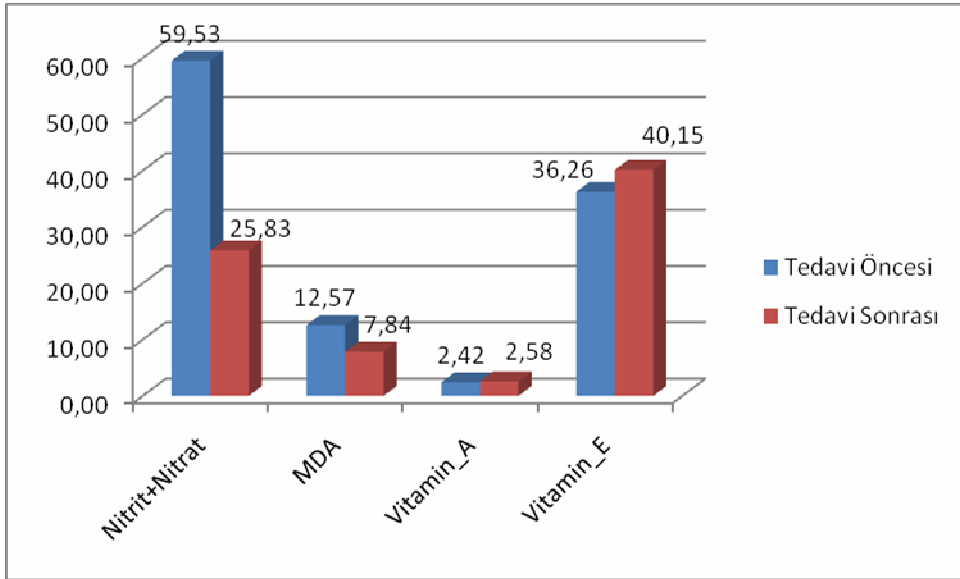
		Ortalama	n	Std. Sapma	p değerleri
1.	TAS tedavi öncesi	1,56	50	0,468	0,001
	TAS 3. ay	1,91	50	0,446	
2.	TOS tedavi öncesi	10,09	50	4,203	0,001
	TAS 3. ay	6,59	50	1,845	
3.	OSİ tedavi öncesi	0,70	50	0,398	0,001
	OSİ 3. ay	0,36	50	0,149	
4.	Nitrit/nitrat tedavi öncesi	59,53	50	29,279	0,001
	Nitrit/Nitrat 3. ay	25,83	50	17,138	
5.	MDA tedavi öncesi	12,57	50	5,322	0,001
	MDA 3. ay	7,84	50	2,968	
6.	Vit A tedavi öncesi	2,42	50	0,935	0,001
	Vit A 3. ay	2,58	50	1,109	
7.	Vit E tedavi öncesi	36,2	50	12,77	0,001
	Vit E 3. ay	40,15	50	14,245	

Yapılan istatistik çalışmasında, öncelikle, bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki biyokimyasal ölçümlerinin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve ölçümlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi.

Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla uygulanan Wilcoxon Signed Ranks Test sonuçlarına göre, bireylerin vitamin değerleri hariç diğer tüm ölçümlerindeki değişimler anlamlı bulundu ($p=0,001$). Bu sonuçlara göre uygulanan tedavinin, bireylerin vitamin değerleri hariç diğer değerlerindeki değişime etkisinin olduğu söylenebilir.



Grafik 1. TAS, TOS, OSİ değerlerindeki değişimi gösteren sütun grafiği. TAS değerinde artış izlenirken TOS ve OSİ değerlerinde azalma izlenmektedir.



