

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMLU HASTALARDA
PULMONER HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE BELİRLEYİCİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜL CENGİZ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NEŞE DURSUNOĞLU**

DENİZLİ - 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMLU HASTALARDA
PULMONER HİPERTANSİYON SIKLIĞI VE BELİRLEYİCİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜL CENGİZ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. NEŞE DURSUNOĞLU**

DENİZLİ - 2018

Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu danışmanlığında Dr. Betül Cengiz tarafından yapılan “Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı ve Belirleyicileri” başlıklı tez çalışması 24/05/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Sibel Pekcan



ÜYE : Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu



ÜYE: Prof. Dr. Önder Öztürk



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 24./5./19

Prof. Dr. Osman Cifteci
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimin süresince ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerini özveriyle benimle paylaşan tez danışmanlığımı yapan sevgili hocalarım Sn. Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu'na ve Sn. Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu'na

Asistanlığım süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Sibel Pekcan'a, Prof. Dr. Göksel Altınışik Ergur'a, Prof. Dr. Sevin Başer Öncel'e, Doç. Dr Erhan Uğurlu'ya, Yard.Doç.Dr Derya Hoşgün'e,

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan sevgili Caner Özdemir, Havva Kasal ve Betül Akbay'a,

Tez sınavı jüri üyeliği için bizi kırmayıp Süleyman Demirel Üniversitesi'nden gelen sayın Prof. Dr. Önder Öztürk'e,

Asistanlık hayatım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen, beraber güzel günler geçirdiğimiz, anılar biriktirdiğimiz, asistan arkadaşlarıma,

Göğüs Hastalıkları servisi ve polikliniğindeki hemşirelere ve yardımcı personellerimize,

Beni büyüten, bana hayatı öğreten, bu günlere gelmemde büyük payları olan, her zaman yanımda olan, her konuda bana destek olan ve bana inanan, sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem, babam, canım kardeşim Yasemin'e ve ablam Başak'a;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1 Uyku	1
2.1.1 Uyku Tanımı ve Tarihçesi.....	1
2.1.2 Uykunun Yapısı.....	3
2.1.3 Uyku Evreleri.....	3
2.1.4 Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları.....	6
2.1.5 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	12
2.1.5.1 Prevelans.....	13
2.1.5.2 Fiziopatoloji.....	13
2.1.5.3 Risk Faktörleri.....	18
2.1.5.4 Semptomlar ve Klinik Bulgular.....	19
2.1.5.5 Tanı Yöntemleri.....	20
2.1.5.6 Tedavi.....	21
2.2 Pulmoner Hipertansiyon.....	24
2.2.1 Tanım.....	24
2.2.2 Sınıflama.....	25
2.2.3 Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Genetik ve Patogenez.....	28
2.2.4 Tanı.....	31
2.2.5 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Pulmoner Hipertansiyon.....	37
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	63
7.KAYNAKLAR.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apne-hipopne indeksi

AİA: Ağız içi araç

AKG: Arteriyel kan gazı

APAH: Diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon

APAP: Autotitrating Positive Airway Pressure

ASDA: American Association of Sleep Disorders

BDH: Bağ doku hastalığı

BKI: Beden kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DBG: Diyastolik basınç gradiyenti

DM: Diyabetes Mellitus

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

EMG: Elektromyogram

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

FVC: Zorlu vital kapasite

HB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit
HT: Hipertansiyon
ICSD-3: International Classification of Sleep Disorders-3
İAH: İntertisyel akciğer hastalığı
İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
KAH: Koroner arter hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KMR: Kardiyak manyetik rezonans
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV: Sol ventrikül
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NREM: Non- rapid eye movement
OCST: Sınırlı parametrelili cihaz
OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi
PA: Pulmoner arter
PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAP: Positive Airway Pressure
PABo: Ortalama pulmoner arter basıncı
PABs: Sistolik pulmoner arter basıncı
PH: Pulmoner hipertansiyon
PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı
PSG: Polisomnografi
PVD: Pulmoner vasküler direnç

PVOH: Pulmoner vasooklusiv hastalık

RA: Sağ atriyum

REM: Rapid eye movement

RERA: Solunum eforu ile ilişkili arousal

RV: Sağ ventrikül

SFT: Solunum fonksiyon testi

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

USG: Ultrasonografi

ÜSY: Üst solunum yolları

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık polisomnografisi.....	4
Şekil 2 Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdü aktivitenin izlendiği N1 polisomnografisi.....	5
Şekil 3 Uyku içcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği.....	5
Şekil 4 Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği.....	5
Şekil 5 Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği.....	5
Şekil 6 Obstrüktif Apne.....	6
Şekil 7 Santral Apne.....	7
Şekil 8 Mikst Apne.....	7

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması.....	28
Tablo 2 Pulmoner hipertansiyon kuşkusunu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı.....	33
Tablo 3 Zirve triküspit yetersizlik akım hızına ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve pulmoner hipertansiyonu düşündüren ekokardiyografi bulguları.....	34
Tablo 4 Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun temel ve klinik özellikleri.....	40
Tablo 5 Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun temel ve klinik özellikleri.....	41
Tablo 6 Obstrüktif uyku apnesi hastalarının polisomnografi özellikleri.....	42
Tablo 7 Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastalarının ve kontrol grubunun polisomnografi özellikleri.....	43
Tablo 8 Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	44
Tablo 9 Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	45
Tablo 10 Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları.....	46
Tablo 11 Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları.....	47
Tablo 12 Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı.....	48
Tablo 13 Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı.....	49
Tablo 14 Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan obstrüktif uyku apnesi tanılı hastaların klinik özellikleri, polisomnografi ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	51
Tablo 15 Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan kontrol grubunun klinik özellikleri, polisomnografi ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	52

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Pulmoner Hipertansiyon Sıklığı Ve Belirleyicileri

Obstrüktif uyku apnesi (OSA); uyku sırasında üst hava yollarının tekrarlayan obstrüksiyonu, obstrüksiyona karşı artan solunum eforu ve uyku bölünmeleri ile karakterize bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon (PH) ortalama pulmoner arter basıncının (PABo) 25 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. OSA tanısı koyulan hastaların yaklaşık %20'sinde PH görülmekte olup, bu hastalarda mortalitenin önemli bir nedenidir.

Bu çalışmada kliniğimizde 2016-2017 yıllarında OSA tanısı alan hastalarda PH sıklığı ve PH'a neden olan faktörlerin belirlenmesini amaçladık. Kliniğimizde 2016-2017 yıllarında PSG yapılan 645 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. PSG'de AHI<5 olan hastalar basit horlama olarak değerlendirildi ve kontrol grubunu oluşturdu. AHI≥5 olan hastalar OSA tanısı aldı. OSA tanısı alan hastalar EKO'da PABo'ya göre 3 gruba ayrıldı; 1.grup PABo<25 (normal), 2.grup PABo 25-35 mmhg (orantılı PH) , 3. grup PABo≥35 mmhg (orantısız PH) olan hastalar. Tüm OSA ve kontrol gruplarında hastaların klinik, demografik verileri ile PABo değerleri ve PH sıklığı analiz edildi.

Çalışmaya alınan olguların %30,9'u (n:199) kontrol grubunda, %69,1'i (n: 446) OSA grubunda değerlendirildi. OSA hastaları ve kontrol grubunda sırasıyla PABo 15,3 mmHg ve 14,9 mmHg saptandı. Yine OSA hastaları ve kontrol grubunda sırasıyla PABs 26,3 mmHg ve 26,1 mmHg saptanmıştır. OSA hastalarında 81(%18) kişide PH tanısı bulunmaktaydı ve bunların 31'i (%7) orantısız PH grubunda saptandı. PH sıklığı hafif OSA'da 34(%18), orta OSA'da 21(%21), ağır OSA'da 26 (%17) saptandı. OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama yaş 56,9 iken, PH tanısı bulunan grupta 62,6 saptandı (p: <0,001). OSA tanısı olup PH tanısı bulunan grupta 40(%49) kişi erkek iken, 41(%51) kişi kadındı. BKİ; OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta 33,6 kg/m² iken PH tanısı bulunan grupta 35,8 kg/m² saptandı (p:0.057). OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama SatO₂ %93 ve en düşük SatO₂ %78 iken, PH tanısı bulunan grupta ortalama SatO₂ %90 ve en düşük SatO₂ %74 bulundu (p: 0,004 ve p: 0,026).

OSA'da PH mekanizmasında hipoksi, vasküler remodelling, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ve sol atriyum büyümesinin dahil olduğu prekapiller ve postkapiller faktörlerin kombinasyonu rol oynar. Bizim çalışmamızda OSA hastalarının %18 inde ekokardiyografik olarak PH saptandı ve orantılı PH'nin daha sık olduğunu gördük. OSA tanısı olup PH tanısı olan grupta yaşın daha ileri olduğu, kadın cinsiyetin daha sık olduğunu ve BKİ'nin daha

yüksek olduğunu, hem ortalama hem en düşük Sat O₂'nin daha düşük olduğunu göstermiş olduk.

Sonuç olarak, OSA hastalarında PH insidansı %20-40 gibi yüksek bir oranda olduğu için erken tanınmasının mortaliteye önemli katkısı olacağı bilinmektedir. OSA hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet, PSG bulgularında en düşük Sat O₂ 'de düşüklük olan hastaların PH açısından mutlaka taranması gerekmektedir.



ABSTRACT

Pulmonary Hypertension Frequency and its Determinants in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Obstructive sleep apnea (OSA); It is characterized by recurrent obstruction of upper airways during sleep, increased respiratory effort against obstruction, and sleep divisions. Pulmonary hypertension (PH) is the mean pulmonary artery pressure (PAPo) of more than 25 mmHg. Approximately 20% of patients diagnosed with OSA have PH, which is an important cause of mortality in these patients.

In this study, we aimed to determine the frequency of PH and the factors causing PH in patients diagnosed with OSA in our clinic between 2016-2017. 645 patients who underwent PSG in our clinic between 2016-2017 were evaluated retrospectively. Patients with $AHI < 5$ in PSG were evaluated as simple snoring and formed the control group. Patients with $AHI \geq 5$ were diagnosed with OSA. Patients diagnosed with OSA were divided into 3 groups according to PAPo in echocardiography; Group 1 PAPo < 25 mmHg (normal), group 2 PAPo 25-35 mmHg (proportional PH), group 3 PAPo ≥ 35 mmHg (disproportionate PH) patients. In all OSA and control groups, clinical and demographic data, PABo values and frequency of PH were analyzed.

30,9% (n: 199) of the patients included in the study were evaluated in the control group and 69,1% (n: 446) were evaluated in the OSA group. PAPo was found to be 15,3 mmHg and 14,9 mmHg in OSA patients and control group, respectively. PABs were 26,3 mmHg and 26,1 mmHg in OSA patients and control group, respectively. In OSA patients, 81 (18%) were diagnosed with PH and 31 (7%) were detected in the disproportionate PH group. The frequency of PH was 34 (18%) in mild OSA, 21 (21%) in moderate OSA and 26 (17%) in severe OSA. The mean age was 56,9 in the group without diagnosis of PH and 62,6 in the group with PH ($p < 0,001$). 40 patients (49%) were male and 41 (51%) were female. BMI; The diagnosis of OSA was found to be 33,6 kg/m² in the group with no diagnosis of PH and 35,8 kg/m² in the PH group ($p: 0,057$). The mean Sat O₂ was 93% and the lowest Sat O₂ was 78% in the group with no diagnosis of PH, while the mean Sat O₂ was 90% and the lowest Sat O₂ was 74% with PH group. ($p: 0,004$ and $p: 0,026$).

The combination of precapillary and postcapillary factors, including hypoxia, vascular remodeling, left ventricular diastolic dysfunction and left atrial growth, plays a role in the mechanism of OSA. In our study, 18% of patients with OSA had echocardiographic PH and we found that proportional PH was more frequent. We have shown that age is more advanced, female gender is more frequent and BMI is higher, both mean and lowest Sat O₂ are lower in the group with the diagnosis of OSA.

In conclusion, since the incidence of PH in OSA patients is as high as 20-40%, it is known that early recognition will contribute significantly to mortality. Patients with OSA should be screened for PH in terms of age, female gender, and low Sat O₂ in PSG findings.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi (OSA); uyku sırasında üst hava yollarının tekrarlayan obstrüksiyonu (apne ve hipopne), bu obstrüksiyona karşı artan solunum eforu ve uyku bölünmeleri ile karakterize bir hastalıktır (1).

OSA, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (2).

Prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir. Türkiye’de OSA prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmektedir (3).

OSA’nın en ciddi komplikasyonu kardiyovasküler hastalıklardır. Akut miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyon (PH) sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlardır (1,4,5).

Pulmoner hipertansiyon ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg’nin üzerinde olmasıdır (6).

OSA tanısı koyulan hastaların yaklaşık %20’sinde pulmoner hipertansiyon görülmekte olup, bu hastalarda mortalitenin önemli bir nedenidir (1,7).

Bu çalışmada kliniğimizde 2016-2017 yıllarında OSA tanısı alan hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı ve pulmoner hipertansiyona neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

2.1.1. Uyku Tanımı ve Tarihiçesi

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin değişik şiddette uyaranlar ile geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (8,9).

Uyku, vücutla sağlık arasında güçlü bir bağlantı oluşturmaktadır. Sağlıklı yaşam için sağlıklı uyku mutlaka gereklidir (10).

Aristo, Hipokrat, Freud, Pavlov gibi birçok düşünür uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır. Ancak 900-1000 yıllarında yaşayan İbn-i Sina ve Razi'nin görüşleri pozitif bilimlerin temelini oluşturmaktadır (10).

1400'lerde Leonardo da Vinci, uykusuzluğun yan etkilerini araştırmak için deneyler yapmıştır [5]. 1729'da Demarain heliotrope bitkisinin gündüz yapraklarını açtığını, karanlık ortamda ise kapattığını göstererek sirkadiyen ritmi göstermiştir (10).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın 1834 yılında İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından yayınlanan 'The Philosophy of Sleep'tir (10).

İnsan EEG'sinin mucidi Hans Berger (1873-1941)'dir. 1930 yılında insan EEG'sine ait raporları arasında; bilinç dalgalanması ile ilgili çalışmalar, uyku sırasında ilk EEG çalışması, uyku uyanıklık farkının gösterilmesi, hipoksinin beyne etkisi en önemlileridir (10).

Aserinsky ve Kleitman 1953 yılında EEG'de REM uykusunu, Dement ve Kleitman 1956 yılında uykunun sıklık değişimlerini göstermiştir (11).

Bilimsel anlamda OSA ilk defa 1956 yılında Burwell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1970 yılında Wiliam C.Dement, Stanford Üniversitesinde ilk uyku araştırma merkezini kurmuştur. İlk uluslararası Uyku Apne Sendromu Sempozyumu 1972 yılında İtalya'da düzenlenmiştir (10).

Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk defa 1972 yılında Christian Guilleminault tarafından kullanılmıştır ve uyku apne sendromunun günümüzdeki ilk tanımlaması 1973 yılında yapılmıştır (10).

Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılmıştır (10).

ASDA (American Association of Sleep Disorders) 1975'te kurulmuş ve uyku çalışmaları organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (10).

2.1.2. Uykunun Yapısı

2.1.2.1. Uyku Süresi: Yatakta kalınan sürede uyanıklıkların tümü çıkarıldıktan sonra kalan net uyku süresidir (8).

2.1.2.2. Uyku Etkinliği: Net uyku süresinin, yatakta kalınan süreye oranıdır. En az %60 olması gereklidir (8).

2.1.2.3. Uyku Latansı: Uyumak için yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir. 10-30 dakikadır (8).

2.1.2.3. REM Latansı: Uykuya daldıktan sonra ilk REM dönemi ortaya çıkana kadar geçen süredir. REM latansı yaklaşık 90 dakikadır (8).

Yaklaşık 90-120 dakikalık aralar ile gece boyunca toplam 3-5 REM oluşur. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM yoğunluğu daha fazladır (8).

2.1.3. Uyku Evreleri

Uyku hızlı göz hareketlerinin olduğu paradoksal uyku (rapid eye movement-REM) ve olmadığı yavaş dalga uykusu (non rapid eye movement-NREM) olmak üzere ikiye ayrılır (10).

2.1.3.1. NREM: Non-REM uykusu serotoninerjik kontrol altında olan dönemdir. Kendi içinde üç evreye ayrılmaktadır (10).

Evre 1: Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Uyanıklıkta görülen alfa aktivitesi kaybolur. Gece uykusunun %2-5'ini oluşturur. Uyanıklıkta izlenen alfa aktivitesinin yerini polimorf teta aktivitesi almıştır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir. Karakteristik olarak EEG'de 0,5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü verteks 'sharp' dalgaları görülür (10).

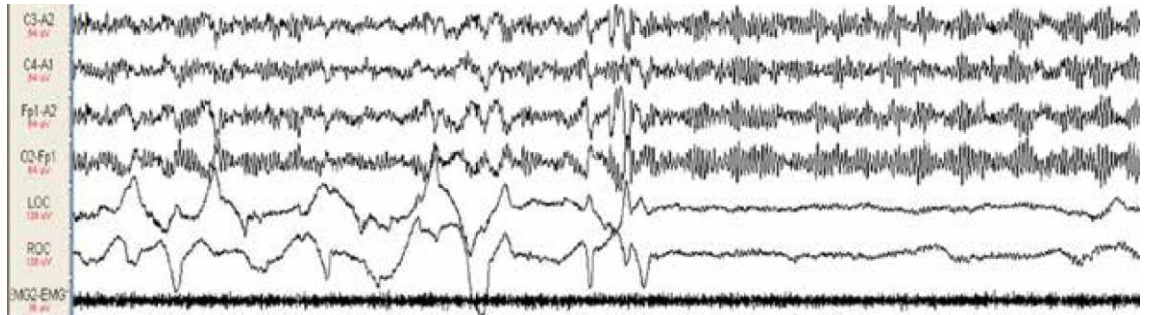
Evre 2: Gece uykusunun %45-55'ini oluşturur. Kas tonusu daha da azalmıştır. Kortikal biyoelektrik aktivite belirgin yavaşlamıştır. EEG'de bu faza özgü olan K kompleksleri ve uyku içcikleri görülür. K kompleksleri yarım saat süren,

bazal aktiviteden daha yüksek amplitüdü yavaş dalga kompleksleridir. Uyku iğcikleri sinüzoidal, yüksek frekanslı, kısa süreli aktivitelerdir. K komplekslerinin önünde, arkasında ya da onlardan ayrı olarak görülürler (10).

