

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KOAH OLGULARINDAKİ POLİSOMNOGRAFİK BULGULAR  
VE TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. ULUGH BİK KHAYRİ**

**UZMANLIK TEZİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ahmet AKKAYA**

**ISPARTA - 2012**

## ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak yetişmemi sağlayan başta tez danışmanım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet AKKAYA'a, asistanlığım boyunca çalışmalarım ve bu tezi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli hocam Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Münire ÇAKIR, Sayın Prof. Dr. Necla SONGÜR, Sayın Doç. Dr. Ahmet BİRCAN, Sayın Yrd. Dr. Rezan DEMİRALAY'a ve büyük bir uyum içerisinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma başta Dr. Mehmet Has, Dr. Taner Gonca, Dr. Oğuz Çelik ve Dr. Mustafa SAYGIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hiçbir zaman esirgemediği sonsuz destek ve özverilerinden ötürü sevgili eşim Nazbanu KHAYRİ ve bu günlere gelmemde bana karşı maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme özellikle hocam, ablam Yrd. Doç. Dr. Aysultan KHAYRİ'e sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Ulugh Bik Khayri**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Uyku.....	2
1.1.1. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	3
1.1.2. Alt Solunum Yolları Obstrüksiyonunun Neden Olduğu Uykuyla İlişkili Hipoventilasyon/Hipoksemi “Overlap Sendromu (OVS)” .....	5
1.1.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu .....	7
1.1.3.1. OUAS’ta Risk Faktörleri .....	7
1.1.3.2. OUAS Fiziopatolojisi.....	8
1.1.3.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri.....	8
1.1.3.4. OUAS’da Kullanılan Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	8
1.1.3.5. Polisomnografi .....	10
1.1.3.6. Uyku Evrelemesi.....	11
1.1.3.7. PSG’de Solunumsal Olayların Skorlanması .....	12
1.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) .....	14
1.2.1. KOAİ Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	14
1.2.2. KOAİ’deki Fiziopatoloji.....	15
1.2.3. KOAİ Tanısı ve Ayırıcı Tanı.....	16
1.2.4. KOAİ’da Klinik Bulgular.....	16
1.2.5. KOAİ’in Tanı Yöntemleri .....	16
1.2.6. Solunum Fonksiyon Testleri .....	17
1.2.7. KOAİ’in Evrelendirilmesi .....	18
1.3. KOAİ ve Uyku.....	19
1.4. Tedavi.....	21
1.4.1. Oksijen Tedavisi .....	22
1.4.2. İlaç Tedavisi .....	22
1.4.3. Noninvazif Pozitif Basıncılı (NPİV) Ventilasyon Tedavisi .....	24
1.4.4. OUAS ve KOAİ Birlikteliği Olan Hastaların Tedavileri .....	25

1.4.5. Akciğerin Hacim Küçültücü Ameliyatı .....	25
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....</b>	<b>26</b>
2.1. Çalışma Grubu .....	26
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	26
2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	26
2.4. KOAH ve OUAS Tanısı.....	26
2.5. Polisomnografi Tetkiki.....	27
2.6. Solunum Fonksiyon Testi .....	29
2.7. Arterial Oksijen Satürasyonu .....	29
2.8. İstatistiksel Analiz.....	29
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
3.1. Polisomnografi Sonuçları.....	33
3.2. Sağ Kalım Analizleri ve Prognoz.....	35
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>40</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>50</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b><math>\alpha</math>1-AT</b>	: Alfa 1 Antitripsin
<b>AHI</b>	: Apne hipopne indeksi
<b>AI</b>	: Apne indeksi
<b>APAP</b>	: Otomatik pozitif havayolu basıncı
<b>BİPAP</b>	: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CPAP</b>	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
<b>DI</b>	: Desatürasyon indeksi
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	: Elektromyogram
<b>EOG</b>	: Elektrookülogram
<b>EPAP</b>	: Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı
<b>ESS</b>	: Epworth uykululuk skalası
<b>FEF%25-75</b>	: Zorlu ekspiratuar volümün %25-75'indeki akım hızı
<b>FEF50</b>	: Zorlu ekspiratuar volümün %50'sindeki akım hızı
<b>FEF75</b>	: Zorlu ekspiratuar volümün %75'indeki akım hızı
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: 1. saniyede zorlu expiratuar volüm
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GAUH</b>	: Gündüz aşırı uyku hali
<b>GOLD</b>	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>ACCP</b>	: The American College of Chest Physicians
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>IFN <math>\beta</math></b>	: İnterferon Beta
<b>IPAP</b>	: İnspiratuar pozitif havayolu basıncı
<b>KBB</b>	: Kulak-Burun-Boğaz
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
<b>MAD</b>	: Mandibula ilerletme aracı
<b>MOS</b>	: Minimal oksijen satürasyonu
<b>MR</b>	: Magnetik rezonans

<b>NREM</b>	: Non – Rapid eye movements (Hızlı göz hareketlerinin olmadığı)
<b>OUAS</b>	: Obstrüktif uyku apnesi sendromu
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
<b>PAP</b>	: Pozitif havayolu basıncı
<b>PEF</b>	: Zirve ekspiratuar akım
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>RDI</b>	: Respiratory disturbance index (Solunum sıkıntısı indeksi)
<b>REM</b>	: Rapid eye movements (Hızlı göz hareketleri)
<b>RF</b>	: Radyofrekans
<b>RV</b>	: Rezidüel volüm
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Oksijen saturasyonu
<b>SFT</b>	: Solunum Fonksiyon Testleri
<b>SPL</b>	: Yumuşak damak kaldırıcı
<b>TAK</b>	: Total akciğer kapasitesi
<b>TME</b>	: Temporomandibular eklem
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Faktör Alfa
<b>TRD</b>	: Dili önde tutucu araç
<b>UP</b>	: Uvuloplasti
<b>UPPP</b>	: Uvulopalatofarengoplasti
<b>ÜSY</b>	: Üst solunum yolu
<b>VC</b>	: Vital kapasite
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>EUS</b>	: Epworth Uykululuk Skalası
<b>KHD</b>	: Kalp hızı değişkenliği

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Non-REM ve REM evresi.....	3
<b>Tablo 2.</b> Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2).....	4
<b>Tablo 3.</b> Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri .....	6
<b>Tablo 4.</b> Uykuda solunum bozukluklarında PSG endikasyonları .....	7
<b>Tablo 5.</b> OUAS Fiziopatolojisini Etkileyen Faktörler.....	9
<b>Tablo 6.</b> OUAS Semptomları .....	10
<b>Tablo 7.</b> Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler ..	10
<b>Tablo 8.</b> OUAS Sınıflaması.....	14
<b>Tablo 9.</b> KOAH etyolojisinde rol oynayan kesin ve olası risk faktörleri.....	15
<b>Tablo 10.</b> KOAH’ın ayırıcı tanısı ve özellikleri.....	17
<b>Tablo 11.</b> Bronkodilatör sonrası FEV <sub>1</sub> ’e göre KOAH şiddetinin sınıflaması.....	18
<b>Tablo 12.</b> KOAH’lı hastalarda PSG endikasyonları.....	20
<b>Tablo 13.</b> KOAH’da Basamak Tedavisi.....	21
<b>Tablo 14.</b> KOAH’lılarda noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonları.....	24
<b>Tablo 15.</b> de hastaların demografik özellikleri, PSG sonuçları, solunum fonksiyon testleri ile kan değerleri.....	32
<b>Tablo 16.</b> Gruplar ile sigara kullanma durumu arasındaki ilişki .....	33
<b>Tablo 17.</b> “Bonferroni Dunn” testi sonuçları .....	34
<b>Tablo 18.</b> Tedavi öncesi ve sonrası PAB2ındaki değişimler.....	35
<b>Tablo 19.</b> BPAP tedavisi alan olguların tedavi öncesi ve sonrasındaki PAB değişimleri.....	36

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Polisomnografi kaydı yapılacak olan bir OUAS hastası. ....	27
<b>Şekil 2.</b> PSG tetkikinde mavi ile işaretli alanlar hipopneyi, kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir. ....	28
<b>Şekil 3.</b> PSG tetkikinde mor ile işaretli alanlar apneleri (obstrüktif), kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir. ....	28
<b>Şekil 4.</b> BPAP tedavisi kullanan olgularda PAB'nın BPAP cihazı kullanmayanlara göre daha fazla azaldığı görülmektedir. ....	36
<b>Şekil 5.</b> BPAP tedavisi öncesi ve sonrası alevlenme sayılarındaki değişimler. ....	37
<b>Şekil 6.</b> VKİ'nin 30 kg /m <sup>2</sup> altında olması yaşam süresini kısaltmaktadır. ....	38
<b>Şekil 7.</b> Dİ'nin 30 olay/saat üzerinde olması yaşam süresini kısaltmaktadır. ....	39



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uykunun hava yolu direnci, solunum kaslarının kasılması ve solunum kontrolü dahil olmak üzere solunum sistemi üzerine etkileri bulunmaktadır. Kişinin solunum sorunları yoksa bu değişiklikler fizyolojik sınırlar içinde kalmaktadır. Ancak solunum sorunu olan olgularda, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) uyku ciddi sorun oluşturmaktadır. Hipoksi; arousalları (uyanayazma), uyku bölünmelerini, pulmoner hipertansiyonu ve mortalite riskini artırmaktadır. KOA'lı olgularda diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hipoksi olmaksızın uyku kalitesi bozulmakta ve tedavide kullanılan ilaçlar da uyku bölünmelerine ve uykusuzluğa neden olabilmektedir.

KOA oldukça sık görülen ve yüksek mortalitesi olan akciğer hastalıklarından birisidir (1). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)da, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından birisidir. İki hastalığın bilinen risk faktörlerinden bazılarının benzer olması nedeni ile bazı kişilerde bu hastalıkların beraber görülmesi sıktır (1).

Bu durum daha önceki sınıflandırmalarda “*Overlap Sendromu (OVS)*” olarak adlandırılmış, fakat 2005 ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders-2) sınıflamasında “Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar grubunda; alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu uykuya ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi” başlığı altında sınıflandırılmıştır. (1) OVS'de hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda bile OUAS birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bildirilmektedir (2). Bu çalışmada 2007-2010 yıllarında KOA tanısı alan ve uyku laboratuvarında polisomnografi tetkiki yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. KOA ve uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişkinin ve PAP tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

## 1.1. Uyku

Uyku ve uyanıklık dönemlerinin regülasyonu, beyin kontrolünde sürdürülmektedir. Normal uyku sırasında elektroensefalografi (EEG)'de değişik dönemler izlenir. Hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM (Rapid Eye Movement) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak genelde iki bölümde incelenmektedir. Uykunun yaklaşık %20 – 25'lik bölümü REM diğerleri Non-REM döneminde geçmektedir.

**Non-REM Dönemi:** 3 evreden oluşmaktadır;

Evre I; Uykuya dalma aşamasındaki ilk dönem, uyku ve uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir.

Evre II; Yüzeysel uyku dönemi. İkinci dönemin işareti frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K kompleksleridir. Uykunun yaklaşık yarısı bu dönemde geçmektedir.

Evre III; Derin uyku dönemi. Yavaş dalgalı uyku zamanı yaşın ilerlemesi ile azalır ve çok yaşlı bireylerde yavaş dalga uykusu tam olarak kaybolabilir (2).

**REM dönemi:** Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğunken, diğer bazı zamanlarda göz hareketleri çok az ya da yoktur. REM döneminin bu iki farklı durumu fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık %80'i uyanırken son gördükleri rüyaları hatırlayabilirler (3).