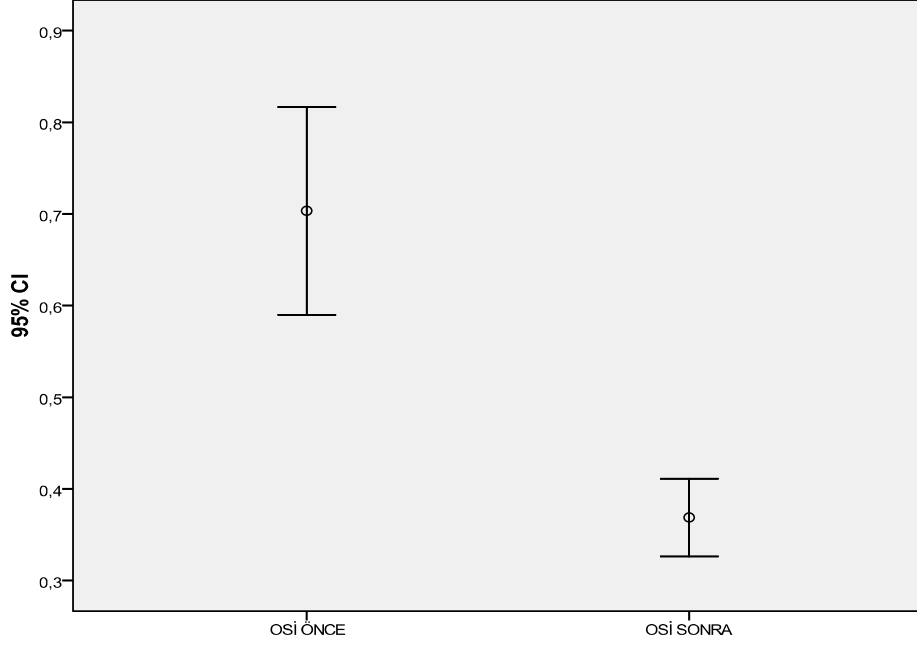
Grafik 2. Nitrit/nitrat, MDA, Vit A ve Vit E değerlerindeki değişimi gösteren sütun grafiği. Nitrit/nitrat, MDA değerlerinde azalma izlenirken, VitA ve Vit E değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



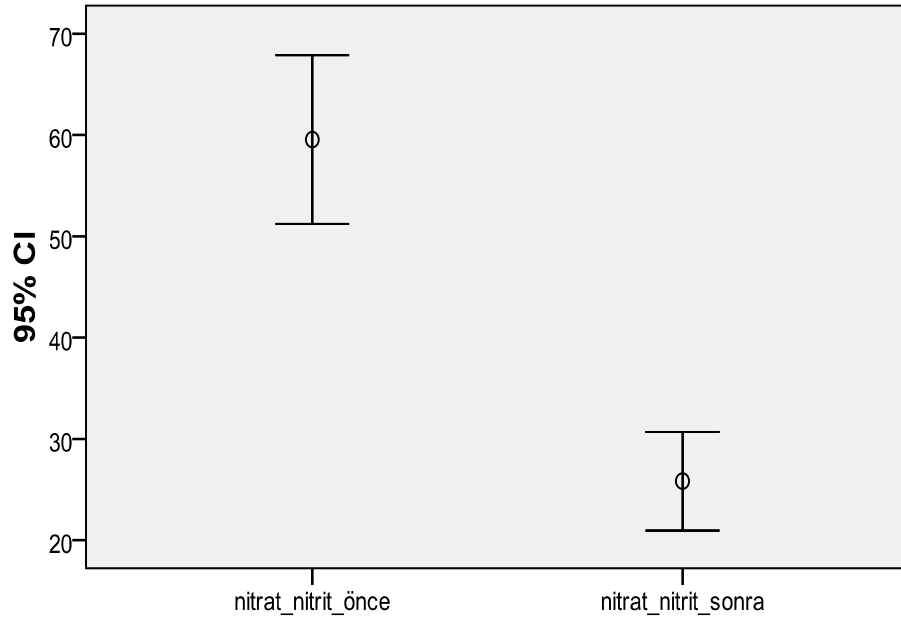
Grafik 3. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki TAS değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği



Grafik 4. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki TOS değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği



Grafik 5. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki OSİ değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği

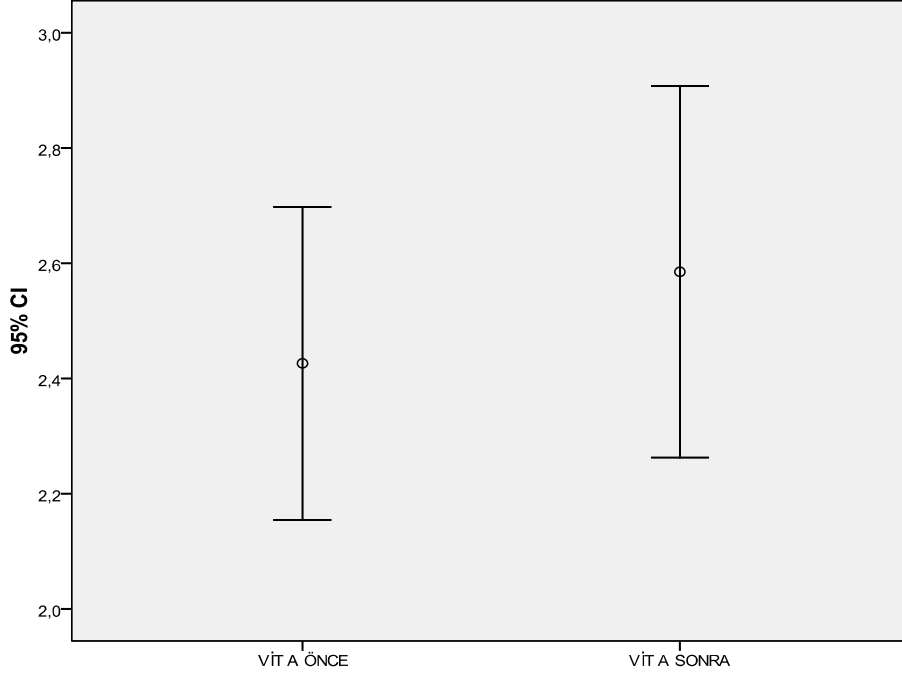


Grafik 6. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki nitrit/nitrat değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği



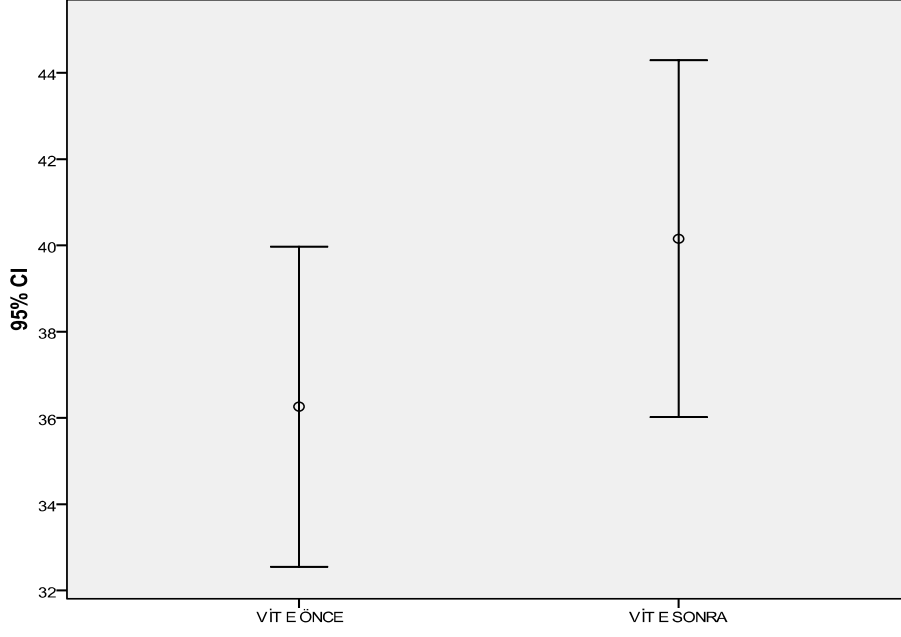
Grafik 7. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MDA değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği

Oluşturulan Error Bar grafiklerinde TAS, TOS, OSİ, nitrit/nitrat, MDA değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait ortalamalar, birbirlerinin güven aralık sınırları içerisinde girmemiş olduğundan, aralarında gözlemlenen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,001$).



Grafik 8. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki Vit A değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği

Oluşturulan Error Bar grafiğine göre, tedavi öncesi ve 3. ayındaki Vit A değerlerine ait ortalamalar, birbirlerinin güven aralık sınırları içerisine girmiş olduğundan, aralarında gözlemlenen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0,187$).