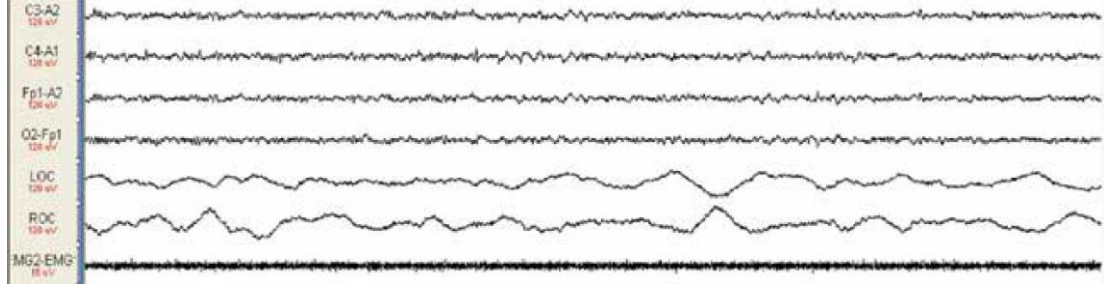
Evre 3: Kas tonusu daha da azalmıştır, uykunun en derin dönemidir. EEG’de en az $>75\mu V$ amplitüdü, 0,5-2 Hz frekansında delta aktiviteleri görülür (10).

2.1.3.2. REM: Aktif uyku dönemidir. Gece uykusunun %20-25’ini oluşturmaktadır. Bu dönemde hızlı göz hareketleri ve hızlı beyin dalgaları görülür. Vücut gevşer ve kişi REM uykusu sırasında hemen uyandırılabilir. En yüksek amplitüdü, santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz’lik, keskin kenarlı ya da üçgenimsi, testere dişi şeklinde dalgalar görülür. Adrenerjik kontrol altındadır ve mediatör norepinefrindir. Bu dönemde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, düzensiz kas hareketleri ortaya çıkar ve kas tonusu kaybolur. Ruhsal olarak dinlenmenin sağlandığı ve rüya görülen dönemdir (10).

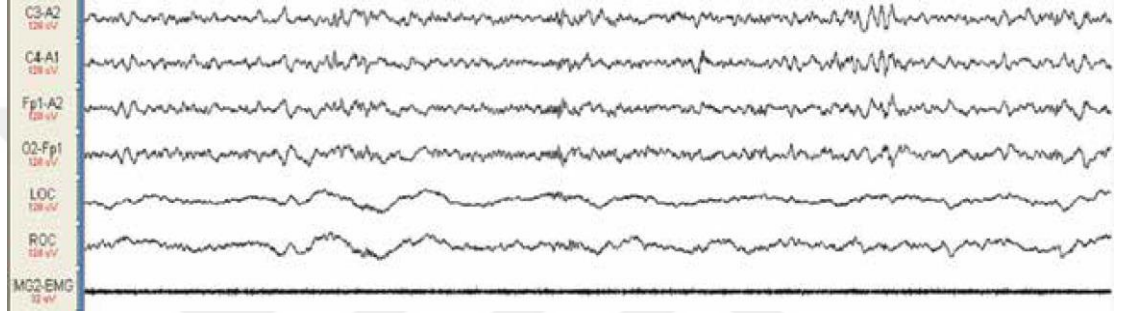
Normal bir erişkin NREM 1 dönemi ile uykuya başlar, evre 1 uykusu birkaç dakika sürer, geçiş uykusu özelliğindedir. Bu nedenle uyandırılma eşiği düşüktür. Evre 1 uykuyu evre 2 uykusu takip eder ve yaklaşık 10-25 dakika arasında sürer. Sonrasında evre 3 uykuya geçilir. Yaklaşık 40 dakika sürer ve derin uyku dönemi olarak ifade edilir. REM’e girilmeden önce 5-10 dakika daha evre 2 uykusu görülür. Sonrasında REM uykusuna geçilir. Bu siklus ortalama 90 dk süren döngülerle gece boyunca devam eder (10,12).



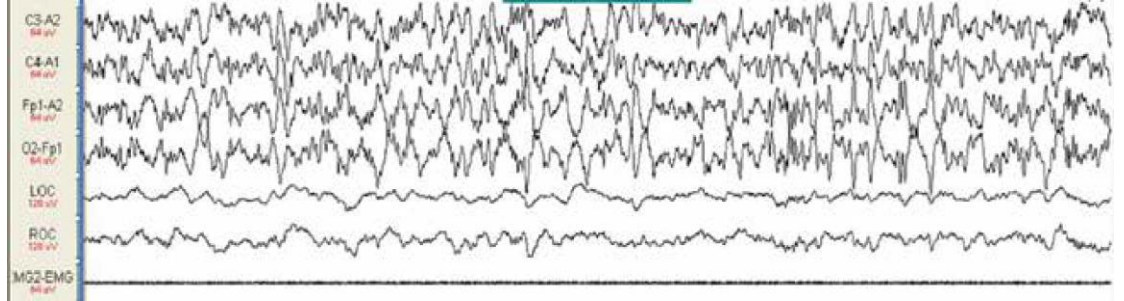
Şekil 1. Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG’si (13).



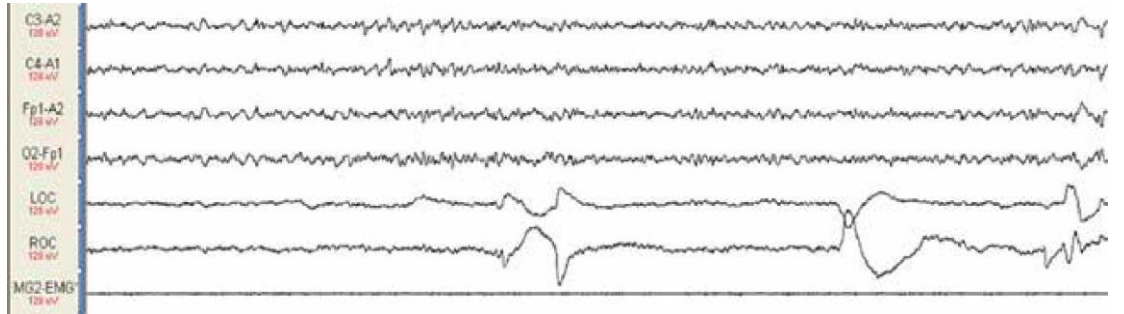
Şekil 2. Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si (13).



Şekil 3. Uyku içcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği (13).



Şekil 4. Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği (13).



Şekil 5. Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği

(13).

2.1.4. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artışına neden olan klinik tablolar uyku ile ilişkili solunum bozuklukları olarak tanımlanmıştır.

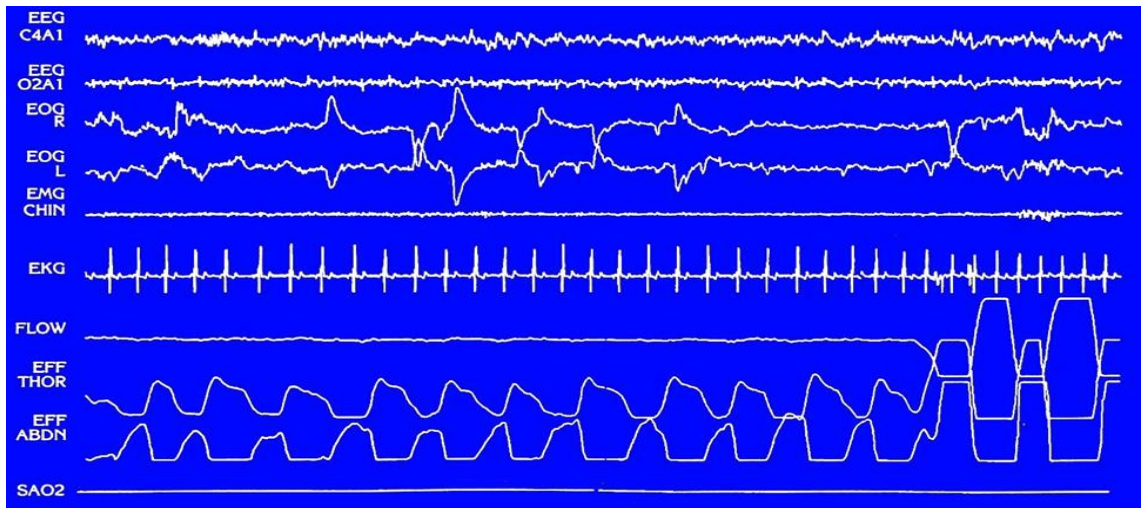
2.1.4.1. Tanımlar

2.1.4.1.1. Apne: Koşulların her üçünün de karşılanması gerekir:

1. Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde $\geq\%90$ azalma
2. Süre ≥ 10 saniye
3. Sürenin $\geq\%90$ 'ının amplitüd kriterini sağlaması.

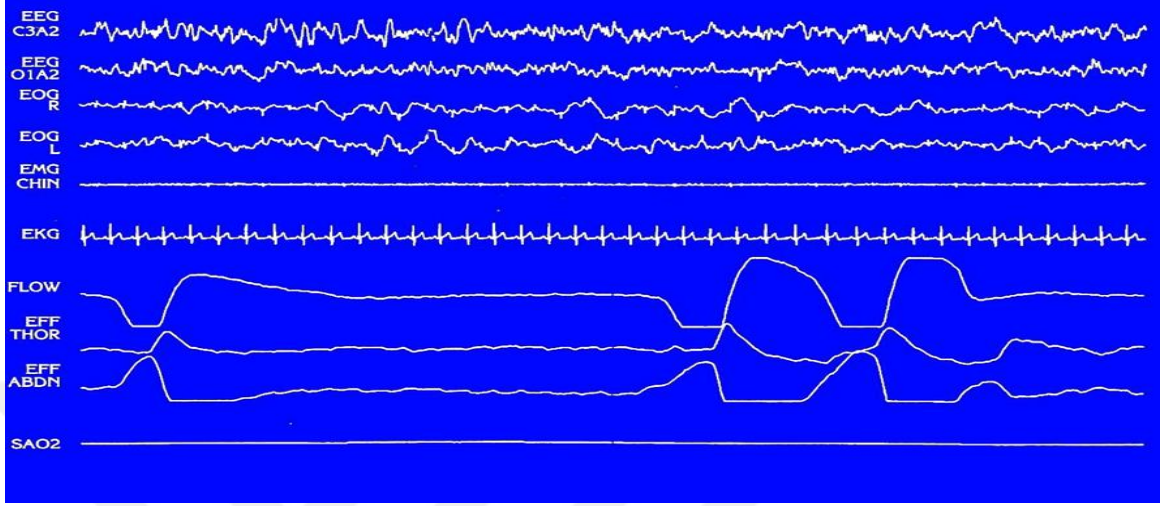
Apneler obstrüktif, santral ve mikst apne olmak üzere 3 gruba ayrılır.

a) Obstrüktif Apne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığı (13).



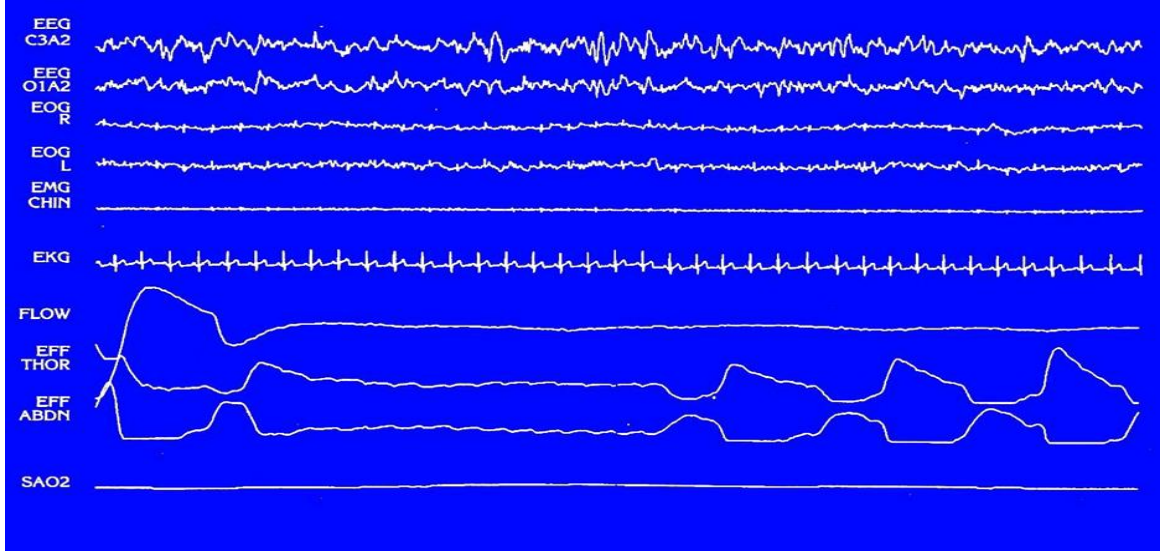
Şekil 6. Obstrüktif Apne (3).

b) **Santral Apne:** Hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğu (13).



Şekil 7. Santral Apne (3).

c) **Mikst apne:** İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı (7).



Şekil 8. Mikst Apne (3).

2.1.4.1.2. **Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI):** Uykuda her saat başına düşen oksijen desatürasyonu sayısıdır (13).

2.1.4.1.3. Hipopne: İki şekilde tanımlama yapılmaktadır. Hava akımı değerlendirildiğinde;

1. Nazal basınç sinyalinde, ≥ 10 sn süre ile bazale göre %30 ve üzeri azalma ile birlikte bazale göre $\geq 4\%$ desatürasyon olması veya arousal ile sonuçlanması (13).

2. Nazal basınç sinyalinde, ≥ 10 sn süre ile bazale göre %50 ve üzeri azalma ile birlikte bazale göre $\geq 3\%$ desatürasyon olması veya arousal ile sonuçlanması durumudur (13).

2.1.4.1.4. Arousal: Uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler olmasıdır (3).

2.1.4.1.5. Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda her saat başına düşen apne ve hipopne sayısıdır. AHI değeri 5-15 arası hafif uyku apnesi, 16-30 arası orta uyku apnesi ve 30'un üzeri ağır uyku apnesi olarak tanımlanmıştır (3).

2.1.4.1.6. Arousal İlişkili Solunum Çabası (RERA): Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış ile karakterize ve arousalla sonlanan bir durumdur (3).

Bu tanım için iki kriterin birlikte bulunması gerekmektedir (3).

1: Özefagus basıncının progresif olarak daha da negatifleşip sonra aniden daha az negatif hale gelecek şekilde yükselmesi ve arousal oluşması.

2: Bu olayın en az 10 saniye sürmesi.

2.1.4.2. Sınıflama

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında o zamanki adı ile "American Sleep Disorders Association" tarafından "Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısız sınıflaması" adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra bu sınıflama revizyonlara uğramış ve son olarak Şubat 2014'de "International Classification of Sleep Disorders- ICSD 3" şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (14).

ICSD-3'e göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 7 ana başlıkta incelenir (15).

1) İnsomniler

- a. Kronik insomni
- b. Kısa süreli insomni
- c. Diğer insomniler
- d. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Aşırı yatakta kalanlar
 - ii. Kısa uyuyanlar

2) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

- a. Obstrüktif uyku apne sendromu
- b. Santral uyku apne sendromu
- c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
- d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
- e. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Horlama
 - ii. Katatreni

3) Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar

- a. Narkolepsi tip 1
- b. Narkolepsi tip 2

- c. İdyopatik hipersomni
- d. Kleine-Levin sendromu
- e. Medikal hastalıklara bağlı hipersomni
- f. İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni
- g. Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni
- h. Yetersiz uyku sendromu
- i. İzole semptom ve varyantlar
- i. Uzun uyuyanlar

4) Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları

- a. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- b. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- c. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- d. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- e. Vardiyalı çalışma
- f. Jet-lag
- g. Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları

5) Parasomniler

- a. Non-REM ilişkili parasomniler
 - i. Arousal bozuklukları
 - ii. Konfüzyonel arousallar

- iii. Uykuda yürüme
- iv. Uyku terörü
- v. Uyku ilişkili yeme bozuklukları
- b. REM ile ilişkili parasomniler
 - i. REM uykusu davranış bozukluğu
 - ii. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
 - iii. Kabus bozuklukları
- c. Diğer parasomniler
 - i. Patlayan kafa sendromu
 - ii. Uyku ilişkili hallüsinasyonlar
 - iii. Uyku enürezis
 - iv. Medikal durumlara bağlı parasomniler
 - v. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
 - vi. Spesifiye edilemeyen parasomniler

6) Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

- a. Huzursuz bacak sendromu
- b. Periyodik bacak hareketleri
- c. Uyku ilişkili bacak krampları
- d. Uyku ilişkili bruksizm
- e. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları
- f. İnfantların benign uyku myoklonusu

- g. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus
- h. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- i. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- j. Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları

7) Diğer uyku hastalıkları

2.1.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OSA; Uyku sırasında üst hava yollarının tekrarlayan obstrüksiyonu (apne ve hipopne), bu obstrüksiyona karşı artan solunum eforu ve uyku bölünmeleri ile karakterize bir hastalıktır (1).

Erişkinde OSA tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır (15).

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA veya

C. PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne,

hipopne veya RERA bulunmasıdır.

2.1.5.1. Prevelans

Prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir. Türkiye’de OSA prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmektedir (3).

OSA prevalansının erkeklerde: %24, kadınlarda: %9 olduğu bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali semptomuna ek olarak laboratuvarında uyku solunum çalışması ile OSA tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (16).

2.1.5.2 Fizyopatoloji

OSA, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousallar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörler bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (13).