Sağlıklı normal bir uyku mimarisinde uyanıklıktan uykuya evre I ile geçilerek başlanır, evre II yüzeysel uyku ile devam eder, sonra derin uyku dönemi olan evre III'e geçilir. Derin uykudan sonra tekrar evre II yüzeysel uyku dönemi başlar ve uyku başlangıcından 90 dakika sonra ilk REM uyku dönemine girilir. REM dönemi tamamlandığında uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur, kısa bir uyanıklık dönemi ya da doğrudan evre II'ye dönerek ikinci siklusa geçilir. Bu sikluslar sabaha kadar 4 ile 6 kez arasında tekrarlanır. Genç erişkinlerde, evre III derin uyku dönemi gecenin

ilk yarısında daha ağırlıktayken sabaha doğru azalır, REM fazları ise bunun tersi bir şekilde gecenin ilk yarısında kısa süreli iken, sabaha doğru süresi daha uzun ve ağırlıklı olarak izlenir (4).

1. REM döneminde motor nöronlar inhibe olduğu için kas tonusu azalır. Özellikle diyafragma kası diğer solunum kaslarına göre daha belirgin etkilenir.
2. Non-REM ve REM döneminde hipoksiye ve hiperkapniye karşı ventilatuar cevap azalmıştır. Normoksik ve hipoksik CO<sub>2</sub> cevabı eğrileri sağa doğru yer değiştirmiştir.
3. Uyku sırasında artmış üst solunum yolu direnci, azalmış kompliyans ventilatuar cevabın deprese olmasına neden olur.
4. Mekanoreseptörlerin uyarılara karşı oluşan cevabı azalmıştır.
5. Uykuda oluşan hava yolu obstrüksiyonları arousallara neden olur.

**Tablo 1.** Non-REM ve REM evresi (5).

<b>ÖZELLİKLER</b>	<b>Non-REM</b>	<b>REM</b>
<b>Alveoler ventilasyon</b>	Azalır	<i>Değişken</i>
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	4-8 mmHg ↑	<i>Değişken</i>
<b>PaO<sub>2</sub></b>	4-8 mmHg ↓	<i>Değişken</i>
<b>Solunum paterni</b>	Periyodik ve düzenli	<i>Düzenli</i>
<b>Diafragmatik kasılmalar</b>	Değişiklik yok	<i>Değişiklik yok</i>
<b>İnterkostal kasılmalar</b>	↓	↓
<b>ÜSY kaslarında kontraksiyon</b>	↓	↓
<b>CO<sub>2</sub>'ye solunum yanıt</b>	↓	↓
<b>Hipoksemiye solunumsal yanıt</b>	↓	↓
<b>Akciğer afferentlerinde yanıt</b>	↓	↓
<b>Solunum kasları affrentlerinde yanıt</b>	↓	↓

### 1.1.1. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku organizmayı ruhsal ve bedensel olarak dinlendiren, geçici olarak çevreyle iletişiminin, çeşitli uyarılarla geri döndürülebilir biçimde kesilmesidir. Uyku; hafıza, öğrenme, organların fizyolojik onarımı ve yenilenmesini sağlayan önemli bir ihtiyaç olmakla beraber, bazen uyku esnasında ortaya çıkan sorunlar sonucu, tam tersine insan sağlığı için tehdit oluşturabilmektedir (5). Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu

hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara “*uykuda solunum bozuklukları (USB)*” denilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2005 yılında yeniden düzenlediği uyku bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD.2), uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır. (Tablo 2) (6, 7) .

**Tablo 2.** Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2) (8)

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

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemli olduğundan çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 3) (8).

Bu tanı yöntemleri arasında bulunan polisomnografi (PSG) altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Emek ve maliyetinin yüksek oluşunun yanında gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvarların sayısı da oldukça azdır. Bu nedenlerle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleriyle şüpheli olguların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo 4) (8, 9).

### **1.1.2. Alt Solunum Yolları Obstrüksiyonunun Neden Olduğu Uykuyla İlişkili Hipoventilasyon/Hipoksemi “Overlap Sendromu (OVS)”**

Yeni sınıflandırmada “*Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi*” olarak adlandırılan “*Overlap Sendromu*” (OVS); obstrüktif uyku apne sendromunun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH’la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OUAS+KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır. KOAH hastalarında nonapneik noktürnal oksijen desatürasyonunun varlığı bilinen bir gerçektir (10) . Ancak KOAH ve OUAS birlikteliğinde hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. OUAS ve KOAH’ın her ikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle sinerjistik etkileri sonucunda, OVS’li hastalarda tablonun daha hızlı seyrettiği sanılmaktadır (11).

**Tablo 3.** Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri (9).

<p><b>1-Klinik tanı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Öykü</li><li>❖ Semptomlar</li><li>❖ Risk faktörleri</li><li>❖ İlişkili hastalıklar</li><li>❖ Fizik muayene</li></ul> <p><b>2- Radyolojik Tanı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Sefalogram</li><li>❖ BT</li><li>❖ MR</li><li>❖ Somnofloroskopi</li><li>❖ Akustik refleksiyon</li></ul> <p><b>3- Endoskopik Tanı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Nasofarengolarenoskopi</li></ul> <p><b>4-Yardımcı Tanı Yöntemleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ Kan tetkikleri</li><li>❖ İdrar tetkikleri</li><li>❖ Akciğer grafisi</li><li>❖ Solunum fonksiyon testleri</li><li>❖ Arteryel kan gazları</li><li>❖ Arteryel kan basıncı</li><li>❖ EKG</li><li>❖ EKO</li><li>❖ Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi<ul style="list-style-type: none"><li>* Multipl uyku latansı testi</li><li>* Uyanıklığın korunması testi</li><li>* Pupillometri</li></ul></li></ul> <p><b>5-Portabl kayıt teknikleri (HSS/HST)</b></p> <p><b>6- Polisomnografi</b></p>
--

**Tablo 4.** Uykuda solunum bozukluklarında PSG endikasyonları (9,10).

- Uykuda solunum bozukluklarının tanısında,
- OUAS'lı olgulara uygulanacak cerrahi tedavi öncesinde,
- Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde,
- Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, inme, transiyen iskemik atak, taşiaritmi veya bradiaritmi öyküsü olan olgularda USB düşündürülen nokturnal semptomların varlığında,
- KOAH, astım, kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalıkları ve nöromuskuler hastalıklarda uyku bozuklukları ile ilgili semptomların varlığında, uyku anamnezi ve uyku günlükleri ile tanı konulamadığında

### 1.1.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: 1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) OUAS'u "uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlamıştır. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte  $AHI \geq 5$  olduğu klinik durumları içeren OUAS'ın prevalansı günümüzde erişkin popülasyonda kadınlarda %1,2-2,5, erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir (12).

#### 1.1.3.1. OUAS'ta Risk Faktörleri

En güçlü risk faktörleri obezite ve yaşı 65'in üstünde olmasıdır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (13). Pozitif aile öyküsü solunumsal uyku bozukluğu riskini 2 ila 4 kat arasında arttırmaktadır. OUAS riskini arttıran kraniyofasyal anormallikler yüksek ve dar sert damak, elonge yumuşak damak, küçük çene ve anormal overjettir (alt ve üst kesici dişler arasındaki mesafe). Akut üst solunum yolu infeksiyonu ile birlikte alerjik rinit veya anatomik bir nedene bağlı olan gece nasal konjesyonun horlama ya da OUAS ile ilişkili olduğu deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (14). Irka ait faktörlerinde bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır (15). OUAS gelişiminde sigaranın rolü; havayolu inflamasyonu ve sigara ile ilişkili olması nedeniyle OUAS gelişmektedir. Alkol

kullanımı genioglossus ve diğer dilatör kasların aktivitesini azaltarak havayolu açıklığının genişlemesini engellemektedir. Hipotroidi, akromegali ve polikistik over sendromu gibi durumlarda da OUAS ortaya çıkabilir veya şiddeti artabilir. Özellikle hipotroidi ve akromegali, ödeme bağlı olarak farengeal hava yollarında geri dönüşümlü duvar kalınlaşmasına yol açmaktadır (16). Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti, sedatifler, uyku deprivasyonu ve supin postür ile de artabilir (17). Otonomik sinir sistemi lezyonları (Tip 1 diyabet, kronik üremi) duysal iletiyi bozabilir, havayolu daralmasına verilecek yanıtı geciktirebilir ve bu bozukluklar OUAS'ı ortaya çıkarabilir veya kötüleştirir (18, 19).

### **1.1.3.2. OUAS Fizyopatolojisi**

Genellikle kabul edilen, ÜSY'nın açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmik olarak aktive olan orofaringeal dilatör ve abdükör kasların aktivitesine bağlı olduğudur. ÜSY'daki obstrüksiyon, yüksek pozitif emme basıncı ile ya da dilatör kasların zayıf etkisi ile meydana gelebilir (20). Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile oldukça karmaşık hale gelmektedir. OUAS patogenezi anlayabilmek için öncelikle normal anatomi, fizyoloji ve ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörleri incelemek gerekir (Tabl.5)(12).

### **1.1.3.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri**

#### **Klinik Tanı**

OUAS'nun çok sayıda semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu bilinmektedir. Bir başka deyişle; yalnızca klinik özellikler ile kesin OUAS tanısı koymak mümkün değildir. Tipik klinik özellikler ile ancak tanı olasılığı yüksek olgular belirlenebilir (Tablo 6) (6, 21-23).

### **1.1.3.4. OUAS'da Kullanılan Radyolojik Tanı Yöntemleri**

Baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümü olan “*Sefalometri*” ile birçok kraniofasial ve ÜSY yumuşak doku anatomisine ait



anormallikler saptanırken, “*Bilgisayarlı Tomografi*” ÜSY’nun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında bilgi vermektedir. “*Manyetik Rezonans*” ise, özellikle yumuşak damak ve preepiglottik alandaki yağ birikimini değerlendirmekte kullanılmaktadır.

**Kulak-Burun-Boğaz muayenesinde ise;** Uyanıkken ve uykuda ÜSY’nun dinamik incelenmesini sağlayan “*Floroskopi*”, ÜSY’na gönderilen ses dalgalarının yansımaları esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan “*Akustik Refleksiyon*” ve OUAS’lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini inceleyen ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY’nun değerlendirilebildiği “*Nazofarengolarenoskopi*” tanı yöntemleri kullanılmaktadır (21, 23, 24).

**Tablo 5.** OUAS Fizyopatolojisini Etkileyen Faktörler (13, 27).

<b>Genel faktörler</b>
❖ Antropometrik özellikler (yaş, erkek cinsiyeti, obezite)
❖ Horlama
❖ İlaçlar (etanol, hipnotikler)
<b>Genetik</b>
❖ Üst solunum yolları açıklığını azaltan nedenler
❖ Spesifik anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller, mikrognati)
❖ Boyun çapı
❖ Baş ve boyun pozisyonu
❖ Nazal obstrüksiyon
<b>Mekanik faktörler</b>
❖ Supin pozisyonu
❖ Artmış üst solunum yolu kompliansı
❖ Artmış üst solunum yolu direnci
❖ Üst solunum yolu kas fonksiyonu
❖ Anormal üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi
❖ Bozulmuş üst solunum yolu kas ve diyafragma ilişkisi
<b>Üst solunum yolu refleksi</b>
❖ Negatif basınca bozulmuş cevap
❖ Akciğerlerden bozulmuş feedback
<b>Santral faktörler</b>
❖ Azalmış kimyasal güdüler
❖ Artmış santral güdü periyodisite
❖ Solunum hacmine bozulmuş cevap
❖ Arousal
❖ Bozulmuş “arousal” cevabı
❖ Postapneik hiperventilasyon

**Tablo 6.** OUAS Semptomları (28).

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

### 1.1.3.5. Polisomnografi

Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler Tablo7’de görülmektedir.