Grafik 9. Bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Vit E değerleri arasındaki farklılığı gösteren Error Bar grafiği

Oluşturulan Error Bar grafiğine göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası Vit E değerlerine ait ortalamalar, birbirlerinin güven aralık sınırları içerisine girmiş olduğundan, aralarında gözlemlenen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0,151$).

TARTIŞMA

Uyku sırasında tekrarlayıcı apne ve hipopneler, sık uyanmalar, nokturi ve horlama ile seyreden, gündüz uykululuk, konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik gibi gündüz belirtileri olan OUAS hakkında bilgilerimiz her geçen gün biraz daha artmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromu pulmoner HT, sistemik HT, iskemik kalp hastalıkları ve inme ve ani ölüm riskini artırması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur¹⁰⁻¹³.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda uyku apnesi ile pulmoner HT, sistemik HT, iskemik kalp hastalıkları ve inme arasında ilişkiler bildirilmiştir^{10,11}. Uyku apne sendromunda apne sonucunda gelişen nokturnal hipoksemi ve sempatik sistem aktivasyonu ateroskleroz gelişimine yol açmaktadır^{102,103}. Uyku apne sendromu hastalarında endotel bağımlı vasküler relaksasyonun hipertansiyondan bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir ki, bu da obstrüktif uyku apneyle kardiyovasküler disfonksiyon arasındaki patojenik bağlantıyı açıklayabilir. Üst solunum yolu obstrüksiyonunun hipoksemi, kalp hızı, kan basıncı, serebral kan akımındaki düzensizlik ve intratorasik basınçtaki değişiklikler gibi etkilerinin hepsi kardiyovasküler disfonksiyonun nedenlerindedir¹⁰⁴. Ayrıca tekrarlayıcı üst hava yolu obstrüksiyonlarını takip eden her epizot oksijen saturasyonunda düşme ile karakterizedir ve bu reaktif oksijen metabolitlerinin reoksijenasyon sırasında üretiminde artışa yol açmaktadır. Reaktif oksijen metabolitlerinin nükleik asitlerle, lipitlerle ve proteinlerle ilişkiye girebildikleri gösterilmiştir. Uyku apne sendromu bu yolla pulmoner HT, sistemik HT, iskemik kalp hastalıkları ve inme gelişimine neden olmaktadır^{10,11}. Tedavi edilmeyen OUAS hastalarında hipoksi reoksijenasyon periyotları gece boyunca tekrar etmekte ve bu periyotların dekatlarca sürmesi sonucu kümülatif bir oksidatif stres ortaya çıkmaktadır¹⁰⁵. Noninvaziv mekanik ventilasyonu uygun şekilde kullanan hastaların yaşam kalitesi ve metabolik sendrom parametrelerindeki olumlu değişiklikler göz önüne alındığında bu hastalarda oksidatif stres yükünün de azalması beklenir¹⁰⁶.

Hastalarımız 22–75 yaşları arasında olup, yaş ortalamaları 50,5 ($\pm 11,6$)'tu. Bu bulgu yaşla birlikte OUAS gelişme riskinin de arttığını destekleyecek özelliktedir. Bununla birlikte OUAS'nun çok genç yaşlarda da görülebileceği unutulmamalıdır^{107,108}.

Çalışmamıza aldığımız hastaların büyük çoğunluğu erkekti. Literatürde hastalığın erkeklerde yaklaşık 2:1 oranında daha sık görüldüğü bildirilmekte olduğu halde bizim hastalarımızda oran yaklaşık olarak 5:1 olarak bulundu¹⁰⁹. Bu durum ülkemizde kadınların şiddetli horlama ve gündüz uykululuk yakınmalarını dile getirmekte erkeklere göre daha çekingen olmalarına bağlı olabilir. Kadın hastalarımızın tümünün postmenapozal dönemde olması dikkat çekiciydi. Saaresranta ve arkadaşları 2003 yılında yayınlanan makalelerinde postmenapozal dönemde oluşan hormonal değişikliklerin OUAS sıklığını artırdığını göstermişlerdir⁵⁶. Bu bağlamda verilerimiz bu çalışmanın sonuçlarını destekler özelliindedir.