2.1.5.2.1. Anatomik Faktörler

a) Üst Hava Yolu Konfigürasyonu

Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmentinazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks, yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks, epiglottis ile larenks arasındaki segmenti hipofarenks olarak isimlendirilmektedir. OSA’lı hastalarda hava yolu kollapsı hastaların %75’inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir (13,17).

b) Nazal Obstrüksiyon

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar/vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyon OSA’ya katkıda bulunmaktadır. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım rezistansında artış meydana gelmektedir.

Bu koşulda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuar güdü basıncı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ÜSY rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon varlığında, nöromüsküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı, ağzın açık kalması ile farengeal hava yolunun destabilize olduğu, yüzey geriliminin arttığı da gösterilmiştir (13,17).

c) ÜSY Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın kaudal traksiyonu, farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına, ÜSY rezistansının azalmasına, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır (13,17).

d) Hava Yolu Uzunluğu

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OSA şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OSA prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biridir (13,17).

e) Yerçekimi/Vücut Pozisyonu

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OSA'nın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır. Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır. Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonunda kötüleşmektedir (13).

f) Dinamik ÜSY Kollapsı

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif intralüminal basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Hava yolu kollapsı bir kez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder. Dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır (13,17).

2.1.5.2.2. Mekanik Faktörler

a) Faringeal Kollapsibilite

Normal insanlarda ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir, sonuçta ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç, hava yolunun kollabe olmasını sağlar (13,18).

b) Yüzey Gerilimi

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OSA'lılarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir (13).

c) ÜSY İnflamasyonu

OSA'da ÜSY'de hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. OSA'lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY'deki konnektif doku içeriğinde veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliyansında değişikliklere neden

olmaktadır (13).

2.1.5.2.3. Nöromusküler Fonksiyon

a) Motor Fonksiyon

Üst solunum yolunda hava yolu kalibrasyonunu etkileyen 20'den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar hava yolunun açıklığını idame ettirmek için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir (13,17).

b) Negatif Basınç Refleksi

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında, negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör stimulusudur. Negatif lüminal basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY'de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleksi olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleksi, NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta ya da kaybolmaktadır (13,17).

c) Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu

OSA'lı hastalarda normal bireylere kıyasla hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğu, daha düşük nöromusküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromusküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir (13,17).

d) ÜSY Nöropatisi

OSA için katkıda bulunan faktörlerden birisi de bozulmuş ÜSY afferent nöral fonksiyon sonucunda intralüminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. OSA'da ÜSY duyuşal bozukluğun, farenkste bozulmuş mekanosensitivite olduğu ve OSA şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Horlama ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon, ÜSY nöropatisinin nedenleridir (13,17).

e) Kas Denervasyonu

OSA'nın ÜSY nöropatisinin efferent komponenti de kas denervasyonudur. OSA'da ÜSY kas örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kas denervasyon bulguları olan, liflerde atrofi ile lif çaplarında değişkenlikler gösterilmiştir (13).

f) ÜSY Kas Fonksiyonu

OSA'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. İskelet kaslarının böylesi bir duruma tipik yanıtı, lif fenotipinde modifikasyondur. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, kontraktilite fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir (13).

2.1.5.2.4. Solunum Kontrol İstabilitesi

Hastanın obstrüktif solunum olayları (uyku) ile arousal (uyanıklık) arasında salındığı siklik solunum paterni, OSA'nın tipik bir özelliğidir ve OSA patogenezinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır (13).

a) Apneik Eşik

Apneye neden olan en düşük PaCO₂ düzeyi (apneik eşik) uykuda, uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mmHg altındadır. Kişideki PaCO₂ düzeyi uyku sırasında apneik değerinin altında ise apne gelişir. Arousal ile birlikte tipik olarak apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur. Hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO₂ düzeyi apneik eşik altında kalır ve başka bir apne gelişir. Bu mekanizma santral apne patogenezinde önemlidir ve uyku-uyanıklık instabilitesi ile birlikte olan solunumsal instabiliteden sorumludur (13,17).

b) LoopGain

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptör gibi pek çok feedback ile kandaki oksijen ve karbondioksit düzeylerini sıkıca düzenlemektedir. Bu şekilde, kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için, solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Loopgain; negatif feedback döngüsünün sensitivitesini tanımlamak

için kullanılmaktadır. Bir bozukluk karşısında, yüksek loopgain'li bir sistem hızlı ve kuvvetli bir yanıt verirken, düşük loopgain'li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir. Solunum kontrol sistemi bakımından loopgain, solunumsal karışıklığa ya da PaCO₂ düzeyindeki değişikliğe karşılık ventilasyonun nasıl cevap vereceğini ifade etmektedir. Ağır OSA'lı hastalarda hafif olgulara kıyasla NREM uykusunda loopgain'in daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13,17,19).

c) Arousal

Obstrüktif apne ve hipopnelerin büyük kısmında tümünde olmamakla birlikte olayın sonlanması, hava yolunun yeniden açılması; postapneik hiperpne ile birlikte uykudan arousal'a geçiş ile olur. Üstelik, daha ciddi solunumsal olaylar daha uzun arousal'la sonuçlanır. Kortikal arousal lar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle, OSA'lı hastalar gece boyu uyanıklık ve uyku arasında gidip geldiği için, bu durum, hastanın ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişini engellenmektedir. Ayrıca, OSA'lı hastalarda arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği, solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani, erken ya da gereksiz arousal'lar, stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir (13,17).

2.1.5.3. Risk Faktörleri

Üst solunum yolunu daraltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OSA'ya eğilimi artırmaktadır (13,20).

En belirgin risk faktörleri erkek cins ve obezitedir (13,21,22,23). OSA prevalansı 40-65 yaş grubunda artmakta, 65 yaşından sonra azalmaktadır (22). OSA'da kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir (13,16).

Sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı diğer risk faktörlerindedir (13,21,24). Sigara bırakma ile riskin azalacağı bildirilmektedir

(24). Irk ve etnik köken ile ilgili yapılan çalışmalarda zencilerde OSA riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25,26,27). Çocukluk çağında daha sık görülen adenotonsiller büyüme, akromegali, fasiyal dimorfizm ya da mandibuler anormallikler de OSA için risk faktörüdür (13).

Ayrıca akciğer (KOAİ vb.), endokrin (Diyabetes mellitus, hipotroidi), psikiyatrik ve nöromusküler (Amyotrofik lateral skleroz, Multiple skleroz) birçok hastalıkta OSA daha sık görülmektedir (13,28,29,30,31).

2.1.5.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular

2.1.5.4.1. Major semptomlar

OSA'nın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (3).

a) Horlama: Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar sestir. OSA'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (3).

b) Tanıklı apne: OSA'lı hastaların partnerleri tarafından gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiği, ağız ve burunda solunumun durduğu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin devam ettiği tanımlanmaktadır. Tanıklı apne olarak tanımlanan bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiriyum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder (3).

c) Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda sık tekrarlayan apneepizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Özellikle ağır dereceli OSA'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku halinin ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile ilişkilidir (3). Gündüz aşırı uyku hali "Epworth Uykululuk Skalası" ile değerlendirilmektedir (13).

2.1.5.4.2. Kardiyopulmoner Semptomlar

Kardiyovasküler hastalık gelişmesine katkıda bulunan birçok yolak

mevcuttur. Kardiyovasküler etkilenmeye yol açan yolların birçoğunun temeli; OSA'ya bağlı gelişen deoksijenasyon, reoksijenasyon evreleri ve hiperkapni, bunun yanında kapalı üst hava yoluna karşı artmış solunum çabaları, negatif intratorasik basınç ve uyanmalar sonucunda tipik olarak sempatik aktivitede artışın meydana gelmesidir (32).

Buna bağlı olarak uykuda boğulma hissi, atipik göğüs ağrıları, nokturnal aritmiler, dirençli hipertansiyon görülebilmektedir (31).

2.1.5.4.3. Nörokognitif Semptomlar

OSA'da görülen tipik nörolojik şikayetler sabah baş ağrısı, gün içinde uyuklama hali, unutkanlık yorgunluk, kas güçsüzlüğü, epileptik nöbet, senkop, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve yaşam kalitesinde düşmedir (33).

En sık görülen psikiyatrik semptomlar ise; baş ağrısı, uyku kalitesinde bozulma, insomni, kişilik değişikliği, hafızada zayıflama, unutkanlık, libido azalması, empotans, karar verme süreçlerinde bozulma, uyum güçlükleri, depresyon, anksiyete, psikozdur (34,35).

2.1.5.4.4. Diğer Semptomlar

Ağız kuruluğu, gece terlemesi, noktürnal öksürük, noktüri, enürezis, işitme kaybı, gastro özofageal reflü diğer semptomlardır (3,13).

2.1.5.5. Tanı Yöntemleri

2.1.5.5.1. Polisomnografi

OSA tanısı için altın standart tanı yöntemi "polisomnografi" (PSG)'dir (13). PSG: Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir (3).

Erişkinde OSA tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır (15).

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikstapne, hipopne veya RERA veya

C. PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA bulunmasıdır.

2.1.5.5.2. Diğer Tanı Yöntemleri

Sefalometri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, floroskopi, akustik refleksiyon, nazofarengolarenoskopi gibi anatomik bozuklukları saptamaya yardımcı radyolojik yöntemler mevcuttur ancak rutin kullanımları bulunmamaktadır (3,13).

2.1.5.6. Tedavi

Günümüzde uykuda solunum bozukluklarının temel tedavisi mekanik olarak üst hava yollarının genişletilmesine yöneliktir. Etkinliği kesin olarak kanıtlanmış tek tedavi pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulamasıdır. Uygun olarak kullanıldığında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi üst hava yollarındaki kollapsı etkili biçimde tedavi etmektedir (10,13).

Tedavide amaç solunum bozukluğunu düzeltmek olmakla birlikte hastalıkla ilişkili çok sayıda durumun da tedavi edilmesi gerekmektedir (10). Bu nedenle tedavi genel önlemler ve medikal tedavi, spesifik tedaviler olarak gruplanmaktadır (3).

2.1.5.6.1. Genel Önlemler ve Medikal Tedavi

Ağırlığı ne olursa olsun OSA tedavisinde ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır (3).

2.1.5.6.1.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

a) Kilo verme: Obezite OSA'da en önemli risk faktörlerinden biridir (28,36).

Özellikle santral obezite hem üst solunum yolu (ÜSY) açıklığını daraltarak, hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OSA'ya eğilimi artırmaktadır (36).

Ayrıca obezite hipoksemiye provake eder, akciğer volümlerini etkiler ve ÜSY kollapsını kolaylaştırır. Obezlerde lateral farengeal yağ yastıkları ve farenks seviyesinde subkütan yağ dokusu artmıştır (36).

Zayıflayan OSA'lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir (36,37,38,39).

b) Sigara bırakma: Sigara içimi artmış horlama ve OSA ile ilişkilidir. Özellikle ağır içiciler daha büyük risk altındadır. Sigara bırakma ile bu risklerin azaldığı bilinmektedir (24,40).

c) Alkol kullanımının azaltılması: Alkol hem uyku hem uyanıklık üzerine son derece olumsuz etkilidir (10).

Alkol, diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatatör kaslarının elektromiyografik aktivitesini, nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece farenks kollapsı kolaylaşır (36). Akut olarak alkol hipnotik gibi davranmakta ve uyku latansını azaltmakta, gecenin ilerleyen dönemlerinde ise uyku devamlılığını bozmaktadır (10). Alkol ile REM uykusu ve uyanıklılık azalmakta, uyku mimarisi bozulmaktadır. Bu nedenle alkol kullanımının kesilmesi gereklidir (10,41).

d) Sedatif-hipnotiklerden sakınma: Sedatif ilaç kullanımı orofarenksin ve larenksin rijiditesini sağlamada önemli rol oynayan kasları innerve eden sinirlerin

aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını kolaylaştırır (36). Sedatif ilaç kullanımından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır (10).

e) Pozisyon eğitimi: Yatış pozisyonuna geçildiğinde yer çekiminin de etkisine bağlı olarak hem apneli hem de normal bireylerde farens açıklığı daralır. Bu daralma sırtüstü pozisyonda, lateral yatış pozisyonuna göre daha fazladır. Pozisyon aynı zamanda farengeal kasların fonksiyonlarını da etkiler. Ayrıca sırtüstü pozisyonunda dil arkaya kayarak pasajın daha da daralmasına neden olur. Bu nedenle pek çok hastanın apneleri sırtüstü pozisyonunda artar. Bugün için daha çok kabul gören görüş; hastalara lateral pozisyonda yatmasının önerilmesi ama ek önlemler alınmaması yönündedir (36).

f) Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi: OSA'nın pek çok hastalıkla ilişkisi vardır. Özellikle hipotiroidi ve akromegali bu açıdan önemlidir. Bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OSA'yı ortadan kaldıracaktır (28,36,42).

2.1.5.6.1.2. Medikal Tedavi

Farengeal dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş OSA tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (36).

2.1.5.6.2. Spesifik Tedavi

2.1.5.6.2.1. PAP Tedavisi:

PAP tedavisi OSA tedavisinde etkinliği tartışılmayan kendini kanıtlamış standart bir tedavi yöntemidir (43).

PAP tedavisinin uygulama açısından temelde 3 şekli vardır.

1. Sürekli (Continuous) PAP (CPAP)
2. İki farklı basınç düzeyli (Bilevel) PAP (BPAP)

3. Basıncını kendiliğinden ayarlayan (Autotitrating) PAP (APAP)

Eğer doğru bir şekilde basınç ayarı yapılabildiyse uykuda solunum bozukluklarının belirgin şekilde ortadan kaybolmasını ve çok dramatik sonuçlar elde edilmesini sağlar. Bu tedavi ile uykuda solunum bozukluğu tamamen normale dönebilir (43,44).

2.1.5.6.2.2. Ağız İçi Araçlar (AİA):

Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla üst solunum yolu (ÜSY) yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve ÜSY'nun kollabe olmasına engel olmaktır (19,36,45,46).

ASDA tarafından hazırlanan rapora göre AİA tedavisi endikasyonları:

1. Basit horlama ($AHI < 5$), kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OSA,
2. CPAP tedavisinin reddedildiği ya da tolere edilemediği orta ve ağır dereceli OSA,
3. Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalar (47,48,49).

2.1.5.6.2.3. Cerrahi Tedavi:

OSA'nın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. OSA'lı olgularda cerrahinin yeri esas olarak "Düzeltici Cerrahi" şeklinde olmalıdır. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır (36).

2.2. PULMONER HİPERTANSİYON

2.2.1. TANIM

Pulmoner hipertansiyon (PH), 2015 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji

Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzuna göre sağ kalp kateterizasyonu ile dinlenme durumunda llen ortalama pulmoner arter basıncının (PABo) ≥ 25 mmHg olması Şeklinde tanımlanmaktadır (6). İstirahatte llen ortalama pulmoner arter basıncı (PABo) normal değeri 14 ± 3 mmHg, üst sınır 20 mmHg olarak kabul edilmektedir (6).

2.2.2. SINIFLAMA

PH klinik sınıflamasının amacı, çok sayıdaki hastalığı klinik, patolojik bulgular, hemodinamik özellikler ve tedavi stratejilerindeki benzerliklerine göre sınıflandırmaktır. ESC ve ERS tarafından 2015 yılında Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi kılavuzu yayınlamıŐtır. PH klinik olarak beŐ temel grupta sınıflandırılmaktadır (6).

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1.1 İdiyopatik

1.2 Kalıtsal

1.2.1 BMPR2(Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonu

1.2.2 Diğer mutasyonlar

1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı

1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili:

1.4.1 Bağ dokusu hastalığı

1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) infeksiyonu

1.4.3 Portal hipertansiyon

1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı

1.4.5 Őistozomiyaz

1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

1'.1 İdiyopatik

1'.2 Kalıtsal

1'.2.1 EIF2AK4 (Ökaryotiktranslasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4) mutasyonu

1'.2.2 Diğer mutasyonlar

1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı

1'.4 Diğer hastalıklarla ilişkili:

1'.4.1 Bağ dokusu hastalığı

1'.4.2 HIV enfeksiyonu

1". Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

2.1 Sol ventrikülsistolik işlev bozukluğu

2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu

2.3 Kapak hastalığı

2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğumsal kardiyomiyopatiler

2.5 Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı

3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları

3.4 Uykuda solunum bozuklukları

3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları

3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak

3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları

4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

4.2 Diğer pulmoner arter obstrüksiyonları

4.2.1 Anjiyosarkom

4.2.2 Diğer intravasküler tümörler

4.2.3 Arteritler

4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları

4.2.5 Parazitler (hidatidoz)

5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

5.1 Hematolojik bozukluklar: Kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi

5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiyositozis, lenfanjiyoleiomyomatozis

5.3 Metabolik bozukluklar: Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları

5.4 Diğerleri: Pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediyastinit, kronik böbrek yetersizliği (dialize bağımlı olan/olmayan), segmental pulmoner hipertansiyon

PH klinik sınıflamanın yanında hemodinamik olarak da sınıflanmaktadır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması

Tanım	Özellikler	Klinik Gruplar
PH	$PABo \geq 25$ mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	$PABo \geq 25$ mmHg $PKUB \leq 15$ mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalıklarına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
Postkapiller PH İzole postkapiller PH Kombine postkapiller ve prekapiller PH	$PABo \geq 25$ mmHg $PKUB > 15$ mmHg $DBG < 7$ mmHg ve/veya $PVD \leq 3$ WU $DBG \geq 7$ mmHg ve/veya $PVD > 3$ WU	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH
DBG: Diyastolik basınç gradiyenti PABo:Ortalama pulmoner arter basıncı PH: Pulmoner hipertansiyon PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı PVD: Pulmoner vasküler direnç		

2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ, GENETİK ve PATOGENEZ

PH grupları arasında yaygın karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler olmamasına rağmen sol kalp hastalığına bağlı (grup 2) PH'nin en sık görülen tip olduğu bilinmektedir (6,50).