**Tablo 7.** Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler.

1.Elektroensefalografi (EEG)
2.Elektrookülografi (EOG)
3.Elektromyografi (EMG –submentalis)
4.Oro – nasal hava akımı
5. Torako – abdominal hareketler
6.Oksijen saturasyonu
7.Elektrokardiyografi (EKG)
8.Elektromiyografi (EMG –tibialis)
9.Vücut pozisyonu

Bu yöntemle uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametre ayrıntılı olarak izlenmekte ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi sağlanmaktadır (25-27).

Klasik PSG uygulamasında biyolojik sinyaller kağıt üzerine mürekkeple kaydedilir. Yüksek kağıt maliyeti, kağıtların saklanmasıdaki zorluklar gibi faktörler nedeniyle komputere PSG'ler geliştirilmiştir. Digital sistemlerde veriler DAT kasetlere, optik disklere veya CD/DVD'lere kaydedilerek klasik PSG'lerin maliyet ve depolama sorunları aşılmıştır. PSG için genellikle uygulanan yöntem tüm gece boyunca (full-night) veya en az 6 saatlik kayıt yapılmasıdır.

Elde edilen verilerin analizinde ilk adım, ölçüm tekniği, sinyal kalitesi ve kalibrasyonun incelenmesidir. Kayıt süresi, ışıkların söndürülme ve yanma zamanı ve bazı özel durumlar biyolojik sinyallerin değerlendirilmesi için bir zemin oluşturur. Klasik PSG'de skorlama uyku teknisyeni tarafından "*manuel*" olarak yapılır. Ancak son yıllarda gelişen bilgisayar teknolojisi sayesinde "*otomatik skorlama*" ile bu işlem daha kısa sürede yapılmaktadır. Ancak bu skorlamanın bazı dezavantajları vardır; Uyanıklıktan NREM evre-1 ve REM uykusuna geçişin tanınmasında, arousal, epileptik aktivite ve parasomnilerin ayırımında yanlışlar olabilir (25-28).

#### **1.1.3.6. Uyku Evrelemesi**

Elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG) ve elektromyogram (EMG) aktivitelerinin değerlendirilmesi ile yapılır. Kişiye göre değişmekle birlikte, uygun bir zaman aralığı kaydın bir sayfası "*epok*" olarak kabul edilir. Bu süre genellikle 30 saniyedir. Daha uzun süreli epoklarda kısa süreli bazı değişiklikler atlanabileceğinden önerilmemektedir. Önerilen skorlama bir kaydın epok-epok skorlanmasıdır (25, 29-32). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin Dr. Iber Conrad başkanlığında oluşturduğu bir çalışma grubu uzun süren çalışmalar sonunda, uyku ve ilişkili olayların skorlanması konusunda yeni kuralları belirlemiş ve 2007 yılında yayınlamıştır. Artık günümüzde bu uzlaşma raporu kuralları esas alınmaktadır. (30, 32, 33). Bu bilgilerin ışığı altında uyanıklık ve uyku evrelerinin özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir

**A.** Uyku evreleri uyanıklık (W), evre I (N1), evre II (N2), evre III (N3) ve REM (R)'den oluşmaktadır. (Non-REM evre IV uyku terminolojisinden kaldırılmıştır).

**B.** Epoklara göre skorlanır;

1. Uyku evrelerinin skorlanması için 30 saniyelik epoklara ihtiyaç vardır.
2. Her epok bir evre ile isimlendirilir.
3. İki evre aynı epokta yer alıyorsa, epoğun yarısından fazlası hangi evre ise o evre olarak adlandırılır.

### 1.1.3.7. PSG'de Solunumsal Olayların Skorlanması

AASM'nin uyku ve ilişkili olayların skorlanması konusunda yayınladığı uzlaşma raporu kuralları esas alınmaktadır (33). Buna göre uykuda görülen anormal solunumsal olaylar; apne, hipopne, RERA, hipoventilasyon ve Cheyne-Stokes solunumu olarak tanımlanmıştır.

#### **Tanımlar:**

**Apne:** On saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır.

**Obstrüktif apne:** Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmamasıdır.

**Santral Apne:** Apne sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır.

**Miks Apne:** Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

**Hipopne:** Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3'lük azalma ve arousal gelişmesidir.

**Arousal:** Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

**Apne-Hipopne İndeksi (AHİ):** Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

**Desatürasyon İndeksi (Dİ):** Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

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

Polisomnografik değerlendirme sonucu ve klinik bulguların kullanımı ile aşağıda belirtilen “A, B ve D veya C ve D kriterleri” kullanılarak OUAS tanısı konulmaktadır (34) .

**A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;**

- Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları
- Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
- Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi.

**B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;**

- Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
- Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometrisinin kullanımı ile görülür.)

**C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;**

- Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
- Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometrisinin kullanımı ile görülür).

**D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.**

OUAS tanısı konulduktan sonra AHİ'ye göre hastalar sınıflandırılarak hastalığın şiddeti belirlenmeye çalışılır (Tablo 8)(34) .

**Tablo 8.** OUAS Sınıflaması (38)

AHİ <5	NORMAL
AHİ 5-15	HAFİF
AHİ 16-30	ORTA
AHİ > 30	AĞIR

### 1.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (35-37).

KOAH, tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KOAH, dünyada en yaygın görülen 4. ölüm nedenidir. Her yıl 2.7 milyon kişinin de ölümüne neden olmaktadır. 2004 yılında yayımlanan Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)" çalışmasına göre, KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedenidir ve 2010 yılında 40 bin ölüme neden olması beklenmektedir. Buna karşın gerek dünyada, gerekse ülkemizde KOAH yeterince bilinmemekte, yeterince teşhis edilmemekte ve teşhis edilenler de etkili bir şekilde tedavi edilmemektedir.

#### 1.2.1. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Hastalığın epidemiyolojik özellikleri konusunda değişik ülkelerde yürütülen "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışması önemli veriler sağlamış, DSÖ bünyesinde oluşturulan "Global Alliance Against Respiratory Disease (GARD)" yapılanmasıyla tüm dünya ülkelerinde soruna ortak çözüm arayışları başlamıştır. KOAH prevalansı ve morbiditesi, bilinen değerlerin çok üstündedir, çünkü tanı genellikle, klinik bulgular görülene ve hatta orta derecede artana kadar konamaz. A.B.D'de 25-75 yaşındaki vakalarda tahmin edilen prevalansı Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Birliği Anketine (NHANES) göre hafif KOAH için ( $FEV_1/FVC < 0.7$  ve  $FEV_1 \geq \%80$  beklenen) % 6.9 ve orta KOAH için ise

(FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7 ve %50 ≤FEV<sub>1</sub><%80) % 6.6 dır. Günümüzde KOAH, astımdan daha maliyetli bir hastalıktır, ülkeye göre masrafların %50-75'i ataklara bağlıdır (38).

Sigara içimi dünyada KOAH için en önemli risk faktörü iken, diğer önemli risk faktörleri arasında; mesleki maruziyet, sosyoekonomik durum ve genetik faktörler yer almaktadır. KOAH için risk faktörleri Tablo 9'da görülmektedir (35). KOAH değişik öyküler sonucunda oluşan bir hastalıktır ve her bir bireyde aynı neden rol almaz. Sigara içenlerin sadece %15-20'sinde görülen KOAH, sıklıkla semptomlar başlamadan önceki dekatlarda oluşmaya başlar. Çocukluk ve adölesan döneminde sigara içme ve tekrarlayan enfeksiyonlar akciğer fonksiyonlarının gelişimini bozarak, erken erişkinlikte akciğer fonksiyonlarının daha düşük olmasına yol açabilir.

**Tablo 9.** KOAH etyolojisinde rol oynayan kesin ve olası risk faktörleri (39).

<b>Kesinlik derecesi</b>	<b>Çevre faktörleri</b>	<b>Konak faktörleri</b>
<b>Kesin</b>	Sigara içimi	α1- antitripsin yetmezliği
	Mesleki maruziyet Hava kirliliği (dış ve iç ortam )	Düşük doğum ağırlığı Çocukta Solunum Enfeksiyonu
<b>Büyük olasılıkla</b>	Sosyoekonomik durum	Atopi (IgE yüksekliği)
	Alkol Çocuklarda pasif sigara içimi	Bronş hiperaktivasyonu Aile öyküsü
<b>Tahmin edilen</b>	Diğer mesleki maruziyet	Genetik predispozisyon
	Adenovirüs enfeksiyonu C vitamini eksikliği	A grubu kan Non-sekretuar IgA

### 1.2.2. KOAH'daki Fizyopatoloji

KOAH, dört farklı kompartmanda patolojik değişiklikler içerir (santral hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vaskülarite). Bunlar herbir bireyde farklılıklar gösterir (39-43). Solunan zehirli partikül ve gazlar etken olmakla beraber, sigara KOAH için ana risk faktörüdür. İnflamasyona ek olarak akciğerde proteaz ve antiproteaz dengesizliği, oksidatif stres de KOAH patogeneğinde önemlidir (44). Bu farklı patojenik mekanizmalar patolojik değişikliklere yol açar, bunlar da birbirini takip eden fizyolojik değişikliklere yol açar. Oluşan patolojik ve fizyolojik değişiklikler; mukus hipersekresyonu ve siliyer

disfonksiyon, hava akımı kısıtlılığı ve inflamasyon artışı, gaz değişim anormallığı, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler olarak sıralanabilir (45, 46).

### **1.2.3. KOAH Tanısı ve Ayırıcı Tanı**

Öksürük, balgam üretimi, dispne veya hastalık için risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan bir hastada KOAH düşünülmelidir. KOAH sinsi bir şekilde hızla ilerler, sıklıkla tanı konulamayan başlangıç fazından yıllar sonra tanı konulur. Klinik değerlendirmeden sonra varlığından şüphelenilir ve ardından yapılan basit spirometri ile doğrulanabilir. Akciğer grafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır (Tablo 10). Tam reversibl olmayan hava akımı kısıtlılığı bronşektazi, kistik fibroz ve tüberküloza bağlı fibrozla ilişkili olabilir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklar da düşünülmelidir. Erken yaşlarda (4. veya 5. dekat) hava akımı kısıtlılığı gösteren hastalarda, özellikle aile anamnezinde KOAH varsa  $\alpha$ 1-antitripsin yetmezliği araştırılmalıdır (37).

### **1.2.4. KOAH'da Klinik Bulgular**

KOAH'ın en belirgin semptomları olan öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın başlangıcından beri mevcuttur. Bu semptomların şiddeti hafif ve sadece sabahları oluyorken daha sonraları günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Başlangıçta ağır eforlarda, daha sonraları günlük yaşantıda ortaya çıkan nefes darlığı vardır ve genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir. Akut alevlenme dönemlerinde sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne artabilir (47, 48).

### **1.2.5. KOAH'ın Tanı Yöntemleri**

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, dispne semptomları olan ve/veya risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan kişilerde KOAH düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometrenin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır (48).



### 1.2.6. Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'da solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır. Spirometri, dispnesi olmasa da öksürük ve balgamı olan her hastaya yapılmalıdır (48).