Çalışmamıza alınan hastalardan ikisi normal kilolu, 10 hastamız fazla kilolu ve 38 hastamız da obezdi. Newman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obezite OUAS gelişimi için en önemli risk faktörü olarak belirtilmiş ve kilo değişimi ile ASOİ değerinin uzun dönemde değişebileceği bildirilmiştir⁽¹¹⁰⁾. Ancak OUAS hastalarında oluşan metabolik sendrom nedeniyle mekanik ventilasyon uygulamaksızın kilo vermenin güçlükleri de bilinmektedir.

Ülkemizde DM görülme sıklığı %7,2 olmasına rağmen¹⁰¹ 9 hastamızda (%18) DM saptandı. Bulgularımız Vgontzas ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada saptanan uyku apnesinin obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ve tip 2 DM için risk faktörü olduğu verisini desteklemektedir¹¹¹.

Hastalarımızdan 24 kişide (%48) hipertansiyon saptadık ve bu oran yine ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasında HT görülme sıklığı olarak saptanan %31,8 değerinden¹⁰⁰ anlamlı şekilde daha fazlaydı. Nieto ve arkadaşları 2000 yılında hipertansiyon ile OUAS arasındaki bağımsız ilişkiyi geniş bir hasta grubunu içeren çalışmada göstermişlerdir⁷⁵. Cai ve arkadaşları tarafından 2000 yılında OUAS ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konulmuştu¹¹ ve bizim çalışmamızın sonuçları bu alanda daha önce yapılmış çalışmaları destekler nitelikte bulundu.

Hastalarımızın dördünün serebrovasküler hastalık geçirmiş olduğu saptandı. Nishibayashi ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan makalede OUAS hastalarında artmış olan SVH riski gösterilmiştir¹¹². Bizim çalışmamızda SVH oranının düşük bulunması asemptomatik veya hafif bulgularla SVH geçiren hastalarımızı belirlemek için serebral görüntüleme yapmamış olmamıza bağlı olabilir.

Çalışmamızın ana hedefi OUAS hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması sonrasında oksidatif stres göstergelerindeki olası değişiklikleri belirlemektir. Bizim bilgilerimize göre literatürde OUAS hastalarında arttığı bilinen oksidatif yükün CPAP/BPAP tedavisi ile azalıp azalmadığı, azalıyorsa ne oranda azaldığı, antioksidanların tedavi ile artıp artmadığı, artıyorsa ne oranda arttığı ve bu değerlerdeki değişimin zamanlaması ile ilgili olarak bir çalışma bulunmamaktadır.

Total oksidatif durum, MDA, Nitrit/nitrat değerlerinin ağır OUAS olgularımızda orta düzeydekilere göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bulgularımız daha önce yayınlanmış olan iki benzer çalışmanın verileriyle uyumluydu^{15,16}. Ağır düzeyde OUAS tanısı konulan hastalarımızda antioksidan değer olarak baktığımız TAS değeri orta düzeyde OUAS tanısı alan hastalarımıza göre daha düşük bulundu. Bu veriler 2003 yılında Christou ve arkadaşları tarafından yapılan OUAS ile düşük antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir¹⁶.

Çalışmamızda OUAS hastalarında CPAP/BPAP tedavisinin 3. ayında tedavi öncesine göre antioksidan parametre olarak bakılan TAS değerinde artma, oksidatif stres göstergesi olarak baktığımız TOS, OSİ, MDA, Nitrit/nitrat değerlerinde ise azalma saptadık. Böylece OUAS hastalarında CPAP/BPAP tedavisi ile gece ve gündüz semptomlarındaki iyileşmenin yanı sıra daha önceki çalışmalarda gösterilen oksidatif yükün azaltılabileceğini ve antioksidan kapasitenin de artırılabilceğini göstermiş olduk. Bu nedenle uygun mekanik ventilasyon uygulanan OUAS hastalarında sistemik ve özellikle de vasküler komplikasyonlarda azalma olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası vit A ve vit E değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu bize 3 aylık CPAP/BPAP tedavisi sonrası vit A ve vit E düzeylerinde bir değişiklik yaratmadığını göstermektedir. Daha uzun süreyle CPAP/BPAP tedavisinin sürdürülmesi belki de bu vitaminlerin düzeylerinde de artışa neden olabilir.