A) Grup 1, PAH: PAH hastalarında distal damar yapısında görülen media hipertrofisi, intimal proliferatif ve fibrotik değişiklikler, perivasküler inflamatuvar birikimlerin eşlik ettiği adventisyal kalınlaşma, pleksiform, dilate lezyonlar ve trombotik lezyonlar ile karakterize patolojik süreci başlatan mekanizma hala netlik kazanmamıştır (50).

Multifaktöriyel bir sürecin söz konusu olduğu bilinmektedir. Bu gelişim sürecinde güçlü vazodilatatör, antiproliferatif ve platelet inhibisyonu yapan

prostosiklinden, tam tersi etkilere sahip tromboksan A2 lehine bozulma mevcuttur. Yine vazokonstriktör ve mitojenik etkiye sahip endotelin salınımında artış; güçlü bir vazodilatör ve platelet aktivasyonu ile vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden NO miktarında azalma mevcuttur (51).

Endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen bu değişiklikler sonucu vazokonstriksiyon, inflamasyon ve fibrozis gelişmekte ve sonuçta pulmoner vasküler dirençte artış meydana gelmektedir. Bu proliferatif süreçte endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve trombositler rol oynamaktadırlar. PAH hastalarında hem küçük çaplı distal hem de proksimal pulmoner arterlerde trombüse rastlanmaktadır. Pulmoner venler ise genellikle etkilenmemiştir (6,50).

Pulmoner venookluzif hastalığa bağlı PH durumunda, septal venlerde ve preseptal venüllerde tıkaçıcı fibrotik lezyonlar, kapiller proliferasyon, pulmoner ödem, alveolar hemoraji, lenfatik dilatasyon ve inflamatuvar infiltrasyon görülmektedir. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibroze rastlanmaktadır (6,52).

İdiyopatik, ailevi veya ilaç ile ilişkili PAH hastaları, PAH hastalarının yaklaşık olarak yarısını oluşturmaktadır (6).

Kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2 (BMP2) geni, TGF- β üst ailesinden kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2'yi kodlayan gendir. Bu polipeptidlerin çeşitli biyolojik işlevleri arasında vasküler hücre proliferasyonunun kontrolü de bulunmaktadır (6). Heterozigot BMP2 mutasyonu kalıtsal PAH hastalarında sık izlenmektedir. Kalıtsal PAH olanlarda Heterozigot BMP2 mutasyonu yaklaşık olarak %75; sporadik olgularda yaklaşık %25 oranında saptanmaktadır (50).

Diğer hastalıklarla ilişkili PAH (APAH) olarak adlandırılan grubun önde gelen sebebi, bağ dokusu hastalıkları (özellikle de sistemik skleroz) ile ilişkili PAH'tır (6).

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, portal hipertansiyon, şistozomiyazis de diğer nadir görülen sebeplerdir (6).

İlaç ve toksinler PH ile ilişkilerinin gücü ve olası nedensel rolleri göz önünde tutularak, “kesin”, “olası”, “mümkün” ya da “olasılık dışı” şeklinde sınıflandırılmıştır (6).

B) Grup 2, sol kalp hastalığına bağlı PH: Sol kalp hastalığına bağlı PH durumunda sol atrial basınç artmaktadır. Pulmoner venöz drenaja karşı oluşan bu dirence cevap olarak, pulmoner venlerde büyüme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveolar hemoraji, lenf damarlarında büyüme görülür. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis vardır (50,53,54).

Bu grupta PH gelişmesinde bünyesel faktörlerin bir rolü olsa bile, özgül genetik bağlantılar kurulamamıştır. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda işlevsel bozukluk sınıfı yükseldikçe PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu bulunan hastaların %60’a, izole LV diyastolik işlev bozukluğu bulunan hastaların da %70’e varan bir kısmı PH ile başvurabilir (6,50,54,55).

Şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunanların hemen hemen hepsinde, semptomatik aort darlığı bulunan hastaların da %65’e yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir (6,50,56).

C) Grup 3, Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH: Distal pulmoner arterlerde hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon, mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyon görülür (50).

Orta düzeyde PH, ciddi interstisyel akciğer hastalığı ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığında sık görülmesine rağmen; ciddi PH bu iki durumda sık izlenmemektedir. Kombine amfizem/fibrozis sendromunda şiddetli PH görülebilir ve prevalansı da yüksektir (6).

D) Grup 4, KTEPH ve diğer PA tıkaçıcıları: KTEPH insidansı %0,5-2 arasında değişmektedir ve çoğunlukla akut emboliden sonra oluşmaktadır (6).

KTEPH’de pulmoner arterlerde organize trombüs görülür. Bunlar lümeni bütünüyle tıkayabileceği gibi, farklı derecelerde darlık, ağ ve bantlar da oluşturabilir. Akut embolik kitlenin pulmoner arterlerde yaptığı mekanik obstrüksiyon ve uzun

dönemde neden olduğu fibrozis, KTEPH patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (50,57,58).

İlişkili trombofilik hastalık (lupus antikoagülan/antifosfolipid antikoru, protein S ve C eksikliği, aktive protein C rezistansı, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği ve faktör VIII yüksekliği) hastaların %31,9'unda, splenektomi ise hastaların %3,4'ünde mevcuttur (50).

E) Grup 5, mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH: Etiyolojileri belirsiz ya da çok faktörlü patolojik tabloları kapsayan heterojen durumlardan oluşur (6).

2.2.4. TANI

PH'den şüphelenilen hastadan alınan dikkatli ve ayrıntılı bir hikaye genellikle tanı için yol gösterici olur. PH' nin en erken belirtileri egzersiz ile ortaya çıkar. Bu nedenle başvuru yakınmalarının eforla ilgili olması beklenen bir durumdur. Semptom ve fizik muayeneye dayanan bu şüpheden sonra hemodinamik kriterlerin doğrulanmasını ve etyolojinin belirlenmesine yönelik kapsamlı incelemelerin yapılması gerekir. Bu kapsamlı incelemeler kardiyoloji, görüntüleme ve solunum hastalıkları alanında uzmanlık gerektiren çok disiplinli bir ekip tarafından değerlendirilmelidir (50).

2.2.4.1. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram (EKG), PH'de destekleyici kanıt sağlayabilir. Ancak normal bir EKG tanıyı dışlamaz. Anormal EKG bulgularının daha ileri olgularda izlenmesi daha olasıdır. EKG anormallikleri; sağ atrial büyümeye işaret eden P pulmonale, sağ eksen sapması, RV hipertrofisi, RV strain, sağ dal bloğu ve QTc uzamasını içerebilir (6).

RV hipertrofisi, bir tarama aracı olarak yetersiz duyarlılık (%55) ve özgüllüğe (%70) sahip iken; RV strain daha duyarlıdır. Hastalık ciddiyeti arttıkça atriyal flutter, hatta atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler bulunabilir. Ventriküler

aritmiler ise nadirdir (6).

2.2.4.2. Akciğer Grafisi

PH hastalarının çoğunda tanı sırasında anormaldir. Ana pulmoner arterde genişleme ve periferik damarlarda “budanma” gözlemlenebilir. Akciğer grafisi tabloyla ilişkili orta şiddette ya da şiddetli akciğer hastalıklarının ya da sol kalp hastalığına bağlı pulmoner venöz hipertansiyonun dışlanmasını kolaylaştırır. Normal bir akciğer grafisi EKG’de olduğu gibi PH tanısını dışlamaz (6,50).

2.2.4.3. Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları

Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları, altta yatan hava yolu ya da akciğer parankim hastalığının tabloya katkısını gösterir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak akciğer hacimlerinde genellikle hafif-orta düzeyde azalma mevcuttur. Bu hastalarda genellikle akciğerde karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) düşüktür (50).

Dinlenme halinde arteriyel oksijen seviyesi normaldir ya da normalin yalnızca biraz altındadır. Arteriyel karbondioksit seviyesi alveoler hiperventilasyon nedeniyle azalmıştır (50).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) durumunda, SFT’de geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu, rezidüel hacimde artış, difüzyon kapasitesinde azalma görülebilir. AKG’sinde ise karbondioksit parsiyel basıncının normal veya hafif artmış olduğu görülür (50).

İnterstisyel akciğer hastalığında, istirahat ve egzersizde difüzyonkapasitesinde düşme, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış görülür. SFT’de restriktif ventilatuvar defekt tipiktir. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesi düşer. Rezidüel hacim normal veya azalmıştır. Zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1)/zorlu vital kapasite (FVC) oranı normal veya hafif artmıştır (6,50).

Sklerodermada, %20 hastada karbonmonoksit için bakılan akciğer difüzyon kapasitesinde azalma görülür (50). Pulmoner interstisyumda değişiklik olmadan karbonmonoksit için bakılan akciğer difüzyon kapasitesinde azalma, pulmoner

venooklüzif hastalığı düşündürmelidir (50).

Noktürnal hipoksemi ve santral uyku apne PAH'da sık görülür (50).

2.2.4.4. Ekokardiyografi

Anamnez, risk faktörleri ve fizik muayene sonucu PH düşünülüyorsa yapılması gereken ilk tetkik ekokardiyografi (EKO) olmalıdır. PH'nin kalp üzerindeki etkilerinin görüntülemesinden ve doppler ölçümlerinden tahmini PAB'ın hesaplanmasından dolayı, tanı koyma sürecinde merkezi role sahiptir. PAB'ın hesaplanmasında triküspit doruk geri kaçış jet hızı temel alınır (6).

PH şüphesi doğuran diğer ekokardiyografik bulgular: RA ve RV genişlemesi, interventriküler septumun düzleşerek sol ventrikülün "D" şeklini alması, RV duvar kalınlığında artma, pulmoner arter dilatasyonu ve perikardiyal efüzyondur (6,50).

Sonuç olarak ekokardiyografik inceleme PH olasılık düzeyini belirtmelidir. ESC kılavuzu PH kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda zirve triküspit yetersizlik akım hızına dayalı PH olasılığının varlığını, ekokardiyografik değişkenlere göre sınıflandırmıştır (Tablo 2) (6).

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon kuşkusu taşıyan semptomatik hastalarda ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (m/s)	Diğer ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon bulgularının varlığı	Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı
≤ 2.8 ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
≤ 2.8 ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2.9-3.4	Yok	Yüksek
2.9-3.4	Var	
> 3.4	Gerekli değil	

Zirve triküspit yetersizlik akım hızına ek olarak kullanılan EKO bulguları mevcuttur (Tablo 3). EKO bulgularına göre olasılık düzeyini değiştirmek için, Listedeki en az iki farklı kategoriden (A/B/C) ekokardiyografik bulgular mevcut olmalıdır (6).

PH olasılığı düşük, orta ve yüksek olasılık düzeyi olarak değerlendirilir. Ekokardiyografik değerlendirme, hastalarda kardiyak kateterizasyon ihtiyacı kararı

için gereklidir (6). EKO, PH'den kuşkulanan ya da tanının doğrulandığı olgularda PH'nin nedenlerini saptamada yararlıdır (6).

Tablo 3: Zirve triküspit yetersizlik akım hızına ek olarak pulmoner hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için kullanılan ve pulmoner hipertansiyonu düşündüren ekokardiyografi bulguları

A: Ventrikül	B: Pulmoner Arter	C: Vena Cava İnférieur ve Sağ Atriyum
Sağ ventrikül/sol ventrikül bazal çap oranı >1,0	Sağ ventrikül çıkış akımı doppler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya midsistolik çentiklenme	Azalmış inspratuvar kollapsla birlikte inferior vena cava çapı >21 mm
Intraventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantrisite indeksi sistol ve/veya diyastolde >1,1	Erken diyastolik pulmoner yetersizlik akım hızı >2,2 m/sn	Sağ atriyum alanı > 18cm ²
	Pulmoner arter çapı >25 mm	

2.2.4.5. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

Tedavi edilme potansiyeli taşıyan KTEPH hastalarını saptamak amacıyla, PH hastalarında ventilasyon/ perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için, KTEPH'de ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olmaya devam etmektedir (6).

2.2.4.6. Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi, Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi ve Pulmoner Anjiyografi

BT görüntüleme, kardiyak, vasküler, parankimal ve mediastinel anormallikler hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. PH tanısında (PA ve RV genişlemesi), KTEPH veya akciğer hastalıkları gibi PH sebepleri, PAH sebeplerine yönlendirmede (sistemik sklerozda özefagusta genişleme, pulmoner venöz dönüş anomalisi gibi konjenital kalp defektleri) yararlı bilgiler sağlayabilir (6).

Yüksek çözünürlüklü BT, akciğer parankimini ayrıntılı olarak görüntüler ve interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yüksek çözünürlüklü BT, klinik PVOH kuşkusu bulunan olgularda çok yararlı olabilir. Yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşmayla tipik interstisyel

ödem değişiklikleri, PVOH'u düşündürür (6,50). İki taraflı yaygın interlobüler septum kalınlaşması ve sınırları belirsiz, küçük, sentrilobüler, nodüler opasiteler, pulmoner kapiller hemanjiyomatozu düşündürür (50).

Cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede, kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilir. Bu yöntemle tam tıkanma, bantlar ve ağlar gibi tipik anjiyografik KTEPH bulguları ve intimal düzensizlikler, dijital subtraksiyon anjiyografisindeki kadar doğru ve güvenilir biçimde saptanabilir (50).

2.2.4.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntülemesi RV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlar. Kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi, PA distensibilitesi ve RV kitlesi gibi özelliklerin, invaziv olmayan yoldan saptanmasına olanak verir. Konjenital kalp hastalıkları şüphesinde ekokardiyografi kesin değilse KMR faydalı olabilir (6,50).

2.2.4.8. Kan Testleri ve İmmünolojik Testler

Tüm hastalarda rutin biyokimyasal parametreler, hematoloji testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. HIV ve hepatit olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir (6).

İPAH hastalarının %40'a yakın bir bölümünde, genellikle düşük titrelerde (1:80) olmakla birlikte antinükleer antikorlar yükselmiştir (6).

Sistemik sklerozda PAH prevalansı yüksek olduğu için, bu hastalık dışlanması gereken en önemli BDH'dir. Sınırlı sklerodermada, genellikle antisentromer antikorlar ve dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To ve U1-RNP gibi diğer antinükleer antikorlar pozitifdir. Yaygın skleroderma formunda genellikle U3-RNP pozitifdir (6).

Sistemik lupus eritematozus bulunan kişilerde, antikardiolipin antikorlar bulunabilir. KTEPH'de, antifosfolipid antikorlar da dahil olmak üzere trombofili taraması yapılmalı; lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor taramaları

gerçekleştirilmelidir (6).

N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) PH hastalarında yüksek seyredebilir ve bu hastalarda bağımsız bir risk belirleyicisidir (6).

2.2.4.9. Batın Ultrasonografisi

Batın ultrasonografisi (USG) ile karaciğer sirozu veya portal hipertansiyon ekarte edilebilir (6).

2.2.4.10. Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vazoreaktivite

PAH ve KTEPH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek ve seçilmiş hastalarda pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek için SKK yapılması gerekir (6). SKK sırasında; PAB (sistolik, diyastolik ve ortalama), sağ atriyal basınç, PKUB ve RV basıncı ölçülmelidir. Kalp debisi üç kez ölçülmeli ve oksijen tüketimi değerlendiriliyorsa, ölçümlerde tercihen termodilüsyon ya da Fick yöntemi kullanılmalıdır. Sistemik-pulmoner şant olması durumunda Fick yönteminin kullanılması zorunludur (6).

Superior vena kava, inferior vena kava, PA ve sistemik arter kanlarında oksijen satürasyonu da belirlenmelidir. PVD'nin hesaplanması için bu ölçümler gereklidir. Her hastada kademeli olarak O₂ saturasyonu değerlendirmesi yapılmalıdır. Pulmoner arter O₂ saturasyonu >%75 saptandığında sol-sağ şanttan şüphelenilmelidir (6).

Sol kalp hastalığına bağlı PH ayırıcı tanısı için yeterli PKUB ölçümleri yapılmalıdır. Koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği risk faktörleri olan hastalarda ilave olarak sol kalp kateterizasyonu yapılabilir. PKUB'de beklenmeyen derecede yükseklikler saptanması durumunda olası yanlışlıkları ortadan kaldırmak için LV diyastol sonu basıncının ölçülmesi önemlidir (6).

PAH'ta tanısal SKK yapılırken, uzun süreli kalsiyum kanal blokeri tedavisinden yarar görecektir İPAH ve ilaç ile ilişkili PAH hastalarını saptamak için vazoreaktivite testi de yapılmalıdır. Pozitif akut yanıt (pozitif akut yanıt veren hasta) kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ortalama PAB değerinde ≥ 10

mmHg azalma ile mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (6).

2.2.5. OSA VE PULMONER HİPERTANSİYON

OSA tanısı koyulan hastaların yaklaşık %20' sinde pulmoner hipertansiyon görülmekte olup, bu hastalarda mortalitenin önemli bir nedenidir (17).

OSA hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişmesinde en olası mekanizma obstrüktif apneler sırasında gelişen hipoksidir (1,7,10).

Hipoksiye yanıt olarak pulmoner arter basıncı aniden yükselir ve bu gece boyunca sıkça tekrarlanır. Pulmoner hipertansiyonu olan OSA hastalarında olmayanlara göre hipoksiye artmış pulmoner vasküler reaktivite olduğu gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon olan bireylerin daha hipoksik ve hiperkapnik olduğunu ve solunum fonksiyon testlerinin obstrüktif patern sergilediği belirlenmiştir (10).

Pulmoner hipertansiyon olan bireylerin gece desatürasyon sürelerinin daha fazla ve minimum oksijen saturasyonu değerlerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır. Buradan yola çıkarak pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin AHI' den ziyade SFT ve arteriyel kan gazı değerleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (10,59).

OSA' da pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir ancak prevalansı düşüktür ve çoğunlukla primer pulmoner hipertansiyonda rastlanan basınçlara kıyasla daha düşük olan 25-30 mmHg civarında bulunur (60,61).

Pulmoner hipertansiyon olan OSA olgularının büyük kısmı sol kalp hastalığı, parankimal akciğer hastalığı, obezite ve daha fazla oksijen desatürasyon seviyesine sahip olma eğilimindedir (10).

OSA hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişimini etkileyen faktörler; Beden kitle indeksi, yaş, gündüz ve gece parsiyel oksijen basıncı veya oksijen saturasyon değerleri, FEV1 veya FEV1/FVC ve AHI olarak sıralanabilir (62,63).