**Tablo 10.** KOAH'ın ayırıcı tanısı ve özellikleri (40).

Tanı	Özellikler
<b>KOAH</b>	Orta yaşta başlangıç Semptomlarının yavaş progresyonu Uzun süreli sigara anamnezi Erken başlangıç Semptomlarda değişiklik
<b>Astım</b>	Gece veya sabahın erken saatlerinde olan semptomlar Alerji, rinit ve/veya ekzema Aile öyküsü Çoğunlukla geri dönüşlü olan hava akımı kısıtlılığı Oskültasyonda bazallerde ince raller
<b>Konjestif kalp yetmezliği</b>	Göğüs filminde kardiyotorasik indeksin artışı Pulmoner ödem Kısıtlılığı olmayan hacim kısıtlanması Çok miktarda pürülan balgam
<b>Bronşektazi</b>	Çoğunlukla bakteriyel infeksiyonla ilişkili Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi/BT'de bronşlarda dilatasyon ve duvarında kalınlaşma Tüm yaşlarda başlangıç
<b>Tüberküloz</b>	Göğüs filminde akciğer infiltrasyonu Mikrobiyolojik doğrulama Tüberkülozun yüksek lokal prevalansı
<b>Bronşiolitis obliterans</b>	Sigara içmeyenlerde ve en erken yaşta başlangıç Romatoid artrit anamnezi veya iritan gaz maruziyeti Bronşiolitisi gösteren BT'de ekspiryumda hipodens alanlar En fazla sigara içmeyen erkeklerde
<b>Diffüz panbronşiolit</b>	Hemen hemen hepsinde sinüzit varlığı BT ve akciğer grafisinde yaygın sentrilobüler amfizem Nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

KOAH'da en belirgin fonksiyonel bulgu, diffüz hava yolları obstrüksiyonudur ve zorlu ekspirasyon testleri ile ortaya konur. Spirometrik sonuçlar, ölçümü yapılan kişinin cinsiyeti, yaşı ve boyuna göre uygun normal değerler kullanılarak, normalin veya beklenen değerin yüzdesi (% beklenenin) şeklinde ifade edilir.

### 1.2.7. KOAH'ın Evrelendirilmesi

KOAH'ın evrelemede FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranı birlikte kullanılır. Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde; semptomların ve hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti, atakların şiddeti ve sıklığı, komplikasyon varlığı, solunum yetmezliği, eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, uyku ile ilişkili hastalıklar vb), hastanın genel sağlık durumu gibi faktörler etkilidir. (Tablo 11) . (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD<sup>2011</sup>) (update) (49).

**Tablo 11.** Bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması (52).

<b>Evre</b>	<b>Spirometri (bronkodilatör sonrası)</b>	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC&lt;%70</b>
<b>Evre I: Hafif</b>	FEV <sub>1</sub> ≥ %80 (beklenenin)	
<b>Evre II: Orta</b>	%50 ≤ FEV <sub>1</sub> < %80 (beklenenin)	
<b>Evre III: Ağır</b>	%30 ≤ FEV <sub>1</sub> < %50 (beklenenin)	
<b>Evre IV: Çok ağır</b>	FEV <sub>1</sub> < %30 (beklenenin) ya da FEV <sub>1</sub> < %50 (beklenenin)+kronik solunum yetmezliği*	
*Solunum yetmezliği: Deniz seviyesinde ve oda havası solunurken; PaO <sub>2</sub> < 60mmHg ve/veya PaCO <sub>2</sub> > 50mmHg		

KOAH, benign bir hastalık olmasına rağmen ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle oldukça kötü bir prognoza sahiptir. Beş yıllık mortalite oranı hastalığın ağırlığına göre %40-70 arasında değişmekte, bu oran uterus ve meme kanserleri gibi bazı malign hastalıklarla benzerlik göstermektedir. KOAH'lı hastalarda prognoz ile ilişkili faktörler iyi tanımlanmıştır ve bunlar yaş, FEV<sub>1</sub>, erkek cinsiyet, performans durumu, bronkodilatör ve kortikosteroid reversibilitesini içerir (50).

### 1.3. KOAH ve Uyku

Uyku ile ilişkisi en çok araştırılan akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Çünkü “*nokturnal oksijen desatürasyonu*”, KOAH hastalarında morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli uyku sorunudur (34, 51).

KOAH’lı olgularda en sık görülen ve morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olan etken noktürnal oksijen desatürasyonudur (NOD). Uykuda oksijen desatürasyonu uyku kalitesinin bozulmasına, pulmoner hipertansiyona, polisitemiye, kardiyak aritmilere ve uyku sırasında ölümlere yol açmaktadır. Noktürnal hipokseminin başlıca nedenleri uykuda gelişen hipoventilasyon, fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Uykuda oksijen satürasyonundaki düşme maksimum egzersiz sırasında saptanan değerlerin yaklaşık iki katı kadardır. NOD önce NREM döneminde oksijen satürasyonunda %3-5’lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50’ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp dakikalarca ve hatta birkaç saat sürebilir . Uykunun özellikle REM döneminde görülen desatürasyonun, KOAH’ın doğal progresyonunun bir sonucu mu olduğu, bazı KOAH’lılarda olduğu gibi vücut veya göğüs duvarı morfolojisinden mi kaynaklandığı, yoksa ventilasyonun kontrolünde veya gaz değişiminde bir fonksiyonel bozukluk sonucu mu geliştiği hala tartışma konusudur (52).

KOAH’da uykuda saptanan diğer bulgular uyku latansında uzama, toplam uyku süresinde, NREM evre 3’de ve REM uykusunda azalma, yüzeysel uyku evrelerinde (NREM evre 1-2) artma ve sık tekrarlayan arousallara bağlı olarak belirgin uyku bölünmeleridir. KOAH’da diğer bir önemli uyku problemi “*uykuda apne*”dir (52, 53).

Uyku apne komponenti olan KOAH olgularında hipoksemi saf KOAH olgularına göre daha belirgin ve derindir (53). Guilleminault ve ark. 1980 yılındaki çalışmalarında hafif KOAH olgularında bile uykuda apne ve hipoventilasyon gibi solunumsal problemlerin geliştiğini ve NOD’un daha derin olduğunu göstermişlerdir(54) . Hafif-orta şiddette KOAH varlığında ve hafif hipoksemisi olanlarda bile uyku apne birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle hızlı progresyon gösteren KOAH

olgularının uyku apne birlikteliği açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle obezite ( $VKI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ), geniş boyun çapı, tipik uyku apne semptomları (apne, horlama, gündüz aşırı uyku hali) ve hastalığın evresi ile orantısız hipoksemi-hiperkapni varlığında uyku apnesi mutlaka araştırılmalıdır (Tablo 12), (34, 55, 56). OVS'nin yüksek oranda görülmesinin her iki hastalık için bilinen risk faktörlerinin (yaş, cins, sigara, obezite gibi) benzer olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ancak KOAH'lı hastalarda uyku apnesinin mi, yoksa uyku apneli hastalarda KOAH'ın mı daha sık görüldüğü, diğer bir deyişle hangisinin diğeri için bir risk faktörü oluşturduğu konusu tartışmalıdır.

Çesitli kronik hastalıkların düzensiz uykuya neden olduğu bilinmektedir. KOAH'lı olgularda uyku bölünmesinin, nefes darlığı ve halsizlikten sonra en sık yakınılan üçüncü semptom olduğu ve KOAH'lı olguların yarısına yakın bir kısmının da uyumakta güçlük çektiği saptanmıştır. Buna rağmen KOAH olgularında uyku kalitesi ve gündüz uykululuk eğilimi ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır (56, 57). Semptomatik olarak veya elektroensefalografi (EEG) kayıtları ile değerlendirildiğinde KOAH'lıların uyku kalitesinin sağlıklı kişilere kıyasla oldukça kötü olduğu saptanmıştır. Hastalarda uyku etkinliği azalmış, uykuya dalış süresi uzamış, toplam uyku süresi azalmış, uyanma periyodları artmış ve bazen uzamıştır. Bu değişikliklere bağlı olarak da gündüz uykululuk hali gözlenmektedir. Uyku kalitesinin kötüleşmesinin olası nedenleri; noktürnal öksürme, dispne, teofilin gibi ilaçların kullanımı ve uyku apnesinin varlığı gibi multi-faktöriyeldir. Ayrıca uyku kalitesi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ancak mevcut veriler yetersizdir. KOAH'lı olgularda saptanan uyku kalitesi kötülüğünün direkt KOAH'la mı ilişkili olduğu yoksa eşlik eden uyku apnesinden mi kaynaklandığının yorumu yapılamamaktadır. Bu nedenle bu konuya açıklık getirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 12.** KOAH'lı hastalarda PSG endikasyonları.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ OUAS semptomlarının varlığı</li> <li>❖ Gündüz <math>\text{PaO}_2 &gt; 60</math> iken polisitemi varlığı</li> <li>❖ Uykuda <math>\text{O}_2</math> tedavisi alan hastalarda sabah başağrısı varlığı</li> <li>❖ CPAP/BPAP titrasyonu yapmak</li> </ul> |
|---|

#### 1.4. Tedavi

KOAH tedavisindeki amaç; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını arttırmak, alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek, yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Hastalığın erken tanı ve tedavisi progresyonu önlediği gibi, hastalığın ileri evrelerine eşlik eden artmış morbidite ve mortaliteyi de azaltarak hastalığın doğrudan ve dolaylı maliyetini önemli ölçüde azaltır.

Tedavide risk faktörlerini (özellikle sigara) ortadan kaldırmak ve hastayı hastalığı ve tedavisi hakkında eğitmek son derece önemlidir. Farmakolojik tedavide bronkodilatör ilaçlar (Beta-2 agonistler, antikolinergikler, metilksantinler) ve kortikosteroidler yer alır. Enfektif alevlenmelerde antibiyotik kullanılır. Viral enfeksiyonlardan korumak için influenza aşısı önemlidir. Hipoksemik hastalarda ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) uzun süreli oksijen tedavisi ve bazı olgularda evde noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması gerekir. Pulmoner rehabilitasyon solunum fonksiyonlarını ve egzersiz toleransını artırarak, dispneyi azaltarak ve yaşam kalitesini artırarak tedavide etkin olur (58). Tablo 13'de KOAH'taki basamak tedavisi özetlenmiştir (58, 59).

**Tablo 13.** KOAH'da Basamak Tedavisi (62, 63).

<b>I: Hafif</b>	<b>II: Orta</b>	<b>III: Ağır</b>	<b>IV: Çok Ağır</b>
F $\text{FEV}_1 \geq \%80$ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < \%70$ beklenen	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < \%70$ $\%50 \leq \text{FEV}_1 < \%80$ beklenen	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < \%70$ $\%30 \leq \text{FEV}_1 < \%50$ beklenen	$\text{FEV}_1/\text{FVC} < \%70$ $\text{FEV}_1 < \%30$ ya da $\text{FEV}_1 < \%50$ ve  Kronik solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği
Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı $\text{FEV}_1 < \%40$ ve/veya 65 yaş üzeri olgularda pnömokok aşısı Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler	Pulmoner Rehabilitasyon Semptomları kısa etkili bronkodilatörler ile kontrol edilemeyenlerde bir veya daha fazla uzun etkili etkili bronkodilatörler düzenli tedaviye başlanması	Tekrarlayan ataklar varsa İKS eklenmesi $\pm$ teofilin	Kronik solunum yetmezliği varsa USOT eklenmesi Cerrahi tedavi düşünülmesi NİMV MV

### 1.4.1. Oksijen Tedavisi

Uygun tedavinin yapılabilmesi için uygulanacak tüm gece oksimetre, seçilecek oksijen akım hızı hakkında bize yardımcı olur. Evde oksijen tedavisine karar verilirken bazı ölçütlere dikkat etmek gerekir;

Grup 1 ölçütü: a) uyanıkken  $PaO_2 \leq 55$  mmHg veya  $SaO_2 \leq 88$  veya b) uykuda en aşağı  $\leq 85$  ile, en az 5 dakika boyunca  $SaO_2 \leq 89$ ,

Grup 2 ölçütü: a) Uyanıkken (dinlenirken veya egzersiz sırasında)  $PaO_2 \leq 56-59$  mmHg veya  $SaO_2 \leq 89$ . b) Uykuda en aşağı  $\leq 85$  ile,  $SaO_2$ 'da en az beş dakika boyunca %5'in üzerinde azalma,

1. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı ödem
2. Pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale varlığı
3. Hematokritin  $> 56$  olduğu eritrositemi (60).