Çalışmamızın süresinin üç ay ile sınırlı olması çalışmamızı sınırlayan bir faktördü. Bundan sonra yapılacak daha uzun soluklu çalışmalarda TOS, TAS, OSİ, nitrit/nitrat, MDA düzeylerindeki olumlu değişikliklerin daha da belirgin hale gelmesi ve antioksidan vitamin düzeylerinde de artış olması beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; Tarihi, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(2):187-192.
2. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(3):372-380.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465-484.
4. Bradley T, Floras S. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-9.
5. Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayers S. Severe obstructive sleep apnea-II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427-434.
6. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51.
7. Guilleminault C, Van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. Alan R. Liss Inc 1978; 1-12.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM* 1993; 328: 1230-5.
9. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler E, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154:1705-1.
10. Landmesser U, Harrison DG. Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: Ox marks the spot. *Circulation* 2001; 104:2638-2640.
11. Cai H, Harrison DG, Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-844.
12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community- based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.
13. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906-1914.

14. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:566-570.
15. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934-939.
16. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, et al. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003; 4:225-228.
17. Torre-Bouscoulet L, Maldonado A, et al. Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea. *Rev Invest Clin* 2008; 60(6):502-16.
18. Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2005; 1-12.
19. 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*. American Academy of Sleep Medicine 2007
20. Douglas JN. *Clinician's guide to sleep medicine* 2002; 5-12.
21. Barış İ. Uykuda solunum durmasının tarihçesi. *Türk Toraks Dergisi* 2003; 2:208-210.
22. Dement W. A person history of sleep disorders medicine. *J Clin Neurophysiol* 1990; 1: 17-47.
23. B. J. Kaufman, M.H. Ferguson, and R.M. Cherniack hypoventilation in obesity. *clin invest* 1959; 38(3): 500-507.
24. Guilleminault C, Kim Y, Stoohs R. Upper airway resistance syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1995; 7: 243-256.
25. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714.
26. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). *Polisomnografi tüberküloz ve toraks dergisi* 1999; 47 (4) : 499-511.
27. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.

28. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese men in Hong- Kong. *Chest* 2001; 119: 62-69.
29. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
30. Orth M, Kotterba S, Rasche K, Walther JW, Schultze-Werninghaus G, Duchna HW. Sleep apnea in women? The forgotten gender *Pneumologie* 2007; 61(11):725-9.
31. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci* 2007; 3: 7-10.
32. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2):193-201.
33. Özdemir L, Akkurt I, Sümer H, ve ark. The prevalence of sleep related disorders in Sivas, Turkey. *Tüberküloz and Toraks* 2005; 53(1):20-7.
34. 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: 705-06.
35. Michael R. Littner MD. Mild obstructive sleep apnea syndrome should not be treated *J Clin Sleep Med* 2007; 3(3): 263-264.
36. Köktürk O, Köktürk N. OUAS patofizyolojisi *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(3) 288-300.
37. Douglas N, Polo O. Patogenesis of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *The Lancet* 1994; 344: 653-655.
38. Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 2001; 24: 464-472
39. Kuna S, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389.
40. Isono S, Remmers J. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 1994; 63: 642-656.
41. Suratt P, Metier R, Wilhoit S. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 889-894.
42. White D, Mezzanotte W. Neuromuscular compensation in the human upper airway. *Sleep* 1993; 16: 90-92.