CPAP ile tedavi OSA ile birlikte pulmoner hipertansiyon olgularında pulmoner arter basıncını düşürür. Pulmoner hipertansiyon tanısı konan olgularda OSA varlığından şüpheleniyorsa veya tarama testi sonuçları pozitif ise PSG

yapılmalıdır. OSA hastaların izleminde ise PH için rutin araştırılma yapılmasına gerek yoktur (10,64).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uyku Merkezi-Polisomnografi Laboratuvarı ve Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nın yazılı izinleri alınarak elde edilen verilerle, multidisipliner şekilde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi.

Kliniğimizde 2016-2017 yıllarında hastanemiz uyku merkezinde polisomnografi tetkikine tabi tutulan 645 hasta çalışmaya alındı. Hastalar retrospektif olarak yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, kronik hastalıkları açısından değerlendirildi.

Hastaların OSA tanısı polisomnografi ile koyuldu. PSG kayıtlarından total uyku süresi, total apne sayısı, total hipopne sayısı, apne hipopne indeksi, ortalama oksijen saturasyonu, en düşük oksijen saturasyonu elde edildi.

PSG'de apne hipopne indeksi 5' in altında olan hastalar basit horlama olarak değerlendirildi ve kontrol grubunu oluşturdu. AHI 5 ve 5' in üzerinde olan hastalar obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı aldı. AHI 5-15 arasında olan hastalar hafif, 16-30 arasında olanlar orta, 30 ve üzerinde olan hastalar ağır OSA olarak değerlendirildi. Hastaların hemoglobin, hematokrit değerleri labarotuvardan sonuçlarından elde edildi.

Çalışma hastalarının PH tanısı ve derecelendirmesi için EKO sonuçları incelendi. EKO'da; sol ventrikül diyastolik çap, sağ ventrikül diyastolik çap, sol ventrikül sistolik çap, sağ atriyum çapı, IVS diyastol, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül arka duvar, sistolik pulmoner arter basıncı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ortalama pulmoner arter basıncı, aort kapak yetmezliği, triküspit kapak yetmezliği, pulmoner kapak yetmezliği, mitrak kapak yetmezliği değerleri kaydedildi. OSA tanısı alan hastalar EKO'daki ortalama pulmoner arter basınçlarına (PABo)' göre 3 gruba ayrıldı.

1.grup PABo normal olan (25 mmHg'in altında) hastalar

2.grup PABo 25 -35 mmHg (orantılı pulmoner hipertansiyon) olan hastalar

3. grup PABo 35 mmHg ve üzerinde (orantısız pulmoner hipertansiyon) olan hastalar

Pulmoner arter basıncı ile OSA arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm OSA ve basit horlama (kontrol) gruplarında hastaların klinik, demografik verileri ile PABo değerleri ve PH sıklığı analiz edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17 kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sürekli değişkenler için aritmetik ortalama, standart sapma değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile test edilmiş olup, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçümsel iki verinin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesinde korelasyon analizleri kullanılmıştır. Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi için çoklu lojistik regresyon analizi (backward) yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde PH ile ilişkili bulunan değişkenler modele konulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) <0,05 olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların %30,9'u (n:199) kontrol grubunda ($AHI < 5$) , %69,1'i (n:446) OSA grubunda ($AHI \geq 5$) değerlendirildi. Tüm olguların 238'i (%36,8) kadın, 407'si (%63,2) erkekti.

OSA grubunda ortalama yaş $58,1 \pm 11,5$ kontrol grubunda ortalama yaş $55,1 \pm 11,8$ olarak saptandı. OSA grubunda 147 kişi (%33) kadın, 299 kişi (%67) erkek, kontrol grubunda ise 91 kişi (%46) kadın, 108 kişi (%54) erkekti. OSA grubunda ortalama yaşın kontrol grubuna göre daha ileri olduğu görüldü. Hem OSA grubunda hem kontrol grubunda erkek olguların sayısı kadınlara göre daha fazlaydı. Erkek olgularda OSA görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,002). OSA grubunda BKİ ortalama $34,0 \pm 8,0$ kg/m², kontrol grubunda $31,0 \pm 7,0$

kg/m² olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,001). OSA hastalarının ve kontrol gruplarının temel ve klinik özellikleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun temel ve klinik özellikleri

	OSA hastaları (AHI ≥5) (n:446) n(%)	Kontrol grubu (AHI <5) (n:199) n(%)	P değeri
Yaş (Ort±SS)	58,1±11,5	55,1± 11,8	0,061
Cinsiyet			
Kadın	147(33)	91(46)	0,002
Erkek	299(67)	108(54)	
BKİ (Ort±SS)	34,0±8,0	31,0±7,0	0,001
Sigara			
İçen	206(46)	110(55)	0,730
İçmeyen	240(54)	89(45)	
Sigara(paket/yıl) (Ort±SS)	17,0±28,0	16,0±26,0	0,737
Hipertansiyon	229(51)	89(45)	0,120
Diyabetes mellitus	124(28)	57(29)	0,826
Kronik böbrek yetmezliği	18(4)	1(0,5)	0,028
Koroner arter hastalığı	82(18)	21(10,6)	0,017
Konjestif kalp yetmezliği	12(2)	3(2)	0,523
Serebrovasküler hastalık	4(0,9)	2(1)	1,00
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	42(10)	39(20)	<0,001
Astım	84(19)	39(20)	0,820
İntertisyel akciğer hastalığı	3(0,7)	3(2)	0,028

AHI: Apne hipopne indeksi BKİ: Beden kitle indeksi

OSA olarak değerlendirilen 446 olgu; hafif, orta ve ağır OSA olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu olguların 191'i (%42,9) hafif, 99'u (%22,2) orta, 156'sı (%34,9) ağır OSA olarak değerlendirildi.

Hafif OSA hastalarında ortalama yaş 59,0±11,0; orta OSA hastalarında 58,0±10,0; ağır OSA hastalarında 57,0±12,0 saptandı. Tüm OSA gruplarında ve kontrol grubunda erkek olguların sayısı kadınlara göre daha fazlaydı. Tüm OSA gruplarında erkeklerde OSA görülme sıklığı, kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,001).

Hafif OSA hastalarında ortalama BKİ 32,5±6,6 kg/m², orta OSA hastalarında 34,4±9,9 kg/m², ağır OSA hastalarında 35,7±7,5 kg/m² saptandı. BKİ' nin arttıkça, OSA'nın ağırlığının arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:<0,001). Hafif, orta, ağır OSA gruplarının ve kontrol grubunun temel ve klinik özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun temel ve klinik özellikleri

	Hafif OSA hastaları (AHI:5-15) (n:191) n(%)	Orta OSA hastaları (AHI:16-30) (n:99) n(%)	Ağır OSA hastaları (AHI>30) (n:156) n(%)	Kontrol grubu (AHI<5) (n:199) n(%)	P değeri
Yaş (Ort±SS)	59,0±11,0	58,0±10,0	57,0±12,0	55,0±12,0	0,208
Cinsiyet					0,001
Kadın	75(39)	32(32)	40(26)	91(46)	
Erkek	116(61)	67(68)	116(74)	108(54)	
BKİ (Ort±SS)	32,5±6,6	34,4±9,9	35,7±7,5	31,0±6,5	<0,001
Sigara İçen	85(45)	52(53)	44,2(44)	110(55)	0,536
İçmeyen	106(55)	47(47)	55,8(56)	89(45)	
Sigara(paket/yıl) (Ort±SS)	16,7±28,2	18,9±31,7	15,5±25,3	16,1±26,0	0,705
Hipertansiyon	93(49)	46(47)	90(58)	89(45)	0,093
Diyabetes mellitus	47(25)	29(29)	48(31)	57(29)	0,614
Kronik böbrek yetmezliği	11(6)	1(1)	6(4)	1(0,5)	0,011
Koroner arter hastalığı	36(19)	22(22)	24(15)	21(11)	0,037
Konjestif kalp yetmezliği	3(2)	2(2)	7(4,4)	3(2)	0,229
Serebrovasküler hastalık	1(0,5)	1(1)	2(1)	2(1)	0,903
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	19(10)	13(13)	10(6)	39(20)	0,001
Astım	49(26)	13(13)	22(14)	39(20)	0,017
İntertisyel akciğer hastalığı	1(0,5)	1(1)	1(0,6)	3(2)	0,750

AHI:Apne hipopne indeksi BKİ: Beden kitle indeksi

OSA hastalarında ortalama total uyku süresi 282,5±95,9 dakika; total apne sayısı 107,3±110,4; total hipopne sayısı 26,2±53,1; ortalama oksijen saturasyonu %92,7±4,3; en düşük oksijen saturasyonu %77,9±13,2 saptandı. OSA hastalarının PSG kayıtlarından elde edilen bulgular tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Obstrüktif uyku apnesi hastalarının polisomnografi özellikleri

	Ortalama±SS	Min-Max
Total uyku süresi	282,5±95,9	30-493
Total apne sayısı	107,3±110,4	0-801
Total hipopne sayısı	26,1±53,1	0-453
Apne hipopne indeksi	28,5±23,2	5-109
Ortalama oksijen saturasyonu	92,7±4,3	62-98
En düşük oksijen saturasyonu	77,9±13,2	20-94

Hafif OSA hastalarında total apne sayısı ortalama 35,1±24,3; orta OSA hastalarında 77,4±40,6; ağır OSA hastalarında 214,6±12,1 saptandı. Total apne sayısı ve total hipopne sayısı arttıkça OSA’nın ağırlığının arttığı görülmüştür.

Hafif OSA hastalarında ortalama oksijen saturasyonu %93,6±2,9; orta OSA hastalarında %93,3±3,1; ağır OSA hastalarında %91,1±5,6 saptandı. Ağır OSA grubunda ortalama oksijen saturasyonunun diğer gruplar ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür.

Hafif OSA hastalarında en düşük oksijen saturasyonu %82,3±9,5; orta OSA hastalarında %79,3±10,9; ağır OSA hastalarında %71,6±15,8 saptandı. OSA’nın ağırlığı arttıkça en düşük oksijen saturasyonu değerinin düştüğü görülmüştür.

Hafif, orta, ağır OSA gruplarının ve kontrol grubunun PSG bulguları tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastalarının ve kontrol grubunun polisomnografi özellikleri

	Hafif OSA hastaları (AHI:5-15) (n: 191) Ortalama±SS	Orta OSA hastaları (AHI:16-30) (n:99) Ortalama±SS	Ağır OSA hastaları (AHI>30) (n:156) Ortalama±SS	Kontrol grubu (AHI<5) (n:199) Ortalama±SS
Total uyku süresi	284,0±96,1	284,9±95,5	279,1±96,1	264,0±89,2
Total apne sayısı	35,1±24,3	77,4±40,6	214,6±12,1	7,1±6,6
Total hipopne sayısı	13,1±19,5	29,7±42,1	39,8±78,1	2,2±4,7
Apne hipopne indeksi	9,9±3,0	22,4±3,8	55,1±19,3	1,9±1,5
Ortalama O₂ saturasyonu	93,6±2,9	93,3±3,1	91,1±5,6	93,0±2,9
En düşük O₂ saturasyonu	82,3±9,5	79,3±10,9	71,6±15,8	87,2±7,3

OSA hastalarında Hb ortalama 13,9±1,5 g/dl; Hct ortalama %42,1±4,4; LDL ortalama 118±36 mg/dl; HDL ortalama 47±14 mg/dl; total kolesterol ortalama 198±43 mg/dl; trigliserid ortalama 171±96 mg/dl saptanmıştır.

Kontrol grubunda Hb ortalama 13,8±1,7 g/dl; Hct ortalama 41,7±4,9; LDL ortalama 115,0±35,0 mg/dl, HDL ortalama 48±14 mg/dl; total kolesterol ortalama 157,0±74,0 mg/dl; trigliserid ortalama 156,0±75,0 mg/dl saptanmıştır.

OSA ve kontrol grubun labarotuar tetkikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da total kolesterol ve trigliserid değerleri OSA grubunda daha yüksek bulunmuştur.

OSA hastaları ve kontrol grubunun labarotuar tetkikleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun labarotuvuar bulguları

	OSA hastaları (AHI ≥5) (n:446)			Kontrol grubu (AHI <5) (n:199)			P değeri
	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	
Hemoglobin	13,9±1,5	9,1	18,2	13,8±1,7	7,4	17,5	0,766
Hematokrit	42,1±4,4	27,1	54,3	41,7±4,9	22,7	55,2	0,553
HDL	47,0±14,0	75	99	48,0±14,0	10	99	0,701
LDL	118,0±36,0	4	244	115,0±35,0	10	200	0,824
Total kolesterol	198,0±43,0	10	323	157,0±74,0	64	357	0,288
Trigliserid	171,0±96,0	28	585	156,0±75,0	49	447	0,144

Hafif, orta, ağır OSA gruplarının ve kontrol grubunun labarotuvuar tetkikleri incelendiğinde, ağır OSA grubunda Hb değeri ortalama 14,1±1,6 g/dl; hct ortalama %42,8±4,5 saptanmış, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (p:0,402 ve 0,162).

Hafif OSA hastalarında ortalama HDL 48,7±15,4mg/dl; orta OSA hastalarında 47,2±13,1 mg/dl; ağır OSA hastalarında 43,5±12,7 mg/dl; kontrol grubunda ise 47,5±13,6 mg/dl saptanmıştır (p:0,003).

Hafif OSA hastalarında ortalama trigliserid düzeyi 175,0±99,0 mg/dl; orta OSA hastalarında 150,0±78,0 mg/dl; ağır OSA hastalarında 180,0±99,0 mg/dl; kontrol grubunda ise 156,0±75,0 mg/dl saptanmıştır (p:0,037).

Tüm gruplar arasında HDL düzeylerinde farkın kaynaklandığı gruplar; kontrol-ağır OSA, hafif-ağır OSA gruplarıdır. Trigliserid düzeylerinde farkın kaynaklandığı gruplar ise; kontrol-ağır OSA, orta-ağır OSA gruplarıdır.

Hafif, orta, ağır OSA gruplarının ve kontrol grubunun labarotuvuar tetkikleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun labarotuvuar bulguları

	Hafif OSA hastaları (AHI:5-15) (n:191) Ort±SS	Orta OSA hastaları (AHI:16-30) (n:99) Ort±SS	Ağır OSA hastaları (AHI>30) (n:156) Ort±SS	Kontrol grubu (AHI<5) (n:199) Ort±SS	P değeri
Hemoglobin	13,8±1,5	13,8±1,5	14,1±1,6	13,8±1,7	0,402
Hematokrit	41,7±4,2	41,8±4,4	42,8±4,5	41,7±4,9	0,162
HDL	48,7±15,4	47,2±13,1	43,5±12,7	47,5±13,6	0,003
LDL	120,6±37,6	113,1±32,7	118,5±35,6	115,0±34,6	0,305
Total kolesterol	203,0±42,0	190,0±41,0	196,0±44,0	156,0±75,0	0,079
Trigliserid	175,0±99,0	150,0±78,0	180,0±99,0	156,0±75,0	0,037

OSA hastalarında LVEF %57,9±6,9; kontrol grubunda %59,3±4,2 saptanmıştır. OSA hastalarında LVEF kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,03).

OSA hastalarında ortalama pulmoner arter basıncı 15,3±9,7mmHg, sistolik pulmoner arter basıncı 26,3±10,8 mmHg saptanmıştır. Kontrol grubunda ortalama pulmoner arter basıncı 14,9±9,1 mmHg, sistolik pulmoner arter basıncı 26,1±10,1mmHg saptanmıştır. PABo ve PABs OSA hastalarında daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. PABo ile AHİ ve PABs ile AHİ değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile de değerlendirildi ancak aralarında anlamlı ilişki bulunamadı.

OSA hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları

	OSA hastaları (AHI \geq 5) (n:446) n(%)	Kontrol grubu (AHI<5) (n:199) n(%)	P değeri
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Ort \pm SS)	57,9 \pm 6,9	59,3 \pm 4,2	0,037
Ortalama pulmoner arter basıncı (Ort \pm SS)	15,3 \pm 9,7	14,9 \pm 9,1	0,764
Sistolik pulmoner arter basıncı (Ort \pm SS)	26,3 \pm 10,8	26,1 \pm 10,1	0,555
Aort kapak yetmezliği Yok Hafif Orta Ağır	303(68) 142(31) 1(1) 0(0)	132(66) 67(34) 0(0) 0(0)	0,732
Mitral kapak yetmezliği Yok Hafif Orta Ağır	71(16) 369(83) 6(1) 0(0)	26(13) 172(86) 1(1) 0(0)	0,531
Pulmoner kapak yetmezliği Yok Hafif Orta Ağır	346(78) 100(22) 0(0) 0(0)	156(78) 43(22) 0(0) 0(0)	0,818
Triküspit kapak yetmezliği Yok Hafif Orta Ağır	63(14) 370(83) 13(3) 0(0)	23(12) 173(87) 3(1) 0(0)	0,722

Hafif OSA hastalarında ortalama LVEF % 58,4 \pm 5,8; orta OSA hastalarında %58,3 \pm 5,2; ağır OSA hastalarında %57,1 \pm 8,9; kontrol grubunda ise %59,3 \pm 4,2 saptandı. Kontrol grubunda LVEF diğer gruplara göre daha yüksek iken, ağır OSA grubunda en düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,149).

Hafif OSA hastalarında PABo ortalama 15,3 \pm 10,1 mmHg; orta OSA hastalarında 16,1 \pm 10,1 mmHg; ağır OSA hastalarında 14,9 \pm 9,2 mmHg; kontrol grubunda ise 14,9 \pm 9,1 mmHg saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,770).

Hafif OSA hastalarında PABs $26,5 \pm 11,2$ mmHg; orta OSA hastalarında $27,1 \pm 11,2$ mmHg; ağır OSA hastalarında $25,5 \pm 10,1$ mmHg; kontrol grubunda ise $26,1 \pm 10,1$ mmHg saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,430).