Belirgin persistan hipoksemisi olan (stabil durumda  $PaO_2 \leq 55$  mmHg) KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisi günde en az 16 saat ve mümkünse 18 saatten fazla olmamalıdır. Gündüz hipoksemisi derin olanlarda uykuda hipoksemi daha belirgin olacağından, oksijen tedavisi 1.5-3 L/dakika arasında ayarlanmalı, uyku süresinin en az %90'ında  $SaO_2$  %90 olmalıdır. Oksijen tedavisinin ve özellikle gece oksijen tedavisinin potansiyel bir komplikasyonu progresif hiperkapnidir.

Ancak bu riskin, en azından stabil KOAH'lılarda düşük olduğu gösterilmiştir. Bu artış genellikle 6 mmHg'dan düşüktür. OUAS ile KOAH birlikteliği olan hastalarda ise durum değişik olabilir. Bu da muhtemel bir OUAS birlikteliğini araştırmanın önemini ortaya koymaktadır (52).

### 1.4.2. İlaç Tedavisi

KOAH'lı olgularda uykuyla ilişkili hipoksemisinin spesifik bir tedavisi yoktur. Ancak bazı ilaçların bu hastalardaki diüurnal hipoksemiye düzelttiği bilinmektedir (55, 61-63).

**Almitrin:** Periferik kemoreseptör agonisti. Pulmoner vasküler tonusu artırarak V/Q dengesini ve noktürnal oksijenizasyonu düzeltir.

**Progesteronlar:** Medroksiprogesteron asetat ve klormadinon asetat solunum stimulanları olarak kullanılmışlardır. Medroksiprogesteron asetat ile bazı KOAH'lı hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır, ancak uzun süreli kullanımda empotans ve diğer potansiyel toksisiteyi nedeniyle kullanılmamaktadır.

**Asetazolamid:** Santral kemoreseptörler üzerine direkt etkisi nedeniyle kullanılmıştır. KOAH'lılarda uykuda oksijen saturasyonunda ve uyku kalitesinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Ancak parestezi, nefrolitiazis ve metabolik asidoza neden olması uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarca bir haftanın üzerinde iyi tolere edilebilmektedir.

**Protriptilin:** KOAH'lılardaki NOD üzerinde sağladığı yararlı etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ama REM uykusunu kısaltarak kan gazlarında düzelmeye sağladığı sanılmaktadır. Bu ilacın noktürnal oksijenizasyon üzerinde yarattığı yararlı etkinin geçici olabileceği gösterilmiştir.

**Teofilin:** Noktürnal oksijen desaturasyonu üzerindeki etkileri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Noktürnal oksijenizasyonda belirgin düzelmeler sağladığı ve uyku kalitesi üzerinde negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak bunların tersini savunan çalışmalar da vardır.

**Melatonin:** Yatmadan bir saat önce alınan 3 mg melatoninin orta-ağır KOAH'lı hastaların uyku kalitesini iyileştirdiği ama gündüz akciğer fonksiyonlarını ve egzersiz kapasitesini etkilemediği gösterilmiştir (64). Melatoninin uyku üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Melatoninin sirkadiyen değişiklik gösteren cGMP düzeyini artırdığı ve suprakiazmatik çekirdek düzeyinde sirkadiyen döngüyü engelleyerek uykuyu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (65). Uzun süreli kullanımı hakkında yeterli çalışma olmamasına karşın KOAH'lı hastaların uyku problemlerinin tedavisinde yararlı olacağı düşünülmektedir (64, 66).

**Hipnotikler:** İlaç tedavisine, uyku ile ilişkili yakınmalar gündüz fonksiyonlarını etkilediği zaman başlanmaktadır. Bu durumda kısa süreli ilaç tedavisi önerilmektedir. İlaç tedavisinin sık tekrarlanmaması ve tedavinin dört haftayı geçmemesi önerilmektedir (67). Hipnotikler, özellikle benzodiazepinler, KOAH'lı hastalarda solunumu ve gaz değişimini ters yönde etkileyebilir. Bu ajanlar üst solunum yolu tonusunu azaltır, dolayısıyla hava yolu direncini artırır. Bununla

birlikte zolpidem gibi bazı hipnotikler, çok ileri evrede bulunmayan KOAH olgularında gaz değişiminde ciddi yan etkileri olmadan kullanılabilir (68).

### 1.4.3. Noninvazif Pozitif Basıncılı (NPBV) Ventilasyon Tedavisi

NPBV'nin KOAH alevlenmelerindeki yararı gösterilmiştir (69). Ancak stabil KOAH hastalarındaki etkinliği ile ilgili döngüyü engelleyerek uykuyu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (69). İleri evre KOAH ve hiperkapnisi olan küçük bir grupta yapılan kontrolsüz bir çalışmada, evde NPBV kullanımının oksijenizasyonu iyileştirdiği ve hastaneye başvuruları azalttığı görülmüştür (69, 70). Kontrollü bir çalışmada, NPBV inspiratuar destek modunda ileri evre, hiperkapnik stabil KOAH hastalarında gaz değişiminde iyileşme yapmadan, uyku etkinliğinde ve toplam uyku süresinde iyileşme sağlamaktadır.

Stabil KOAH'lı hastalarda noktürnal NPBV'nin kullanımı ile ilgili bir metaanalizde, üç ay boyunca uygulanan ventilatuvar destekte akciğer fonksiyonlarında, gaz değişiminde ve uyku etkinliğinde iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte stabil, ciddi KOAH hastaları NPBV tedavisinden yarar görmektedir. CPAP kullanarak uyku kalitesinde düzelme tespit edilen hastaların CPAP tedavisine uyumunun uzun süreli ve daha iyi olduğu gösterilmiştir (71). Hipnotik ilaçlar NPPV kullanımı kolaylaştırması amacıyla verilebilir ama bu konuda ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uykuya ilişkili solunum bozukluğu olan hastaların NPBV kullanımı üç kategoride değerlendirilmektedir: a) ileri evre KOAH, b) santral uyku apnesi, c) OUAS tedavisinde kullanılan CPAP'a uyumsuzluk(72). "The American College of Chest Physicians'ın (ACCP) uzlaşma raporuna göre, KOAH'lı olgularda NPBV endikasyonları Tablo 14'de görülmektedir (73).

**Tablo 14.** KOAH'lılarda noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonları (78).

❖ PaCO <sub>2</sub> ≥55 mmHg olan hastalar
❖ PaCO <sub>2</sub> 50-54 mmHg arasında olan ve noktürnal desatürasyonu bulunan (2 L/dakika oksijen tedavisi alırken SaO <sub>2</sub> < %88 olan) hastalar
❖ PaCO <sub>2</sub> 50-54 mmHg arasında olan ve bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalar



#### 1.4.4. OUAS ve KOAH Birlikteliği Olan Hastaların Tedavileri

Uzun süreli nazal pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) tedavisi OUAS'nin tedavisinde ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (74). Bu tedavi uykuya ilişkili hipoksi, apne ve hipopneleri baskılamakta etkilidir. Bununla birlikte tedaviye uyum bazı hastalarda oldukça kötüdür. Bu da tedavinin uzun süreli sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. KOAH hastalarında nCPAP tedavisi geceleyin oluşan hipoksileri düzeltmede yetersiz olabilmektedir (75).

Bu hastalarda özellikle REM döneminde devam eden hipoksemiler görülmektedir. Sonuç olarak nCPAP tedavisi altında SaO<sub>2</sub> değeri %90'ın altında olduğu zaman, nCPAP tedavisine 1-2 L/dak oksijen tedavisi eklemek gerekmektedir. Bu durumda bir başka moda, bilevel pozitif hava yolu basıncına (BPAP) geçilebilir. Ciddi hiperkapnisi olan KOAH'lı ve OUAS ile ilişkili olmayan noninvazif ventilasyon (NIV) ile tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (76, 77). NIV tedavisi, özellikle obezite hipoventilasyonu olan olgularda mükemmel sonuç vermektedir (78, 79). NIV tedavisinin etkinliğinin, noktürnal oksimetre ve mevcut durumlarda polisomnografi ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Ciddi overlap sendromu olan olgularda uzun süreli oksijen tedavisi ( $\geq 16-18$  sa/gün) nCPAP veya NIV ile birlikte uygulanmalıdır (80).

#### 1.4.5. Akciğerin Hacim Küçültücü Ameliyatı

Akciğerin hacim küçültücü ameliyatının (AHKA) akciğerin bazı fizyolojik parametrelerinde, solunum mekaniğinde, gaz değişiminde ve egzersiz toleransında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Prospektif ve randomize bir çalışmada altı hastaya tıbbi tedavi, on hastaya hacim küçültücü cerrahi ve ardından tıbbi tedavi verilmiştir. Tüm hastalara polisomnografi uygulanarak altı ay sonra tekrarlanmıştır. AHKA uygulanan ama tıbbi tedavi verilmeyen hastalarda toplam uyku süresi ve uyku etkinliği, arousal indeksine göre uyku kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır.

Noktürnal oksijenizasyonun yalnızca AHKA grubunda düzeldiği görülmüştür. Noktürnal oksijenizasyondaki düzelme, hava yolu darlığının, hiperinflasyonun ve hava hapsinin düzelmesi ile açıklanmış, ancak uyku kalitesindeki düzelmenin nedeni açıklanamamış ve noktürnal oksijenizasyondaki düzelmenin bunda etkisi olmadığı belirtilmiştir (81).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

### 2.1. Çalışma Grubu

Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında GOLD<sup>2011</sup> kriterlerine göre KOAH tanısı ile hastanemizde yatan 2485 hasta ve Uyku Bozuklukları Merkezimize başvuran 407 hastanın dosyaları Overlap sendromlu hastaları bulabilmek için retrospektif olarak araştırıldı. Çalışma popülasyonu (99 hasta) üç gruba bölündü; Grup 1: OUAS'lı hasta (n=40) (AHI $\geq$ 5 olay/saat).

Grup 2: KOAH ile birlikte OUAS'lı hastalar (Overlap Sendromu) (n=40).

Grup 3: AHI<5 olay/saat olan kontrol grubu (n=19).

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu, tarafından 29.06.2010 tarihli 05 sayılı karar ile onaylandı.

### 2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Polisomnografi yapılmış KOAH'lı hastalar ve AHI $\geq$ 5 olması.

Yattıkları dönemde ekokardiyografileri yapılan ve PAB >25 mmHg olanlar çalışmaya alındı.

### 2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

KOAH ve OUAS'a ilave hastalığı olanlar ile kadın cinsiyetinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 2.4. KOAH ve OUAS Tanısı

Olguların ayırıcı tanıları GOLD<sup>2009-2011</sup> kriterlerine göre yapıldı. Tüm olguların genel ve mesleki anamnezleri, fizik muayeneleri, biyokimyasal tetkikleri, akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri hasta dosyalarından değerlendirildi.