- 43.** Kuna S, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389.
- 44.** Hudgel D, Hendricks C, Hamilton H. Characteristics of the upper airway pressure-flow relationship during sleep. *Journal of Applied Physiology* 1988; 64(5): 1930-1935.
- 45.** Hudgel D, Hendricks C. Palate and hypopharynx –sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1998; 138: 1542-547.
- 46.** Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *Journal of Applied Physiology* 1990; 69 (4): 1262-1269.
- 47.** Cole P, Chaban R, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea, *Laryngoscope* 1988; 98: 641-647.
- 48.** Hudgel D. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J. Appl. Physiol* 1986; 1(4): 1403-1409.
- 49.** Launios SH, Feroah TR, Campell WN, et al. Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 182-189.
- 50.** Shepard JW Jr, Schweitzer PK, Keller CA, Chun DS, Dolan GF. Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest* 1984; 86(3):366-74.
- 51.** Younes MK. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 623-633.
- 52.** Çiftçi TU, Köktürk O. Uyku laboratuvarına başvuran hastalarda uyku algılaması ve uyku anamnezinin güvenilirliği. *Solunum* 2005; 7 (3): 103-6.
- 53.** Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 83-96.
- 54.** Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005; 28: 113-121.
- 55.** Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.

56. Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003; 22: 161-172.
57. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. 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.
58. Münzer T, Hegglin A, Stannek T et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(4):695-704.
59. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardiç S, Kizilgun M. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg* 2009; 64(4):329-34.
60. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741,
61. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2010; 28(8):1692-8.
62. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:399-416.
63. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E. et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317-21.
64. Veldi M, Ani R, Vaher H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: Pathophysiology in Estonians. *Pathophysiology* 2010; 17(3):219-223.
65. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 299: 969-973.
66. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:174-178.
67. Alfazer S, Çuhadaroğlu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54-58.
68. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.

- 69.** Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Hutere N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18:594-6.
- 70.** Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-210.
- 71.** Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 28: 2462-4.
- 72.** Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Luggerasi E. Continuous recording of pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respiratory* 1972; 8:1159- 1172.
- 73.** 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.
- 74.** Paul E, Peppard, Patla M, Skatrud J et al. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension *NEJM* 2000; 342:1378-1384.
- 75.** Nieto FJ, Young TB, Lind BK. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.
- 76.** Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1429-1437.
- 77.** Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Hutere N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18:594-6.
- 78.** Ursavaş A, Gökteş K. Uyku apne sendromu olan hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi *Türk Toraks Dergisi* 2004; 2:79-83.
- 79.** Guilleminault C, Connaly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian K. Cyclic variation of heart rate in sleep apne syndrome. *Lancet* 1984; 1:126-131.
- 80.** Podszus T, Mayer J, Penzel T, Peter JH, Von Wichert P. Nocturnal hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:435-442.

- 81.** Cistulli PA, Wilcox I, Jeremy R, et al. Aortic root dilatation in Marfan's Syndrome : A contribution from obstructive sleep apnea? *Chest* 1997;111;1763-1766.
- 82.** Apoor S. Gami, Daniel E. et al. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
- 83.** Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA, et al. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
- 84.** H F Becker, U Koehler, A Stammnitz, J H Peter. Heart block in patients with sleep apnea *Thorax* 1998; 53:29-32.
- 85.** Yaggi HK, Concato J, Walter N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death *NEJM* 2005; 353:2034-41.
- 86.** Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 193-200.
- 87.** Engleman HM, Douglas NJ. Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 618-622.
- 88.** Dursunoglu N, Dursunoglu D, Cuhadaroglu C, Kilicaslan Z. Acute effects of automated continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with sleep apnea and hypertension. *Respiration* 2005; 72(2): 150-5.
- 89.** Köktürk O, Çiftçi TU. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tuberküloz ve Toraks* 2002; 50:527-35.
- 90.** Loube DI, Loube AA, Mitler MM. Weight loss for obstructive sleep apnea: The optimal therapy for obese patients. *J Diet Ass* 1994; 94:1291-1295.
- 91.** Schidt Nowara W. Lowe A, Wiegand L, Carwright R, Perez Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995; 18:501-510.
- 92.** Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea *Disease-a-Month* 1994; 40(4):197-252.
- 93.** Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea. *Chest* 1999; 116:1545-1549.