Hafif, orta, ağır OSA hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları

	Hafif OSA hastaları (AHI:5-15) (n:191)	Orta OSA hastaları (AHI:16-30) (n:99)	Ağır OSA hastaları (AHI>30) (n:156)	Kontrol grubu (AHI<5) (n:199)	P değeri
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Ort±SS)	58,4±5,8	58,3±5,2	57,1±8,9	59,3±4,2	0,149
Ortalama pulmoner arter basıncı (Ort±SS)	15,3±10,1	16,1±10,1	14,9±9,2	14,9±9,1	0,770
Sistolik pulmoner arter basıncı (Ort±SS)	26,5±11,2	27,1±11,2	25,5±10,1	26,1±10,1	0,430
Aort kapak yetmezliği					
Yok	135(71)	64(65)	104(67)	132(66)	0,848
Hafif	55(28)	35(35)	52(33)	67(34)	
Orta	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	
Ağır	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Mitral kapak yetmezliği					
Yok	34(18)	17(17)	20(13)	26(13)	0,815
Hafif	154(81)	81(82)	134(86)	172(86)	
Orta	3(1)	1(1)	2(1)	1(1)	
Ağır	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Pulmoner kapak yetmezliği					
Yok	145(76)	78(79)	123(79)	156(78)	0,805
Hafif	46(24)	21(21)	33(21)	43(22)	
Orta	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Ağır	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Triküspit kapak yetmezliği					
Yok	28(15)	8(8)	27(17)	23(12)	0,245
Hafif	155(81)	87(88)	128(82)	173(87)	
Orta	8(4)	4(4)	1(1)	3(1)	
Ağır	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

OSA hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon tanısı bulunmayan (PAB_o<25) ve pulmoner hipertansiyon tanısı bulunan (PAB ≥25) hastaların sıklığı karşılaştırıldığında; OSA hastalarında 365 (%82) kişinin, kontrol grubunda ise 163 (%82) kişinin PH tanısının bulunmadığı görüldü.

OSA hastalarında 81 (%18) kişinin PH tanısı bulunmakta iken, kontrol grubunda 36 (%18) kişinin PH tanısı olduğu görüldü. Orantısız PH (PABo>35) tanılı hasta sayısı OSA grubunda 31 (%7) kişi iken, kontrol grubunda 7 (%3) kişi olarak bulundu. Hem OSA hem kontrol grubunda PH tanı oranı %18 olarak saptandı ancak orantısız PH tanısı OSA grubunda daha yüksek bulundu.

OSA hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı

	OSA hastaları (AHI ≥5) (n:446)	Kontrol Grubu (AHI<5) (n:199)	P değeri
	n (%)	n (%)	
Pulmoner hipertansiyon olmayan (PABo<25)	365(82)	163(82)	0,454
Pulmoner hipertansiyon olanlar (PABo≥25)	81(18)	36(18)	
Orantılı pulmoner hipertansiyon (PABo:25-35)	50(11)	29(15)	
Orantısız pulmoner hipertansiyon (PABo>35)	31(7)	7(3)	

Erkek OSA hastalarında 259 (%87) kişide PH tanısı bulunmazken, orantılı PH tanısı 27 (%9) kişide, orantısız PH tanısı 13 (%4) kişide bulunmaktadır. Erkek kontrol grubunda 91 (%84) kişide PH tanısı bulunmazken, orantılı PH tanısı 14 (%13) kişide, orantısız PH tanısı 3 (%3) kişide bulunmaktadır. Orantısız PH tanısı erkek OSA grubunda erkek kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,882).

Kadın OSA hastalarında 106 (%72) kişide PH tanısı bulunmazken, orantılı PH tanısı 23 (%16) kişide, orantısız PH tanısı 18 (%22) kişide bulunmaktadır. Kadın kontrol grubunda 72 (%79) kişide PH tanısı bulunmazken, orantılı PH tanısı 15 (%16) kişide, orantısız PH tanısı 4 (%5) kişide bulunmaktadır. Orantısız PH tanısı kadın OSA grubunda kadın kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,126).

Hafif, orta, ağır OSA grubu ve kontrol grubunun PH sıklığı karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda PH tanılı hasta sayısı 36 (%18) iken, hafif OSA hastalarında 34 (%18), orta OSA hastalarında 21(%21),ağır OSA hastalarında 26 (%17) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,521).

Tablo 13. Hafif, orta, ağır obstrüktif uyku apnesi hastaları ve kontrol grubunda pulmoner hipertansiyon sıklığı

	Hafif OSA Hastaları (AHI:5-15) (n:191)	Orta OSA Hastaları (AHI:16-30) (n:99)	Ağır OSA Hastaları (AHI>30) (n:156)	Kontrol Grubu (AHI<5) (n:199)	P değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pulmoner hipertansiyon olmayan (PABo<25)	157(82)	78(79)	130(83)	163(83)	0,521
Pulmoner hipertansiyon olanlar (PABo≥25)	34(18)	21(21)	26(17)	36(18)	
Orantılı pulmoner hipertansiyon (PABo:25-35)	22(12)	13(13)	15(10)	29(15)	
Orantsız pulmoner hipertansiyon (PABo>35)	12(6)	8(8)	11(7)	7(3)	

OSA tanısı olan 446 hasta PH tanısı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve temel klinik özellikleri, labarotuvuar bulguları, PSG ve EKO bulguları karşılaştırıldı.

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama yaş 56,9±11,3 iken, PH tanısı bulunan grupta 62,6±11,3 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:<0,001).

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta 259 (%71) kişi erkek iken, 106 (%29) kişi kadındı. PH tanısı bulunan grupta ise 40 (%49) kişi erkek iken, 41 (%51) kişi kadındı.

BKİ; OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama 33,6±7,6 kg/m² iken PH tanısı bulunan grupta 35,8±8,9 kg/m²saptandı (p:0,057).

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta 187 (%51,2) hasta sigara içmemekte iken, 178 (%48,8) hasta sigara içmekteydi. PH tanısı bulunan grupta 28 (%34,6) hasta içmekte, 53 (%65,4) hasta içmemekteydi. PH tanısı bulunan ve bulunmayan OSA hastalarında sigara kullanma oranı daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,02).

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama sigara paket/yıl değeri $17,5 \pm 28,4$ iken, PH tanısı bulunan grupta $13,6 \pm 26,4$ bulundu (p:0,055).

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama O₂ saturasyonu %93,0 \pm 3,0 ve en düşük O₂ saturasyonu %78,0 \pm 12,0 iken, PH tanısı bulunan grupta ortalama O₂ saturasyonu %90,0 \pm 6,0 ve en düşük O₂ saturasyonu %74,0 \pm 15,0 bulundu (p:0,004 ve p:0,026).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri; OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama $14,1 \pm 1,4$ g/dl ve %42,0 \pm 5,0 iken, PH tanısı bulunan grupta $13,1 \pm 1,7$ g/dl ve %40,6 \pm 5,1 saptandı. PH tanısı olan grupta Hb ve Hct olmayan gruba göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:<0,001 ve p:0,001).

OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama LDL $120,0 \pm 36,0$ g/dl, total kolesterol $201,8 \pm 41,6$ g/dl iken; PH tanısı bulunan grupta LDL $106,0 \pm 33,0$ g/dl, total kolesterol $180,9 \pm 43,3$ g/dl saptandı. PH tanısı bulunan grupta LDL ve total kolesterol daha düşük saptandı ve istatistiksel anlamlı bulundu (p:0,001 ve p:<0,001).

PH olan ve olmayan OSA tanılı hastaların klinik özellikleri, polisomnografi ve labarotuar bulguları tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan obstrüktif uyku apnesi tanılı hastaların klinik özellikleri, polisomnografi ve labarotuvuar bulgularının değerlendirilmesi

	PABo<25mmHg (n:365) (Ort±SS)	PABo≥25mmHg (n:81) (Ort±SS)	P değeri
Yaş	56,9±11,3	62,6±11,3	<0,001
Cinsiyet			
Erkek n(%)	259(71)	40(49)	<0,001
Kadın n(%)	106(29)	41(51)	
BKİ	33,6±7,6	35,8±8,9	0,057
Sigara			
İçen n(%)	178(48,8)	28(34,6)	0,020
İçmeyen n(%)	187(51,2)	53(65,4)	
Sigara paket/yıl	17,5±28,4	13,6±26,4	0,055
Total apne sayısı	110,0±114,0	93,0±89,0	0,478
Total hipopne sayısı	15,1±49,7	30,2±66,5	0,458
Apne hipopne indeksi	28,8±23,7	27,1±21,2	0,857
Ortalama O₂ saturasyonu	93,0±3,0	90,0±6,0	0,004
En düşük O₂ saturasyonu	78,0±12,0	74,0±15,0	0,026
Hemoglobin	14,1±1,4	13,1±1,7	<0,001
Hematokrit	42,4±4,1	40,6±5,1	0,001
LDL	120,0±36,0	106,0±33,0	0,001
HDL	46,8±14,2	45,5±14,1	0,458
Total kolesterol	201,8±41,6	180,9±43,3	<0,001
Trigliserid	176,3±100,0	150,9±66,0	0,079

Kontrol grubunda (AHI<5) PH tanısı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri, polisomnografi ve labarotuvuar bulguları da değerlendirildi.

Kontrol grubunda PH tanısı bulunmayan grupta ortalama yaş 55,0±11,0 iken, PH tanısı bulunan grupta 61,0±13,0 saptandı. PH tanısı bulunan grupta yaş ortalamasının daha ileri olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı (p:0,005).

Kontrol grubunda olup PH tanısı bulunmayan grupta kişi 91 (%56) erkek iken, 72 (%44) kişi kadındı. PH tanısı bulunan grupta ise 17 (%47) kişi erkek iken, 21 (%58) kişi kadındı (p:0,349).

Kontrol grubunda olup PH tanısı bulunmayan grupta sigara içen 74 (%46) kişi iken, içmeyen 89 (%54) kişiydi. PH tanısı bulunan grupta sigara içen 15 (%42) kişi iken, içmeyen 21 (%58) kişiydi. Her iki grupta da sigara içmeyenlerin sayısı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmadı (p:0,684).

PH tanısı olan ve olmayan kontrol grubunun klinik özellikleri, polisomnografi ve labarotuvuar bulguları tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Pulmoner hipertansiyon tanısı olan ve olmayan kontrol grubunun klinik özellikleri, polisomnografi ve labarotuvuar bulgularının değerlendirilmesi

	(PABo<25)mmHg n:163 (Ort±SS)	(PABo≥25)mmHg n:36 (Ort±SS)	P değeri
Yaş	55,0±11,0	61,0±13,0	0,005
Cinsiyet			
Erkek n(%)	91(56)	17(47)	0,349
Kadın n(%)	72(44)	19(53)	
BKİ	32,0±7,0	32,0±6,0	0,729
Sigara			
İçen n(%)	74(46)	15(42)	0,684
İçmeyen n(%)	89(54)	21(58)	
Sigara paket/yıl	16,0±27,0	16,0±25,0	0,923
Ortalama O₂ saturasyonu	94,1±3,1	93,1±3,1	0,069
En düşük O₂ saturasyonu	87,0±6,0	85,0±10,0	0,203
Hemoglobin	14,1±2,1	13,1±2,1	0,076
Hematokrit	42,0±5,0	40,0±6,0	0,130
LDL	116,0±36,0	113,1±25,1	0,531
HDL	48,2±14,1	43,1±10,1	0,108
Total kolesterol	196,0±44,0	188,0±33,0	0,256
Trigliserid	157,0±77,0	152,0±70,0	0,902

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apnesi, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (2). Obstrüktif uyku apnesi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. En belirgin risk faktörleri yaş, erkek cins ve obezitedir (13,21,22,23).

Çeşitli çalışmalarda OSA ile yaş ilişkisi incelenmiş ve yaş arttıkça OSA prevalansının arttığı gösterilmiştir. Sergio Tufik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1042 kişi çalışmaya alınmış, bunların %38,2'si OSA grubunda olup, 20-29 yaş grubu ile karşılaştırıldığında 60-80 yaş grubunda OSA sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (65). Emmadi V. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 97 kişi OSA, 263 kişi OSA olmayan grupta değerlendirilmiştir. OSA grubunda ortalama yaş $45,8\pm 8,3$; OSA olmayan grupta ortalama yaş $43,0\pm 9,6$ saptanmış ve OSA grubunda yaşın daha ileri olduğu görülmüştür ($p<0,005$) (66). Bizim çalışmamızda OSA grubunda ortalama yaş $58,0\pm 11,5$; kontrol grubunda ortalama yaş $55,0\pm 11,8$ olarak saptandı. OSA grubunda ortalama yaşın kontrol grubuna göre daha ileri olduğu görüldü ancak OSA grubu ve kontrol grubunda yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,061$). Hafif, orta ve ağır OSA grubu ile kontrol grubu arasında da yaş açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,208$).

Erkek cinsiyet de OSA için önemli risk faktörlerinden birisidir. Sergio Tufik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSA hastalarının %40,6'sı erkek iken; %26,1'inin kadın olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (65). Emmadi V. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSA hastalarının %66'sının erkek, %51'inin kadın olduğu görülmüştür ($p<0,01$) (66). H. Klar Yaggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 697 OSA hastasının %77'sinin erkek, %23'ünün kadın olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (67). F. Javier Nieto ve arkadaşlarının yaptığı 6132 kişinin alındığı çalışmada tüm OSA gruplarında erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüş; hafif, orta ve ağır OSA'da erkek cinsiyet sıklığı sırasıyla %53,8, %64,3, %71 saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda da OSA grubunda 147 kişi (%33) kadın, 299 kişi (%67) erkekti ve erkek olgularda OSA görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p:0,002$). Çalışmamızda hafif, orta ve ağır OSA gruplarında erkek cinsiyet sıklığı sırasıyla; %61, %68, %74 olup tüm gruplarda erkek cinsiyetin

diğer çalışmalarda olduğu gibi daha sık olduğu görüldü (p:0,001).

Obezite OSA patogenezinde önemli yer tutan diğer bir nedendir (17,69). Özellikle santral obezite hem ÜSY açıklığını daraltarak, hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OSA'ya eğilimi artırmaktadır (36). Ayrıca obezite hipoksemiyi provake eder, akciğer volümlerini etkiler ve ÜSY kollapsını kolaylaştırır. Obezlerde lateral farengeal yağ yastıkları ve farenks seviyesinde subkütan yağ dokusu artmıştır (36).

Emmadi V. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (66); OSA hastalarının BKİ ortalaması $31,0 \pm 6,5$ ve kontrol grubunda $26,2 \pm 5,4$ saptanmıştır (p:<0,001). H. Klar Yaggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67); OSA hastalarının BKİ ortalaması $33,8 \text{ kg/m}^2$ iken, kontrol grubunda $30,5 \text{ kg/m}^2$ saptanmıştır (p:<0,001). Her iki çalışmada da OSA hastalarında BKİ ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüş olup, bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerdir. Bizim çalışmamızda da OSA grubunda BKİ ortalama $34,0 \pm 8,0 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $31,0 \pm 7,0 \text{ kg/m}^2$ olarak saptandı (p:0,001).

F. Javier Nieto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (68); Hafif, orta ve ağır OSA grubunda hastaların sırasıyla %41,5, %34,8 ve %28,7'sinin fazla kilolu; %40,6, %49,4 ve %61,1'inin morbid obez olduğu görülmüştür (p:0,001). Bizim çalışmamızda da hafif, orta ve ağır OSA hastalarında sırasıyla ortalama BKİ $32,5 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$, $34,4 \pm 9,9 \text{ kg/m}^2$, $35,7 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$ saptandı (p:<0,001). BKİ arttıkça, OSA'nın ağırlığının arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

OSA'da diğer bir risk faktörü sigara içme durumudur (24). Ancak OSA hastalarında sigara içme durumunun risk faktörü olup olmadığı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır. H. Klar Yaggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSA hastalarında sigara içenlerin oranı %10, kontrol grubunda ise %11 saptanmış ve sigara içme durumu ile OSA arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (p:0,61) (67). Emmadi V. Reddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içmenin OSA için risk faktörü olduğu görülmüştür. OSA hastalarında ve kontrol grubunda sigara içenlerin oranı sırasıyla %37 ve %20 saptanmıştır (p:<0,001) (66). Satu Strausz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan 28953 kişinin alındığı FINRISK çalışmasında

OSA hastalarında ve kontrol grubunda sigara içme oranı sırasıyla % 25,8 ve %24,1 saptanmış ancak gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,20) (70). Satu Strausz ve arkadaşlarının yaptığı H2000 isimli diğer çalışmada ise OSA hastalarında ve kontrol grubunda sigara içme oranı sırasıyla %24,4 ve %21,2 saptanmış, yine anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,27) (70). Bizim çalışmamızda OSA hastalarında sigara içme oranı %46 iken, kontrol grubunda %55 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

OSA'nın şiddetine göre sigara içme durumu karşılaştırıldığında da yine çelişkili sonuçlar mevcuttur. Leila Boussoffara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 101'i sigara içmeyen, 50'si sigara içen 151 OSA hastası çalışmaya alınmış, şiddetli OSA tanısı olan hastalarda sigara içme oranı daha yüksek bulunmuştur (p: 0.009) (71). Jihen Ben Amar ve arkadaşlarının yaptığı %28,8'i hafif; %14,4'ü orta; %53,8'i ağır OSA grubunda olan 104 hastanın alındığı çalışmada ise hastaların sigara içme durumu ile OSA ağırlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (72). Bizim çalışmamızda da sigara içme durumu ile OSA'nın ağırlığı arasında bağlantı kurulamamıştır ancak çalışmamız retrospektif olduğu için sigara içme durumları ile ilgili bilgilerde kısıtlılık olabileceği düşünülmektedir. Genel literatürde kabul gördüğü üzere sigaranın OSA için bir risk faktörü olduğu ve sigaranın bırakılması gerektiği bilinmektedir (24).

OSA'da bazı komorbiditelerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Akciğer (KOA), kardiyak (KAH, HT, KKY), endokrin (Diyabetes mellitus, hipotroidi), psikiyatrik ve nöromusküler (Amyotrofik lateral skleroz, Multiple skleroz) birçok hastalıkta OSA daha sık görülmektedir (13,28,29,30,31).