## 2.5. Polisomnografi Tetkiki

Çalışmaya alınan hastaların polisomnografik kayıtlarına ait raporlar incelendi. Toplam uyku süresi, uykuya dalma süresi, uyku mimarisi (Evre<sub>1</sub>, Evre<sub>2</sub>, Evre<sub>3</sub>, REM), Oksijen desatürasyon indeksi (ODI), en düşük oksijen satürasyon değeri, Apne-hipopne indeksi (AHI), aurosal indeksi, kalp hızları (REM, non-REM dönemlerinde) polisomnografi bulguları kaydedildi.

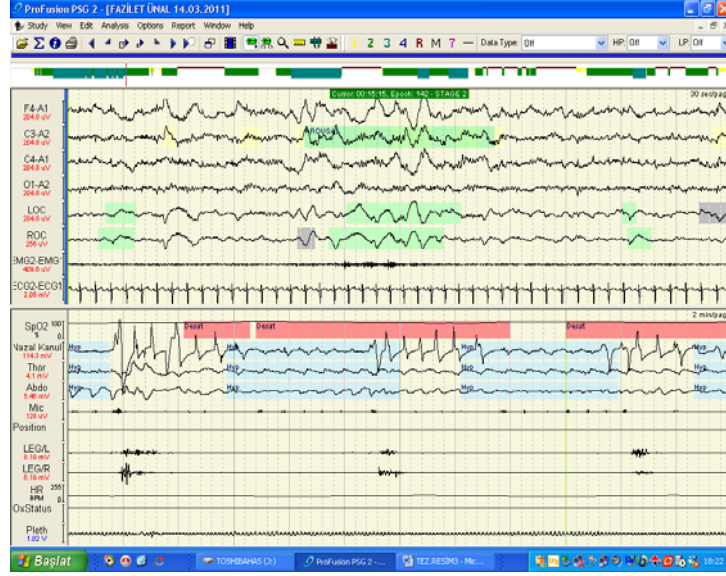
Ayrıca çalışmaya alınan hastalar PSG randevusuna gelirken hastaların banyo yapmış olması ve erkek hastaların sakal tıraşı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5-10 gün önceden bırakması, KOAH açısından stabil olmaları, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi.

Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak, Compumedics (44 kanallı E-serisi, Australia) PSG cihazı ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2 ve F4-A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtlaması (çene ve tibialis anterior kasından), oronazal hava akımı, toraks ve abdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı (Şekil 5).

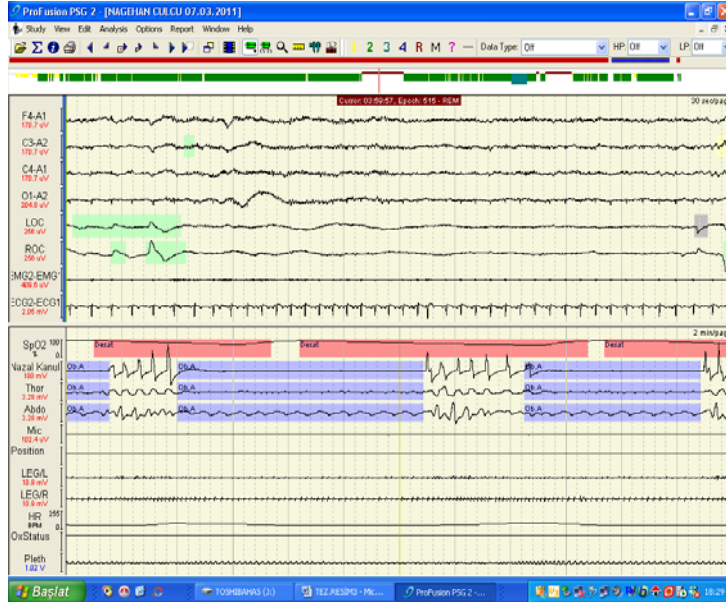


Şekil 1. Polisomnografi kaydı yapılacak olan bir OUAS hastası.

PSG verileri Retchschaffen ve Kales rehberi ve ASDA (American Sleep Disorders Association) kriterlerine göre birbiri ile uyumu %80 olan iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından skorlandı. Apne ve hipopnelere (Şekil 7 ve Şekil 8) göre AHİ değeri hesaplandı. AHİ  $\geq 30$  olan hastalar ağır OUAS olarak kabul edildi.



Şekil 2. PSG tetkikinde mavi ile işaretli alanlar hipopneyi, kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.



Şekil 3. PSG tetkikinde mor ile işaretli alanlar apneleri (obstrüktif), kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.

Hastaların Arter kan gazları, bel çevresi, boyun çevresi ve vücut kitle indeksi tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldı. BPAP tedavi öncesi alevlenme sıklığı. BPAP tedavi öncesi ve sonrası PAB değerleri çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından değerlendirildi.

## **2.6. Solunum Fonksiyon Testi**

Hastalar Medgraphics Marka Elite DX Model pletismografi aleti kullanılarak yapılan solunum fonksiyon değerleri incelendi.

## **2.7. Arterial Oksijen Satürasyonu**

Puls oksimetre ile saptanan satürasyon değerleri arter kan gazları (Rapidealab 348 Model) cihazı ile çalışılmış olup hasta dosyalarından tarandı.

## **2.8. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada (REM evre 1, evre 2, evre 3 toplam uyku zamanı (dak), arousal indeksi, uyanık iken ortalama oksijen satürasyonu SaO<sub>2</sub> (%), en düşük oksijen desatürasyonu SaO<sub>2</sub> (%), ortalama SaO<sub>2</sub> (%), PLM indeksi, brüksizm gibi özellikler için parametrik testlerin ön şartlarından biri olan varyansların hemojenliğini sağlayıp sağlamadığı life testi ile değerlendirilmiştir. Ön şartları sağlayan özelliklerde varyans analiz tekniği ile (Oneway ANOVA) analiz edilmiştir. Parametrik testlerin ön şartlarını sağlamayan parametrelerde Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Ayrıca grupların kontrol OUAS veya overlap sendromu (OVS) olup olmama durumları ile sigara içip içmeme durumu arasında, iki yönlü toplam oluşturularak Ki-Kare bağımsızlık testi uygulanmıştır. PAB özelliği ve alevlenme süresi bakımından elde edilen veriler faktöriyel düzende tekrarlanan ölçüm varyans analiz tekniği ile değerlendirilmiştir. Denemede BPAP faktörünün var ve yok olmak üzere iki seviyesi, zaman faktörünün de tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan ölçümler zaman faktörünün seviyelerinde gerçekleştirilmiştir. Ortalamaların özelliklerinin belirlenmesinde TOKE testi kullanılmıştır. Alınan arter kan gazı ve satürasyonda elde edilen gözlemler yeni faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümde varyans analiz tekniği ile değerlendirilmiştir. Denemede grup faktörünü kontrol grup, OUAS ve overlap sendromu (OVS) olmak

üzere üç seviyesi yöntem faktöründe arter kan gazı ve puls oksimetre olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan ölçümler yöntem faktörü seviyesinde gerçekleştirilmiştir. BPAP tedavisi alan ve almayan hastalarda yaşam süreleri hesaplanarak Kaplan Meier testi ile iki grubun tahmin edilen yaşam süreleri incelenerek karşılaştırılmıştır.

### 3. BULGULAR

Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezine uyku apne ile yatan toplam 407 hasta ve GOLD<sup>2009-2011</sup>(82). Kriterlerine göre KOAH tanısı alan 2485 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya OUAS tanısı konulan yaş ortalaması  $46.90 \pm 1.58$  yıl olan 40 kişi, KOAH ve OUAS'ın (Overlap Sendromu) birlikte olduğu yaş ortalaması  $61.73 \pm 1.80$  yıl olan 40 kişi ile KOAH tanısı olmayan ve  $AHI < 5$ /saat bulunan, yaş ortalaması  $49.62 \pm 3.42$  yıl olan 19 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan, Overlap Sendrom tanısı konulan olgular ortalama  $8.6 \pm 1.26$  yıldır (minimum:2-maksimum:50) KOAH tanısı ile tedavi görmekteydiler. Olguların %47.5'i Evre II KOAH ve %35'i Evre III KOAH idi. FEV<sub>1</sub>% değerleri ile obstrüktif uyku apne şiddeti ve uykudaki oksijen desatürasyon indeksi ve PaO<sub>2</sub> değerleri arasında ilişki tespit edilemezken, PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında ters yönde ilişki mevcuttu ( $r = -0.503, p < 0.001$ ).

Parametrik testlerin ön şartlarını sağlayan “yaş, VKİ, boyun çevresi, FVC%, FEV<sub>1</sub>%” özellikleri bakımından yapılan varyans analizi sonucunda ortalamalar arasındaki fark istatistik olarak anlamlıydı. (sırasıyla  $p < 0.01$ ). VKİ Overlap Sendromlu olgularda yüksek iken, KOAH şiddeti arttıkça VKİ azalmaktaydı. Fakat VKİ ile KOAH evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Parametrik ön şartları sağlamayan “bel çevresi ve FEV<sub>1</sub>/FVC%” özelliklerine yapılan Kruskal Wallis testi sonucu grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ).

OUAS ve Overlap Sendromlu olguların bel çevreleri ile AHI pozitif ( $r = 0.269, p < 0.05$ ), arter kan gazındaki oksijen saturasyonu ( $r = -0.324, p < 0.01$ ) ve FEV<sub>1</sub> % ( $r = -0.289, p < 0.01$ ) ile negatif yönde ilişki tespit edildi. Fakat Overlap sendromlu olgularda benzer bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla  $p > 0.05$ ). (Tablo 15)de hastaların demografik özellikleri, PSG sonuçları, solunum fonksiyon testleri ile kan değerleri görülmektedir.