- 94.** Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:344-8.
- 95.** Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1333-8.
- 96.** Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *NEJM* 1996; 334:99-104.
- 97.** 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(3):863-6.
- 98.** Meurice JC, Dore P. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in OSA *Chest* 1994; 105:42933.
- 99.** Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In *Free Radicals in Diagnostic Medicine* 1994; 1-15
- 100.** Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817-23.
- 101.** Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25(9):1551-1556.
- 102.** Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: Re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis* 1987; 68:263-266.
- 103.** Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM, Miller EW. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science* 1983; 220: 733-735.
- 104.** Roux FD, Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108:396-402.
- 105.** Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O. et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124:1386-1392.
- 106.** Iesato K, Tatsumi K, Saibara T, et al. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation Journal* 2007; 71(8):1293-1298.

- 107.** Li AM, Chan DFY, Fok TF, Wing YK. Childhood obstructive sleep apnea: an update. *Hong Kong Med J* 2004; 10:406-13.
- 108.** Schechter MS. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Technical report: diagnosis and management childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:69.
- 109.** Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- 110.** Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
- 111.** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151-8.
- 112.** Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(3):242-7.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AASM** : American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
- ASOİ** : Anormal Solunum Olayları İndeksi
- BPAP** : Bilevel positive airway pressure (İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı)
- CAP** : Siklik alternan patern
- CPAP** : Continuous Positive Airway Pressure
(Sürekli Pozitif Hava Yolu Basınç Aleti)
- DM** : Diabetes Mellitus
- Dİ** : Desatürasyon İndeksi
- EEG** : Elektroensefalografi
- EKG** : Elektrokardiyografi
- EMG** : Elektromiyografi
- EOG** : Elektrookülografi
- ESS** : Epworth Sleepiness Scale (Epworth Uykululuk Skalası)
- HT** : Hipertansiyon
- MDA** : Malondialdehid
- MOS** : Minimal Oksijen Satürasyonu
- MSLT** : Multiple Sleep Latency Test (Çoklu Uyku Latans Testi)
- N** : Non rapid eye movement
- OSİ** : Oksidatif stres indeksi
- OUAS** : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
- PAP** : Positive Airway Pressure (Pozitif Havayolu Basıncı)
- PSG** : Polisomnografi
- REM** : Rapid eye movements (Hızlı göz hareketleri)
- SVH** : Serebrovasküler Hastalık
- TAS** : Total antioksidan aktivite
- TOS** : Total oksidan aktivite
- VKİ** : Vücut kütle indeksi

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Uyku evrelerinin skorlanması)	11
Tablo 2 (OUAS sınıflandırılması)	19
Tablo 3 (Stanford Uykululuk Skalası)	22
Tablo 4 (Epworth Uykululuk Skalası)	23
Tablo 5 (OUAS hastalarının VKİ karşılaştırması)	38
Tablo 6 (Hastaların tedavi öncesi ve tedavilerinin 3. ayındaki biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması)	39

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Normal N1 uykusu polisomnografik görünümü)	12
Şekil 2 (Normal N2 uykusu polisomnografik görünümü)	13
Şekil 3 (Normal N3 uykusu polisomnografik görünümü)	14
Şekil 4 (Normal REM uykusu polisomnografik görünümü)	15
Şekil 5 (PSG'de N2 uykusunda hipopne görünümü)	25
Şekil 6 (Obstrüktif apnenin polisomnografik görünümü)	26
Şekil 7 (Sağlıklı bir bireye ait hipnogram görüntüsü)	26
Şekil 8 (OUAS tanılı bir hastanın hipnogram görüntüsü)	27
Şekil 9 (CPAP titrasyonu yapılan bir hastanın hipnogramı)	33
Şekil 10 (CPAP titrasyonu yapılan bir hastanın polisomnografik kaydı)	33
Grafikler	
Grafik 1 (TAS, TOS, OSİ değerlerindeki değişimi gösteren sütun grafiği)	40
Grafik 2 (Nitrit/nitrat, MDA, Vit A ve Vit E değerlerindeki değişimi)	40
Grafik 3 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki TAS değerleri)	41
Grafik 4 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki TOS değerleri)	41
Grafik 5 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki OSİ değerleri)	42
Grafik 6 (Tedavi öncesi ve 3. ayındaki nitrit/nitrat değerleri)	42
Grafik 7 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MDA değerleri)	43
Grafik 8 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki Vit A değerleri)	44
Grafik 9 (Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki Vit E değerleri)	45