Chou-Han Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSA hastalarında hipoksi, sempatik aktivasyon ve hipertansiyona sekonder kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) daha sık görüldüğü, ayrıca son dönem böbrek yetmezliği hastalarında da OSA'nın daha sık olduğu gösterilmiştir (73). Josef Yayan ve ark. (74) OSA hastalarında KBY tanısının 3,94 kat daha sık olduğunu göstermişlerdir (p:0,005). OSA tanısı alan 363 hastayı; 73 (%20,1) hafif; 98 (% 27,0) orta, 192 (% 52,9) şiddetli OSA hastası olarak sınıflandırılmışlardır. Hafif OSA'lı 43 (%58,9) hastada, orta OSA'lı 73 (%74,5) ve ağır OSA'lı 137 (%71,4) hastada; OSA tanısı

olmayan kontrol grubunda ise 19 hastanın 7'sinde (% 36,8) KBY saptamışlardır ($p<0.003$) (74). Bizim çalışmamızda da OSA hastalarının %4'ünde, kontrol grubunun ise %0,5'inde KBY tanısı olduğu görüldü ($p:0,028$). Hafif, orta ve ağır OSA hastalarında sırasıyla KBY oranı %6, %1, %4 olduğu görüldü ($p:0,011$). Bu çalışmaların sonucunda KBY'nin OSA tanılı hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır.

KAH, OSA hastalarında sık görülen bir komorbidedir. OSA hastalarında KAH gelişmesine neden olan faktörler; endotelial disfonksiyon, inflamatuvar mediyatörlerde, protrombotik olaylarda, sempatik aktivitede artış ve hipoksemidir (56). Jidong Zhang ve ark. yaptığı çalışmada (75); $AHI>20$ olmasının KAH için risk faktörü olduğunu ve OSA ile KAH arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (OR:5,37 $p:0,038$). Ayrıca OSA'nın ağırlığının arttıkça KAH görülme oranının arttığını göstermişlerdir ($p:0,025$). Abdullah Abdullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (76); OSA tanılı olan 653762 hastanın %35,3'ünde KAH saptanırken, OSA tanısı olmayan 11954875 hastanın %20,7'sinde KAH tanısı olduğu görülmüştür ($p:<0,001$). OSA hastalarında KAH tanısının daha sık olduğu saptanmıştır. Satu Strausz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (70); OSA tanısının KAH riskini artırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da OSA hastalarının % 18'inde, kontrol grubunun %10'unda KAH tanısı olduğu ve OSA hastalarında KAH tanısının daha sık olduğunu saptadık ($p:0,017$). OSA'nın ağırlığının arttıkça KAH sıklığının da arttığını gösterdik ($p:0,037$).

OSA ve KOAH arasında hipoksi, sistemik inflamasyon gibi ortak fizyopatolojik risk faktörleri mevcuttur ve OSA'da KOAH sıklığı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sari Greenberg-Dotan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSA olan ve olmayan hastalar arasında sırasıyla KOAH sıklığı %7.6 ve %3.7 ($p<0.0001$) olarak saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda ise OSA ve kontrol grubunda KOAH sıklığı %10 ve %20 olarak saptandı ve $p:<0,001$ olarak saptandı. Ağırlığına göre OSA grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında da kontrol grubunda KOAH sıklığı daha sık gibi görünmektedir ($p:0,011$). Bizim çalışmamızdaki KOAH verilerinin diğer çalışmalar ile uyumlu çıkmamasının nedeninin OSA ve kontrol grubunun sayılarının eşit olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ortak

fizyopatolojik özellikler de göz önüne alındığında OSA grubunda KOAH'ın OSA olmayanlara göre daha sık olduğu bilinmektedir.

Diğer bir obstrüktif hava yolu hastalığı olan astım da OSA hastalarında daha sık görülmektedir (78). Sari Greenberg-Dotan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSA olan ve olmayan hastalar arasında sırasıyla astım sıklığı % 10,4 ve % 5,1 ($p<0,0001$) saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda OSA ve kontrol grubunda astım sıklığı sırasıyla %19 ve %20 saptanmıştır ($p:0,820$). OSA ağırlığına göre hafif OSA grubunda astım sıklığı % 26, orta OSA grubunda %13, ağır OSA grubunda %14 saptandı ($p:0,017$). Post hoc testlerde bakıldığında hafif OSA'da kontrol grubuna göre astım sıklığının arttığı görülmüştür. Gruplar arasında sayıların eşit dağılımı yapılamadığı için bu farklılıkların olduğu düşünülmektedir.

OSA ve İAH arasında bağlantıyı gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (79). Aylin Pıhtılı ve ark. yaptığı çalışmada 17'si İPF, 15'i sarkoidoz, 18'i skleroderma tanısı olan 50 hasta çalışmaya alınmış ve OSA sıklığı %68 olarak bulunmuştur (80). Ancak ağırlığına göre OSA grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise OSA hastalarının %0,7'sinde, kontrol grubunun %2 sinde İAH görülmekte olup $p:0,028$ saptanmıştır. Çalışmamızda diğer literatürler ile karşılaştırıldığında bu sonucun çıkmasının nedeni OSA ve kontrol grubundaki sayısal eşitsizliktir. OSA ağırlığına göre İAH sıklığına bakıldığında ise bizim çalışmamızda da diğer literatürler ile bağlantılı olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,750$).

OSA hastalarında hemoglobin ve hematokrit değerleri ile ilgili yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Fátima Dumas Cintra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (81), 261 OSA hastasında ve 108 kontrol hastasında sırasıyla ortalama Hb değeri $14,9 \pm 1,47$ ve $15,0 \pm 2,3$ olarak değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,55$) (81). Bizim çalışmamızda da iki gruptaki hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,766$).

OSA hastalarının kardiyovasküler hastalıklarda mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek olup buna neden olabilecek lipid metabolizma bozuklukları ile ilgili de çeşitli çalışmalar mevcuttur. Murat Can ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (82), 62 kişi çalışmaya alınmış, 30 hasta OSA grubunda ve 32 hasta kontrol grubunda

değerlendirilmiştir. İki grup arasında LDL, total kolesterol, HDL, trigliserid için anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (82). Fátima Dumas Cintra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (81); LDL, total kolesterol, trigliserid değerlerinde OSA ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak HDL değerleri OSA ve kontrol grubunda sırasıyla $53,2\pm 11,4$ ve $56,8\pm 14,2$ olarak saptanmış ve OSA grubunda HDL düzeyi daha düşük bulunmuştur ($p:<0,001$). Bizim çalışmamızda ise OSA ve kontrol grubunda HDL değeri bakıldığında OSA grubunda HDL daha düşük saptansa da HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Maria Del Ben ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSA olmayan, hafif-orta OSA ve ağır OSA gruplarının HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (83). Erol Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (84); HDL, LDL, total kolesterol açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Trigliserid düzeyleri ise kontrol, hafif, orta ve ağır OSA gruplarında sırasıyla ortalama 126, 175, 173 ve 199 mg/dl olarak bulunmuştur. Tüm OSA gruplarında OSA olmayanlara göre trigliserid düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ($p:0,012$) (84). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu, hafif, orta ve ağır OSA gruplarında LDL, total kolesterol açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. HDL düzeyleri ise hafif OSA hastalarında ortalama $48,7\pm 15,4$ mg/dl; orta OSA hastalarında $47,2\pm 13,1$ mg/dl; ağır OSA hastalarında $43,5\pm 12,7$ mg/dl; kontrol grubunda ise $47,5\pm 13,6$ mg/dl saptanmıştır ($p:0,003$). Ağır OSA grubunda kontrol grubu ve hafif OSA grubuna göre HDL düşüklüğü anlamlı bulunmuştur. Trigliserid düzeylerine bakıldığında ise hafif OSA hastalarında ortalama $175,0\pm 99,0$ mg/dl; orta OSA hastalarında $150,0\pm 78,0$ mg/dl; ağır OSA hastalarında $180,0\pm 99,0$ mg/dl; kontrol grubunda ise $156,0\pm 75,0$ mg/dl saptanmıştır ($p:0,037$). Ağır OSA grubunda trigliserid düzeyleri kontrol grubu ve orta OSA grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak trigliserid ve HDL düzeyleri arasında gruplar arası farklılık olduğu görülmüştür.

Audris Alonderis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LVEF kontrol ve OSA grubunda sırasıyla $\%52,1\pm 8,4$ ve $\%50,4\pm 8,7$ olarak saptanmış ve OSA grubunda

ortalama LVEF değerinin daha d¼ş¼k olduğu g¼r¼lm¼şt¼r (p:0,011) (85). Bizim alışmamızda da LVEF değeri OSA hastalarında kontrol grubuna g¼re daha d¼ş¼k saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p:0,037).

G¼lay ¼zkeeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 OSA ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmış; EKO ile değerlendirilen PABo, OSA ve kontrol grubunda sırasıyla 22,4±8,9 ve 12,7±7,5 saptanmıştır (p:<0,001) (62). Maurizio Marvisi ve arkadaşlarının yaptığı 75 OSA ve 20 sağlıklı kontrol¼n alındığı çalışmada ekokardiyografik olarak PABs sırasıyla 38,2±6,8 ve 21,1±3,0 saptanmıştır (p:<0,001) (86). Bizim alışmamızda da OSA hastalarında PABo ve PABs daha y¼ksek bulunmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmadı.

OSA; tekrarlayan nokturnal arteriyel oksijen desat¼rasyonu, hiperkapni, geniş intratorasik negatif basınç dalgalanmaları ve pulmoner arter basıncındaki akut artışlarla ilişkilidir (87). OSA'da genellikle hafif PH g¼r¼lmekte olup, mekanizmasında hipoksi, vask¼ler remodelling, sol ventrik¼l diyastolik disfonksiyon ve sol atriyum b¼y¼mesinin dahil olduğu prekapiller ve postkapiller fakt¼rlerin kombinasyonu rol oynar (87). OSA' da PH %20-40 oranında g¼r¼lmekte ve eşlik eden obstr¼ktif akciğer hastalığı gibi ek pulmoner patolojisi olanlarda daha sık g¼r¼lmektedir (87). OSA'da PH sıklığı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sağ kalp kateterizasyonu sonucu yapılan çalışmalardan Omar Minai ve ark. (88) 83 OSA hastasının 58 'inde (%70), Emmanuel Weitzenblum ve ark. (89) 46 OSA hastasının 9'unda (%20), Maurizio Marvisi ve ark. (86) 75 OSA hastasının 25'inde (%33), Alchanatis ve ark. (61) 29 OSA hastasının 6'sında (%20,7) ve Apprill ve ark. (61) ise 46 hastanın 9'unda (%20) PH saptamıştır. Ekokardiyografik olarak PH sıklığının araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. G¼lay ¼zkeeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSA hastalarının %38,3'¼nde ekokardiyografik olarak PH saptanmıştır (p:<0,001) (62). Yamakava ve ark. yaptığı çalışmada (61) 37 OSA hastasının 8'inde (%22) , Sajkov ve ark.yaptığı çalışmada (90) 32 hastanın 11'inde (%34) , Shinozaki T ve ark. yaptığı çalışmada (91) 25 hastanın 8'inde (%32) PH saptamıştır. Bizim alışmamızda ise OSA hastalarının %18 inde ekokardiyografik olarak PH saptanmış ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p:0,45). OSA hastalarında PH sıklığı genel literat¼rlere ile uyumlu iken istatistiksel fark saptanmamasının nedenininin

gruplar arasındaki sayısal eşitsizlik olduğu düşünöldü.

OSA'da genellikle orantılı PH görölmesi beklenir ancak bazı çalışmalar OSA'da orantısız PH sıklığının da arttığını ve orantısız PH'un mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir (88). Maurizio Marvisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (86) ve Bernd M.Sanner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) orantılı PH'un daha sık olduğu görölmüştür. Bizim çalışmamızda istatıksel farklılık bulunmasa da OSA hastalarında orantılı PH %11, orantısız PH %7 oranında görölmekte olup ve literatür ile uyumlu olarak orantılı PH'nin daha sık olduğunu saptadık. Kontrol grubu ile kıyaslandığında da fark saptanmasa da orantısız PH'un OSA grubunda %7 ile daha sık görölmekte iken kontrol grubunda %3 ile daha az olduğunu gördük. Ancak OSA grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda hasta bulunduğu için istatıksel anlamlılık saptanamadığını düşünmekteyiz.

OSA'da PH'a neden olan faktörler ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ekokardiyografik olarak yapılan çalışmalardan Dimitar Sajkov ve ark. yaptığı çalışmada OSA grubunda PH tanısı olan ve olmayan gruplar arasında yaş, BKİ, sigara öyküsü, AHİ, en düşük oksijen saturasyonu, FRC hariç spirometrik ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (90). Bu çalışmada FRC PH grubunda daha düşük saptanmış ve PABs ve PABo beklendiği üzere yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (90). Ekokardiyografik çalışmalardan bir diğeri olan Hiroki Yamakawa ve ark. yaptıkları çalışmada; yaş, BKİ, AHİ için iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlar ancak en düşük oksijen saturasyonunu PH grubunda anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır ($p:0,05$) (93). Maurizio Marvisi ve ark. (86) erkek cinsiyette (%72) PH tanısının daha sık olduğunu, PH olan grupta yaşın daha ileri olduğunu (64 ± 20 'ye 55 ± 16 , $p:0,025$), BKİ'nin daha yüksek olduğunu (32 ± 6 'ya 29 ± 4 , $p:<0,001$) görmüşlerdir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile PH araştırılan hastalarda yapılan çalışmalar ekokardiyografik çalışmalara göre daha net sonuçlar vermiştir. Manos Alchanatis ve ark. OSA tanılı PH olan ve olmayan gruplar arasında yaşın PH grubunda daha ileri olduğunu (62 ± 4 'e 48 ± 15 , $p:<0,05$), BKİ'nin PH grubunda daha yüksek olduğunu (41 ± 7 'ye 32 ± 4 , $p<0,02$), kan gazı analizinde parsiyel oksijen basıncının PH grubunda daha düşük olduğunu (81 ± 9 'a 92 ± 13 , $p<0,05$) saptamışlardır (94). SFT

ölçümleri, AHİ, en düşük oksijen saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (94).

E Bady ve ark. PH tanısı olan ve olmayan OSA hastaları arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve AHİ arasında farklılık saptamamışlardır. BKİ; PH olan grupta daha yüksek ($37,4\pm 6,7$ vs $30,3\pm 6,7$ p:0,002), kan gazında parsiyel oksijen basıncı daha düşük ($9\text{kPa}\pm 0,5$ vs $11\text{kPa}\pm 1,5$ p:0,0006), saturasyon daha düşük ($93,9\pm 1,9$ vs $96,2\pm 1,3$ p: 0,0001) saptanmıştır (59).

Chaout ve ark. PH tanısı olan ve olmayan OSA hastaları arasında cinsiyet, açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. PH grubunda FEV1, parsiyel oksijen basıncı, ortalama oksijen saturasyonu daha düşük (p<0,001) ve BKİ, hematokrit daha yüksek (p<0,05) saptanmıştır (7).

Jean Krieger ve ark. PH tanısı olan ve olmayan OSA hastalarını değerlendirmişler, PABo ile FEV1 ve PaO₂ arasında negatif korelasyon, PaCO₂ ile pozitif korelasyon saptamışlardır (95). Laks ve ark. ise yaş, BKİ için anlamlı farklılık saptamamışlar ancak PH tanılı hastalarda PaO₂, FEV1, minimum oksijen saturasyonu daha düşük saptanırken, PaCO₂ daha yüksek saptanmıştır (96).

Bernd M. Sanner ve ark. PH tanısı olan OSA grubunda PKUB'ın daha yüksek olduğunu (p<0,005) ve saturasyon %90'ın altında geçirilen zamanın daha fazla (p<0,05) olduğunu göstermişlerdir (92).

Weitzenblum ve ark. OSA hastalarından PH tanısı olanlarda PaO₂, FEV1, FEV1/FVC'yi daha düşük saptamışlar, PaCO₂ seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (89). Shinozaki ve ark. OSA hastalarından PH tanısı olanlarda PABo ile; PaCO₂, BKİ ve hb değerinin pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. PaO₂, %FEV1 ve %FVC ile negatif ve anlamlı olarak korelasyon gösterdiğini de saptamışlardır. Buna karşılık, AHİ veya uyku desatürasyonu ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (91). Minai ve ark. OSA tanılı grupta PH tanısı olan ve olmayan hastaları karşılaştırmış yaş, AHİ, hb, noktürnal oksijen saturasyonu açısından anlamlı fark saptamamışlardır. PH tanısı olan grupta kadın cinsiyetin daha sık olduğu (p:0,001), BKİ'nin daha yüksek olduğunu ($35,6\pm 9,3$ vs $31,2\pm 6,9$ p:0,026) saptamışlardır (88).

Bizim çalışmamızda OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama yaş $56,9 \pm 11,3$; PH tanısı bulunan grupta $62,6 \pm 11,3$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Yaş açısından literatürdeki bazı çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmazken, geniş kapsamlı yapılan çalışmalarda yaşın bizim çalışmamızda olduğu gibi daha ileri olduğu görülmüştür (86,94).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda, OSA tanısı olup PH tanısı bulunan grupta 40 (%49) kişi erkek iken, 41 (%51) kişi kadındı ($p < 0,001$). Bazı çalışmalarda cinsiyet açısından farklılık saptanmadığı görülürken, bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PH tanısının kadın cinsiyette daha sık olduğunu gördük (88).

Obezite OSA'da temel risk faktörlerinden birisi iken PH açısından da riski artırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda BKİ; OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta $33,6 \pm 7,6$ kg/m^2 iken PH tanısı bulunan grupta $35,8 \pm 8,9$ kg/m^2 saptandı ($p:0,057$). Genel olarak tüm çalışmalar obezitenin PH açısından da risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır (7,59,86,88,94).

Sigaranın hem OSA hem de PH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda PH tanısı bulunan ve bulunmayan OSA hastalarında sigara kullanma oranı daha düşük saptandı ($p:0,02$). Bunun nedeni hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesinden kaynaklı sigara anamnezindeki eksiklikler olarak düşünüldü. Diğer çalışmalarda ise sigara açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (59,90).