**Tablo 15.** de hastaların demografik özellikleri, PSG sonuçları, solunum fonksiyon testleri ile kan değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (yıl Ort.± SE)	46.90±1.58	61.73±1.80	49.62 ±3.42	0.000 <sup>a</sup>
Boyun çevresi (cm Ort.± SE)	40.13±0.57	44.73±1.86	39.16±0.97	0.000 <sup>a</sup>
Bel çevresi (cm Ort.± SE)	103.37±2.93	115.98±03.58	98.26±2.46	0.000 <sup>b</sup>
VKI (kg/m <sup>2</sup> Ort.± SE)	30.78±0.69ab	33.09±0.89a	28.72±1.06b	0.006 <sup>a</sup>
Sigara kullanımı paket-yıl	2.57±0.65	56.78±4.08	3.53±1.09	0.000 <sup>b</sup>
FVC%	72.48±1.80	57.58±2.26	73.80±2.38	0.000 <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> %	87.37±2.18	54.97±2.75	89.37±3.77	0.000 <sup>a</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC %	85.96±1.41	62.02±1.75	90.13±2.91	0.000 <sup>b</sup>
AHI (olay/saat Ort.± SE)	32.57±3.53	41.08±3.99	2.70±0.37	0.000 <sup>b</sup>
Toplam uyku süresi (dakika Ort. ± SE)	366.15±17.59	334.43±17.29	388.35±12.88	ÖD <sup>c</sup>
Uyku latensi (dakika Ort. ± SE)	7.86±1.15	9.08±1.11	9.95±1.93	ÖD <sup>d</sup>
Uyku etkinliği (%Ort.± SE)	94.15±0.65	88.09±1.99	91.24±1.39	0.011 <sup>e</sup>
Arter kan gazındaki O <sub>2</sub> saturasyonu (%Ort.± SE)	91.86±0.97	82.69±1.74	92.56±1.81	0.000 <sup>b</sup>
Uyanık iken parmak ucu O <sub>2</sub> saturasyonu (%Ort.± SE)	91.49±1.86	86.83±1.04	94.89±0.40	0.000 <sup>b</sup>
DI (olay/saat Ort.± SE)	22.62±2.61	21.46±3.07	2.13±0.44	0.000 <sup>b</sup>
Arousal indeksi (olay/saat Ort. ± SE)	23.56±2.55	21.26±3.38	15.89±3.47	ÖD <sup>d</sup>
Bruksizm indeksi (olay/saat Ort. ± SE)	23.83±23.28	5.20±1.37	3.98±1.60	ÖD <sup>d</sup>
PLM (olay/saat Ort. ± SE)	2.38±1.00	4.76±1.92	0.27±0.19	ÖD <sup>d</sup>
REM (% Ort.±SE)	13.63±1.49ab	10.25±1.25b	16.03±1.26a	0.031 <sup>f</sup>
Evre 1 (% Ort. ± SE)	17.43±6.57	14.19±1.58	12.69±2.94	ÖD <sup>d</sup>
Evre 2 (% Ort. ± SE)	62.42±2.12	64.26±3.61	54.40±2.67	ÖD <sup>d</sup>
Evre 3 (% Ort. ± SE)	15.51±1.57	14.29±2.42	14.70±1.84	ÖD <sup>d</sup>
Uyanık iken kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	65.83±1.08	75.38±2.95	67.47±1.96	0.000 <sup>b</sup>
REM kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	64.63±1.77	70.20±3.96	69.00±2.17	0.004 <sup>b</sup>
NREM kalp hızı (vuru/ dakika Ort.± SE)	66.00±1.10	84.88±5.47	67.53±1.94	0.000 <sup>b</sup>
Epworth uyku luluk skalası	11.38±0.54a	10.40±0.64ab	8.89±0.64b	0.049 <sup>f</sup>

Grup 1: OUAS tanısı alan olgular. Grup 2: KOAH ve OUAS tanısı birlikte olan olgular (Overlap sendromu). Grup 3: Kontrol grubu. p<sup>a</sup>: Anova test sonucu p<0.01 p<sup>b</sup>: Kruskal Wallis testi "Rank Ortalamaları" arasında p<0.01. ÖD<sup>c</sup>: önemli değil.. ÖD<sup>d</sup>: Kruskal Wallis testi sonucu "Rank Ortalamaları" arasında p>0.05. ÖD<sup>e</sup>: Anova test sonucu p>0.05. p<sup>e</sup>: Kruskal Wallis testi "Rank Ortalamaları" arasında p<0.05. p<sup>f</sup>: Anova test sonucu p<0.05. Latin harfler a,b: Tukey test sonucuna göre ortalamalar arasındaki farklılıkları göstermektedir.



Gruplar (OUAS, Overlap sendromu ve kontrol grubu) ile sigara kullanma durumu arasındaki ilişkiyi gösteren Ki-kare testi sonucuna göre gruplar sigara kullanma durumundan bağımsız değillerdi ( $X^2$ : 33.697,  $p < 0.000$ ), (Tablo 16). Overlap sendromlu olgularda sigara paket-yıl ile FEV<sub>1</sub>%, AHİ, Dİ ve kan gazındaki oksijen saturasyonu arasında korelasyon anlamlı bulunmadı.

**Tablo 16.** Gruplar ile sigara kullanma durumu arasındaki ilişki.

Gruplar	Sigara kullanma durumu n (%)		Toplam
	Sigara kullanmamakta	Sigara kullanmakta	
Grup 1	10 (52.6)	9 (47.4)	19 (100)
Grup 2	23 (57.5)	17 (42.5)	40 (100)
Grup 3	0	40 (100)	40 (100)
<b>Toplam</b>	33 (33.3)	66 (66.7)	99 (100)

Grup 1: OUAS tanısı alan olgular. Grup 2: KOAH ve OUAS tanısı birlikte olan olgular (Overlap sendromu). Grup 3: Kontrol grubu.

### 3.1. Polisomnografi Sonuçları

Parametrik testlerin ön şartlarını sağlamayan “toplam uyku süresi ve uyku etkinliği” özelliğine yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda; toplam uyku süresi özelliği bakımından grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farklar istatistik olarak önlemlili değilken, uyku etkinliği özelliği bakımından grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). KOAH ve OUAS’un birlikte görüldüğü olgularda uyku etkinliği azalmıştı (Tablo15).

Parametrik testlerin ön şartlarını sağlayan Evre 1, 2, 3 ve uyku latensi özellikleri bakımından yapılan varyans analiz sonucunda grupların ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı değildir (Tablo15).

REM özelliği bakımından yapılan varyans analiz sonuçlarında grupların ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). KOAH ve OUAS’un birlikte görüldüğü olgularda REM süresi kısalmıştı ve kontrol grubu ile farklılık göstermesine karşın OUAS’lu olguların REM süresi ile farklılık göstermemekteydi. Tukey testi sonuçları Tablo17’de ortalamalar üzerinde Latin harfleri ile gösterilmiştir.

Parametrik testlerin ön şartlarını sağlamayan “AHİ, DI, REM kalp hızı ve NREM kalp hızı ve uyanık iken kalp hızları” özellikleri için yapılan Kruskal Wallis

testi sonucunda grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulundu. ( $p<0.01$ ) (Tablo 17). Bu değerlendirmeye göre; AHİ; OUAS ve KOAH ile OUAS’nun birlikte görüldüğü olgularda kontrol grubuna göre yüksekti. OUAS ve Overlap sendromlu olgularda, AHİ özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde VKİ ve Dİ modele dahil olurken, yaş, boyun çevresi ve bel çevresi ve sigara kullanımı modele dahil olmadı (R square %57,  $p<0.01$ ). KOAH ve OUAS’un birlikte görüldüğü olguların uyanık iken kalp hızları ve NREM kalp hızları, OUAS olgularından ve kontrol grubundaki olgulardan yüksek olarak saptandı. .

Fakat OUAS olguları ile kontrol grubundaki olgular arasında fark yoktu. REM dönemdeki kalp hızları OUAS olguları ve kontrol grubundan düşük olmasına karşın kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farkların belirlenmesinde kullanılan “Bonferroni Dunn” testi sonuçları Tablo 17’de ortalamalar üzerinde Latin harfleri ile gösterilmiştir.

**Tablo 17.** “Bonferroni Dunn” testi sonuçları

	<b>Grup 1 (n=40)</b>	<b>Grup 2(n=40)</b>	<b>Grup 3(n=19)</b>	<b>p</b>
	<b>Rank ortalamaları</b>			
AHİ (olay/saat)	55.19a	63.81a	10.00b	0.000
DI (olay/saat)	60.83a	54.64a	17.45b	0.000
Uyanık iken kalp hızı (vuru/dakika)	38.01b	65.97a	41.61b	0.000
REM kalp hızı ( vuru/dakika)	39.45b	60.66a	49.76ab	0.004
NREM kalp hızı ( vuru/ dakika)	36.80b	68.28a	39.32b	0.000

Grup 1: OUAS tanısı alan olgular. Grup 2: KOAH ve OUAS tanısı birlikte olan olgular (Overlap sendromu). Grup 3: Kontrol grubu. p: Kruskal Wallis testi  $p<0.01$ .

Parametrik testlerin ön şartlarını sağlayan “Epworth Uykululuk Skalası, arousal indeksi, bruksizm indeksi, PLM indeksi” özellikleri bakımından yapılan varyans analizi sonucunda; “Epworth Uykululuk skalası” özelliği bakımından grupların ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli iken ( $p<0.05$ ), “arousal indeksi, bruksizm indeksi PLM indeksi özellikleri bakımından grupların ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo 15). Arousal indeksi ile AHİ arasında pozitif yönde ilişki ( $r=0.449$ ,  $p<0.01$ ) saptanırken, PLM indeksi ile REM dönemindeki kalp hızı arasında ters yönde ilişki bulunmaktadır ( $r=-0.444$ ,  $p<0.01$ ).

Oksijen saturasyon özelliği bakımından uygulanan varyans analizi tetkikinde, oksijen saturasyonunu ölçme yöntemi X grup interaksyonu istatistiksel olarak önemli değilken, yeni yöntemlerin (AKG ve pulse oksimetre) ortalamaları arasındaki farkta istatistik olarak önemli değildi. Fakat grupların ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir ( $p<0.01$ ) (Tablo 15).

### 3.2. Sağ Kalım Analizleri ve Prognoz

Çalışmamızda OUAS'lu olguların 26'sında tedavi öncesi PAB ölçülmüştü. Bu olguların 6'sında tedavi öncesi PAB ( $32.50\pm 1.71$  mmHg) yüksek bulundu. Overlap sendromlu olguların 29'unda tedavi öncesi PAB ( $38.79\pm 1.39$  mmHg) yüksek bulundu ve "Rank Ortalamaları" arasındaki fark istatistiksel olarak önemli idi (Mann-Whitney U testi,  $p<0.01$ ). Tedavi sonundaki PAB'nın "Rank Ortalamaları" arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (Mann-Whitney U testi,  $p<0.01$ ), (Tablo 18). Tedavi öncesindeki PAB değerleri ile FEV<sub>1</sub> (%), FVC (%), FEV<sub>1</sub>/FVC (%), PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> (%) ile ters yönde ilişki tespit edildi (sırasıyla  $r=-0.569$ ,  $p<0.01$ ,  $r=-0.447$ ,  $p<0.01$ ,  $r=-0.650$ ,  $p<0.01$ ,  $r=-0.535$ ,  $p<0.01$ ,  $r=-0.348$ ,  $p<0.01$ ).

**Tablo 18.** Tedavi öncesi ve sonrası PAB2ındaki değişimler.

PAB (mmHg)	Grup 1		Grup 2		p
	Normal	PH	Normal	PH	
Tedavi öncesi	18.75±0.89 (n=20)	32.50±1.71 (n=6)	24.09±0.61 (n=11)	38.79±1.39 (n=29)	0.000 <sup>a</sup>
Tedavi sonrası	-	-	21.82±1.25 (n=14)	33.24±1.13 (n=17)	0.000 <sup>b</sup>