OSA'da tekrarlayan nokturnal arteriyel oksijen desatürasyonu nedeni ile PH sıklığının arttığı bilinmekte ve hipoksinin AHI'den çok daha önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7,59, 89-96). Çalışmamızda arteriyel kan gazı analizi yapılmadı ancak PSG'de OSA tanısı olup PH tanısı bulunmayan grupta ortalama O_2 saturasyonu %93 ve en düşük O_2 saturasyonu %78 iken, PH tanısı bulunan grupta ortalama O_2 saturasyonu %90 ve en düşük O_2 saturasyonu %74 bulundu ($p:0,004$ ve $p:0,026$). Hem ortalama hem en düşük oksijen saturasyonu PH tanısı olan grupta daha düşük bulunduğu için hipoksinin bir risk faktörü olduğunu ve PSG'ye dayalı çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermiş olduk (90,93,95).

OSA ve PH'de hipoksiye sekonder polisitemi görülmesi beklenirken çalışmamızda PH tanısı olan grupta Hb ve Hct değerleri PH olmayan gruba göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:<0,001 ve p:0,001). Bunun nedeni PH tanısı olan grupta kronik hastalık insidansının fazla olması nedeni ile kronik hastalık anemisi gelişmiş olabileceğidir.

Literatürde OSA hastaları ile OSA olmayan hastalar arasında lipid profilini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur ancak OSA tanısı olup PH tanısı olan ve olmayan gruplar arasında lipid profilini karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda OSA tanısı olup PH tanısı bulunan grupta LDL ve total kolesterol daha düşük saptandı ve istatistiksel anlamlı bulundu (p:0,001 ve p:<0,001). KAH sıklığı OSA grubunda arttığı için antihiperlipidemik ilaç kullanımının gruplar arasında lipid profilinde farklılık yaratabileceği düşünüldü ancak başka çalışma bulunmadığı için bu konu ile ilgili farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, OSA hastalarında PH insidansı %20 ile %40 gibi yüksek bir oranda olduğu için erken tanınmasının mortaliteye önemli katkısı olacağı bilinmektedir. OSA hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet, kan gazı analizinde hipoksi, PSG bulgularında en düşük oksijen saturasyonunda düşüklük olan hastaların PH açısından mutlaka taranması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza 2016-2017 yıllarında uyku merkezinde PSG tetkikine tabi tutulan 645 olgu alınmıştır. Çalışmamıza alınan 645 olgunun 446'sı ISCD-3 'e göre OSA olarak gruplandırıldı. 446 OSA olgusunda ekokardiyografik olarak PABo \geq 25 olan hastalar PH olarak gruplandırıldı. OSA hastalarında PH sıklığı OSA olmayan grupla karşılaştırıldığında eşit saptandı ancak, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da orantısız pulmoner hipertansiyon sıklığının OSA grubunda beklendiği üzere daha sık olduğu görüldü. AHİ ile PABo arasında diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da korelasyon saptanmadı.

OSA hastalarında pulmoner hipertansiyona neden olan faktörler araştırıldı. PH tanısı olan grupta ileri yaş ve kadın cinsiyetin diğer çalışmalar ile uyumlu olarak daha sık olduğu görüldü. PSG bulgularında ortalama oksijen saturasyonu ve en

düşük oksijen saturasyonunun yine PH tanılı grupta daha düşük olduğu görüldü.

PH tanılı grupta hemoglobin ve hemotokrit düşüklüğü daha sık bulundu. Bunun nedeni PH tanısı olan grupta kronik hastalık insidansının fazla olması nedeni ile kronik hastalık anemisi sıklığının da artmasıdır. LDL ve total kolesterol seviyesi ile ilgili yapılmış çalışma olmasa da PH tanılı grupta LDL ve total kolesterolün daha düşük olduğu görüldü ancak bununla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; OSA hastalarında orantısız pulmoner hipertansiyon oldukça sık görülmekte olup, ileri yaş kadın cinsiyet, ortalama ve en düşük oksijen saturasyon düşüklüğünün PH için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. PH mortaliteyi belirgin oranda artırdığı için risk faktörleri olan grupların klinik değerlendirilmesinin yanı sıra, ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Dursunoğlu D. Uyku Apne ve Kardiyovasküler Hastalıklar. İstanbul: Özlem Matbaacılık 2009:1-20.
2. Chamara S, J.Lodge C, J.Lowe A, Campbell B, Matheson M, Hamilton G, Dharmage S, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Medicine Reviews 2017;34:70–81.
3. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46:187–92.
4. Dursunoglu N. Polisomnografi: Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi. İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Erat H, eds. Uykuda Solunum Bozuklukları. Toraks Kitapları. Ankara: Miki Matbaacılık 2015: 123-37.
5. Oldenburg O, Bitter T, Wiemer M, Langer C, Horstkotte D, Piper C. Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. Sleep Medicine 2009;10: 726–30.
6. Galie N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016; 37:67–119.

7. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *ERS Journals* 1996; 9:787–94.
8. Ursavaş A. Normal uyku. *Toraks Derneği Merkezi Kurslar* 2009. <http://file.toraks.org.tr> (Ulaşım tarihi: 17/06/2018)
9. Arseven O, Kurt E, İtil O, Kaya A, eds. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları. Toraks Kitapları. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi* 2015: 357-364.
10. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul: Medikal Yayıncılık* 2010: 2097-237).
11. İtil O. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursu*. <http://file.toraks.org.tr> (Ulaşım tarihi: 17/06/2018).
12. Arseven O, Erkan F, Kılıçaslan Z, eds. *Akciğer Hastalıkları. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi* 2002: 409–17.
13. Demir A, Ursavaş A, Aslan A. T, Gülbay B, Çiftçi B, Çuhadaroğlu Ç, Keyf F, et al. *Türk Toraks Derneği Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi* 2012; 13:1-66.
14. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2:139–151.
15. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of Sleep Disorders, 3nded.*American Academy of Sleep Medicine 2014.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1230–35.
17. Campana L, Eckert D, Patel S, Malhotra A. Pathophysiology & genetics of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:176–187.
18. Carberry J. C, Jordan A. S, White D. P, Wellman A, Eckert D. J. Upper

Airway Collapsibility (Pcrit) and Pharyngeal Dilator Muscle Activity are Sleep Stage Dependent. *Sleep* 2016; 39:511–521 .

19. Edwards Bradley A, Andara C, Landry S, Sands Scott A, Joosten Simon A, Owens Robert L, White David P et al. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:1413–1422.
20. Franklin K. A, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population — a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thoracic Dis.* 2015;7:1311–1322.
21. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S, eds. *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler*.Ankara: Poyraz Yayıncılık 2008:150-170.
22. Stradling J. R, Davies O. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history.*Thorax* 2004; 59:73–78.
23. R Heinzer, S Vat, P Marques-Vidal, H Marti-Soler, D Andries, N Tobback, V Mooser,et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet* 2015;3:310–318.
24. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Smoking and Sleep Disorders. *Arch Bronconeumol* 2009;45:449–458.
25. Petrov M. E, Lichstein K.L. Differences in sleep between black and white adults: an update and future directions. *Sleep Med.* 2016;18:74–81.
26. Redline S,Tishler P.V, Hans M.G, Tosteson T.D, Strohl K.P, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155:1-7.
27. Cade B, Chen H, Stilp Adrienne M, Gleason Kevin J, Sofer T, Ancoli-Israel S, Arens R, et al. Genetic associations with obstructive sleep apnea traits in Hispanic/Latino Americans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:886–897.
28. Turan E, Aral Y. Uyku apne sendromu ve endokrinoloji. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8:53–57.
29. Özışık N, Yurteri G, Tüzün B, Öztürk Ö, Oruç Ö. Obstrüktif uyku apne

- sendromu olgularında hipotiroidi taraması yapılmalı mı? SDÜ Tıp Fakültesi Derg. 2009;15:18–22.
30. Petrone A, Mormile F, Bruni G, Quartieri M, Bonsignore Maria R, Marrone O. Abnormal thyroid hormones and non-thyroidal illness syndrome in obstructive sleep apnea, and effects of CPAP treatment. *Sleep Med.*2016;23:21–25.
 31. Jonathan E. S, Naresh M. P, Matthew T. N, Leslee W, Richard M. B, Peter A. C, Greg R. F, Glenn N. R, Paul Z et al. The Effect of Treatment of Obstructive Sleep Apnea on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:486–492.
 32. Turan Y. Uyku Apnesi, Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8,1–8.
 33. Hamamcı M, Alpua M, Ergün U, Ertuğrul L. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ve Nöroloji. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8:20–25.
 34. Karaaslan Ö. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Psikiyatri. *Bozok Tıp Derg.* 2018;8:34–38.
 35. Hein M, Lanquart J.-P, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in major depression: a observational and retrospective study on 703 subjects. *BMC Pulm. Med.*2017;17:1-10.
 36. Köktürk O. Uyku Apne Sendromu Tedavisi. Toraks Derneği Kış Okulu. <http://file.toraks.org.tr/>(Ulaşım Tarihi: 23/06/2018)
 37. Roche J, Gillet V, Perre F, Mouglin F. Obstructive Sleep Apnea and Sleep Architecture in Adolescents With Severe Obesity: Effects of a 9-Month Lifestyle Modification Program Based on Regular Exercise and a Balanced Diet. *Journal Clin. Sleep Med.* 2018;14:1-6.
 38. Peppard P. E, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing.*JAMA.*200;284:3015-3021.

39. Joosten S.A, Hamilton G.S, Naughton, M.T. Impact of Weight Loss Management in OSA. *Chest* 2017;152:194-203.
40. Veasey S.C, Guilleminault C, Strohl K.P, Sanders M.H, Ballard R. D. Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea: A Review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006;29:1036–1044.
41. Peppard P.E, Austin D, Brown R.L. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2007;3:265–70.
42. Özışık Ç, Yurteri G, Tüzün B, Öztürk Ö, Oruç Ö. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında hipotiroidi taraması yapılmalı mı? *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* 2008;15:18–22.
43. Çiftçi B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi. <http://file.toraks.org.tr> (Ulaşım tarihi: 23/06/2018)
44. Köktürk O, Ulukavak T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu CPAP/BPAP Tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Derg.* 2002;50:317–334.
45. Bartolucci M.L, Bortolotti F, Raffaelli E, D’Antò V, Michelotti A, Alessandri B, G. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Sleep Breath.* 2016; 20:911-919.
46. Sutherland K, Chan A.S, Cistulli P.A. Three-dimensional assessment of anatomical balance and oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2016;20:903-910.
47. Köktürk O, Ulukavak T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ağızıçi Araç Tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Derg.* 50; 2002:307–316.
48. Düzlü M, Yılmaz M, Karaloğlu F, Karamert R, Göksu VC, Kahraman SA, Kemaloğlu YK. Maxillomandibular Advancement for Obstructive Sleep Apnea. *Niger. J. Clin. Pract.* 2018;21:716–720.
49. Olson E. J, Moore W. R, Morgenthaler T. I, Gay P. C, Staats B. A.

- Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1545–1552.
50. Sarıkaya R, Pañç C, Atıcı A, Okumuş N.G, Tükek T. 2015 ESC/HRS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu Işığında Pulmoner Hipertansiyon Tanısına Yaklaşım. *İç Hast. Derg.* 2016;23:19–32.
 51. Minic M, Granton J. T, Ryan C. M. Sleep Disordered Breathing in Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Clin. Sleep Med.* 2014;10:277–283.
 52. Rafanan A. L, Golish J. A, Dinner D. S, Hague L. K, Arroliga A. C. Nocturnal Hypoxemia Is Common in Primary Pulmonary Hypertension. *Chest*;120:894–899.
 53. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, Koehler U, Latzelsberger J, Tasci S, Lüderitz B. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998;12:679–684.
 54. Vasiliki V.G, Andreas P.K, Barry A.B, Mihai G, Borlaug B.A. Left Ventricular Dysfunction With Pulmonary Hypertension. *Circ. Hear. Fail* 2013;6:344–354.
 55. Vasiliki V.G, Andreas P.K, Barry A.B, Mihai G, Borlaug B.A. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension part 1: Epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ. Hear. Fail* 2013;6:344–354..
 56. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk. Toraks* 2006;54:382–396.
 57. Lang I. M, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508–518.
 58. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoepfer M.M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference. *Int.J.Cardiol.*2011;154,54–60.
 59. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban J.P. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934–

939.

60. Prisco D.L, Sica A.L, Talwar A, Narasimhan M, Omonuwa K, Hakimisefat B, Dedopoulos S, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2011;15, 633–639.
61. Atwood C.W, Mccrory D, Garcia J.G.N, Abman S.H, Ahearn G.S. Pulmonary Artery Hypertension and Sleep-Disordered Breathing. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Guidelines. *Chest* 2004;126:725-775.
62. Ozkececi G, Ulasli S, Akci O, Dural İ.E, Avsar A, Unlu M, Onrat E. Assessment of pulmonary arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Int.J.Cardiovasc. Imaging* 2016;32:799–805.
63. Latshang T.D, Furian M, Aeschbacher S, Ulrich S, Osmonov B, Mirrakhimov E, Isakova J, Aldashev A, et al. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. *Eur.Respir.J.* 2017;49:1601-530.
64. McEvoy R.D, Antic N.A, Heeley E, Luo Y. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N. Engl. J. Med.* 2016;37:919-931.
65. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei J.A, Bittencourt L.R.A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441–446.
66. Emmadi V.R, Tamilarasu K, Hemant K.M, Vishnubhatla S, Kumud K.H, Sanjeev S, Surendra K.S. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: A community-based study. *Sleep Med.* 2009;10:913–918.
67. Yaggi H.K, Concato J, Kernan W.N, Lichtman J.H, Brass L.M, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2034–2041.

68. Nieto F. J, Young, T.B, Lind B.K, Shahar E, Samet J.M, Redline S, D'Agostino R.B et al. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *JAMA* 2000;283:1829-1985.
69. Punjabi, N. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings Of The American Thoracic Society* 2008;5:136-143
70. Strausz S, Havulinna A, Tuomi T, Bachour A, Groop L, Mäkitie A, Koskinen S et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland. *BMJ Open* 2018;8: 227-52.
71. Boussoffara L, Boudawara N, Sakka M, Knani J. Smoking habits and severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Rev. Mal. Respir.*2013;30:38–43.
72. Ben Amar J, Ben Mansour A, Zaibi H, Ben Safta B, Dhahri B, Aouina H. Impact of smoking on the severity of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Tunis. Med.*2018;96:477–482
73. Lin, C. han, Perger, E. & Lyons, O. D. Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **24**, 549–554 (2018).
74. Yayan J, Rasche K, Vlachou A. Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Clinical Management of Pulmonary Disorders and Diseases* 2017;1022:11–18
75. Jidong Z, Yu S, Yang J, Yiyi S, Shanglang C, Yanling Y, Song Liu, Wenzhong Z. Correlation between coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome and analysis of risk factors. *Exp. Ther. Med.* 2018;15:4771–4776.
76. Abdullah A, George E, Amr S, Abdul W, Ninad N, Richard A. Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *Am. J. Cardiol.* 2018;122:612–615.

77. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, Oksenberg A, Cohen A, Shaya F.T, Tarasiuk A, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014;18:69–75.
78. Sundbom F, Janson C, Malinovschi A, Lindberg E. Effects of Coexisting Asthma and Obstructive Sleep Apnea on Sleep Architecture, Oxygen Saturation, and Systemic Inflammation in Women. *J. Clin. Sleep Med.* 2018;14:253–259.
79. Mermigkis C, Bouloukaki I, Schiza S.E. Obstructive sleep apnea in patients with interstitial lung diseases: past and future. *Sleep Breath* 2013;17:1127–1128.
80. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17:1281–1288.
81. Cintra F.D, Tufik S, Paola A, Feres M.C, Melo-Fujita L, Oliveira W, Rizzi C, Poyares D. Cardiovascular Profile in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011;96:293–299.
82. Can M, Açikgöz Ş, Mungan G, Bayraktaroğlu T, Koçak E, Güven B, Demirtas S. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233-237
83. Maria D.B, Mario F, Lorenzo L, Licia P, Roberto C, Francesco B, Marco B, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm. Med* 2012;12:1-83.
84. Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, Acibucu F, Dogan O.T, Yonem O, Yilmaz A. Association Between the Severity of Nocturnal Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Damage. *Hepat. Mon.* 2015;15,1-5
85. Alonderis A, Varoneckas G, Raskauskiene N, Brozaitiene J. Prevalence and predictors of sleep apnea in patients with stable coronary artery disease: a cross-sectional study. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017;13:1031–1042.

86. Marvisi M, Vento M. G, Balzarini L, Mancini C, Marvisi C. Continuous Positive Airways Pressure and Uvulopalatopharyngoplasty Improves Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Lung* 2015;193:269–274.
87. Sajkov D, Mcevoy R.D. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009;51:363–370.
88. Minai O.A, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish J.A, et al. Frequency and Impact of Pulmonary Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;104:1300–1306.
89. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, Oswald M, Kurtz D. Daytime Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138:345–349.
90. Sajkov D, Wang T, Saunders N.A, Bune A.J, Neill A.M, Douglas R, Evoy M.C. Daytime Pulmonary Hemodynamics in Patients with Obstructive Sleep Apnea without Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1518–1526.
91. Shinozaki T, Tatsumi K, Sakuma T, Masuyama S, Kato K. Daytime pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:1073–1079.
92. Sanner B.M, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:2483-2487.
93. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, Wakayama H, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002;56:311–312.
94. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou J.B. Daytime Pulmonary Hypertension in Patients with

Obstructive Sleep Apnea The Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Pulmonary Hemodynamics. Pulmonary Hypertension in Obstructive Sleep Apnea Respiration 2001;68: 566–572.

95. Krieger Jean, Sforza E, Apprill M, Lantpert E, Weitzenblum E, Ratomaharv J. Pulmonary Hypertension, Hypoxemia, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea Patients. Chest 1989;96:729–737.
96. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein R.R, Sullivan C.E. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. ERS Journals 1995;8:537–541.