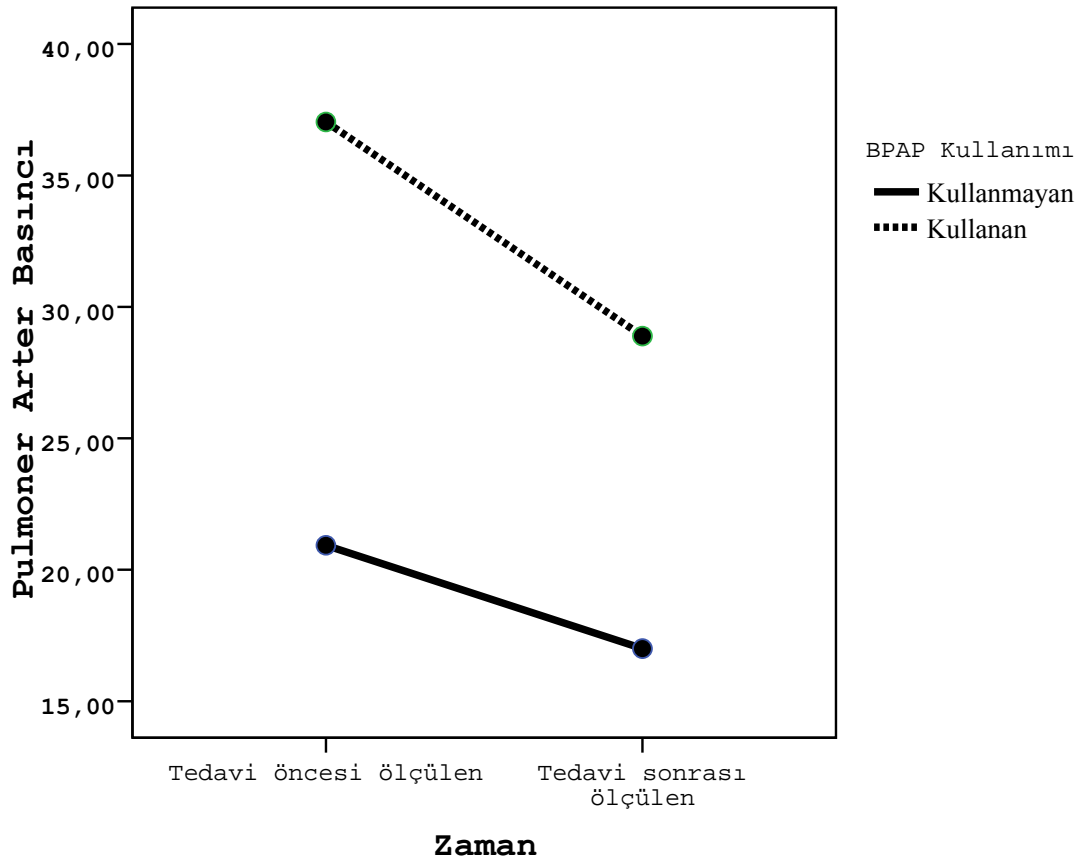
Grup 1: OUAS tanısı alan olgular. Grup 2: KOAH ve OUAS tanısı birlikte olan olgular (Overlap sendromu). PAB: Pulmoner arter basıncı. Normal: PAB≤25 mmHg ve Pulmoner Hipertansiyon (PH): PAB>25 mmHg.  $p<0.01^a$ : iki grup arasında tedavi öncesi PAB'ları arasındaki fark, Mann-Whitney U testi.  $p<0.01^b$ : Overlap sendromu olgularında tedavi sonrasında PAB'ları arasındaki fark, Mann-Whitney U testi.

Çalışmamızda BPAP cihazı kullanan 33 kişi bulunmaktaydı. Fakat tedavi öncesi ve sonrası 27 olgunun PAB'ları değerlendirilmişti. BPAP cihazı kullanmayan 7 olgudan 2'si Evre 2 KOAH, 4'ü Evre 3 KOAH'dır. PAB özelliği bakımından yapılan varyans analiz sonucunda zaman x BPAP interaksyonu istatistiksel olarak önemlidir ( $p=0.047$ ). Bunun anlamı BPAP tedavisi kullananların PAB ortalamaları tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azalmıştı (Tablo 18 ve Şekil 4).

**Tablo 19.** BPAP tedavisi alan olguların tedavi öncesi ve sonrasındaki PAB değişimleri.

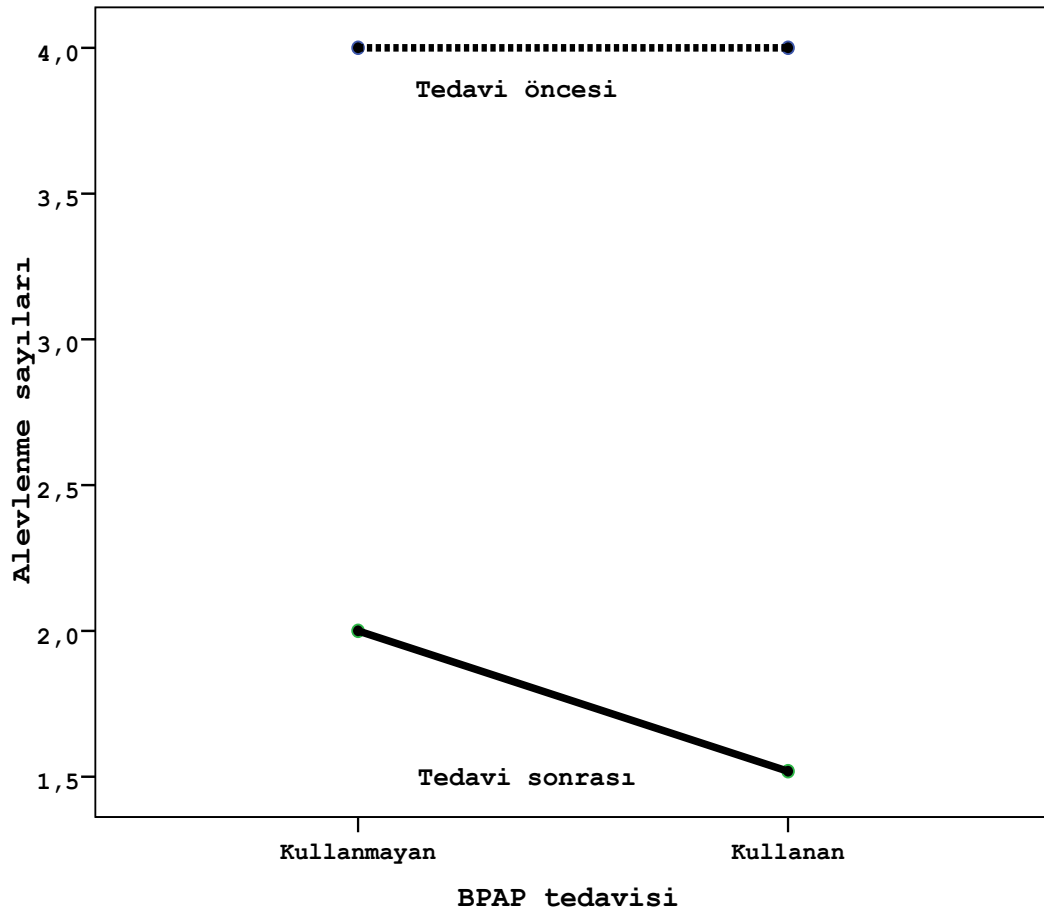
BPAP kullanımı	Pulmoner Arter Basıncı	Ortalama±S.E. (mmHg)	%95 Güvenlik Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Kullanmayanlar</b> n=4	Tedavi öncesi	35.00±4.08 Aa	22.01	47.99
	Tedavi sonrası	21.25±2.39 Ba	13.63	28.87
<b>Kullananlar</b> n=27	Tedavi öncesi	37.04±1.73 Aa	33.47	40.60
	Tedavi sonrası	28.89±1.34 Bb	26.13	31.65

Büyük ve küçük Latin harfleri; BPAP cihazı kullananlarla kullanmayanları ve tedavi öncesi ve sonrası farklılıkları ifade etmektedir.



**Şekil 4.** BPAP tedavisi kullanan olgularda PAB'nın BPAP cihazı kullanmayanlara göre daha fazla azaldığı görülmektedir.

KOAH olgularında alevlenme sayısı BPAP tedavisi öncesi  $4.00 \pm 0.19$  kez/yıl iken tedavi sonrasında  $1.58 \pm 0.12$  kez/yıl olduğu saptandı ( $p > 0.05$ ), (Şekil 5).



Şekil 5. BPAP tedavisi öncesi ve sonrası alevlenme sayılarındaki değişimler

EKG’inde P pulmonale olan olgu sayısı 11 (%27.5) olup, 7’ Evre 4 KOAH hastasıydı. Bu olguların 5’i ağır OUAS olan hastalardı. P pulmonalesi olan 10 hasta BPAP tedavisi almaktaydı.

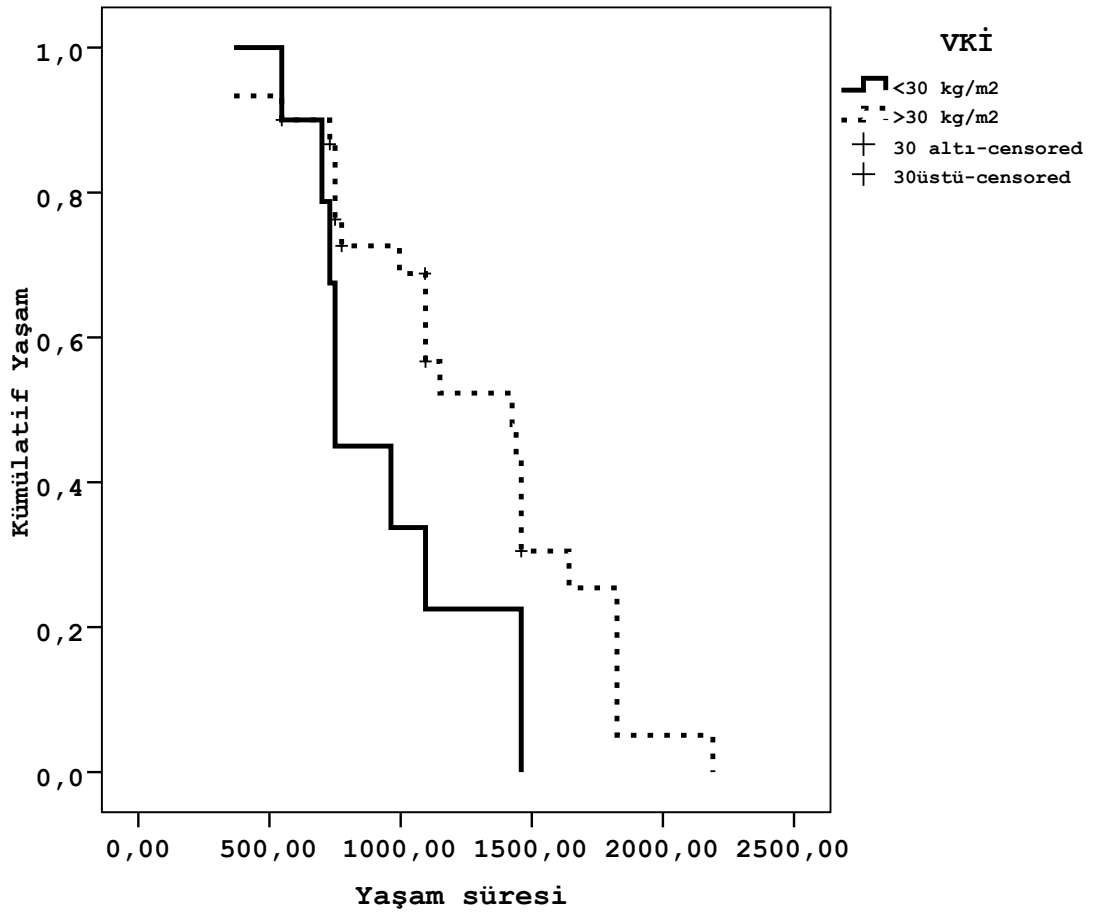
KOAH hastaların tanı konulduğu andan itibaren çalışmanın sonuna kadar ortalama yaşam süreleri  $1093.60 \pm 72.19$  gün olup 7 hasta (%17.5) takip sırasında hayatını kaybetti. Bu hastaların 5’i Evre 2 KOAH ve ağır OUAS mevcuttu. Hastaların 4’ü BPAP tedavisi almaktaydı.

Sağkalma (yaşam) özelliğini tahmin etmek için yapılan Backward regresyon analizinde Dİ, boyun çevresi, VKİ ve tedavi öncesindeki modele dahil oldu. (R square %51,  $p < 0.01$ ), (Tablo 19).

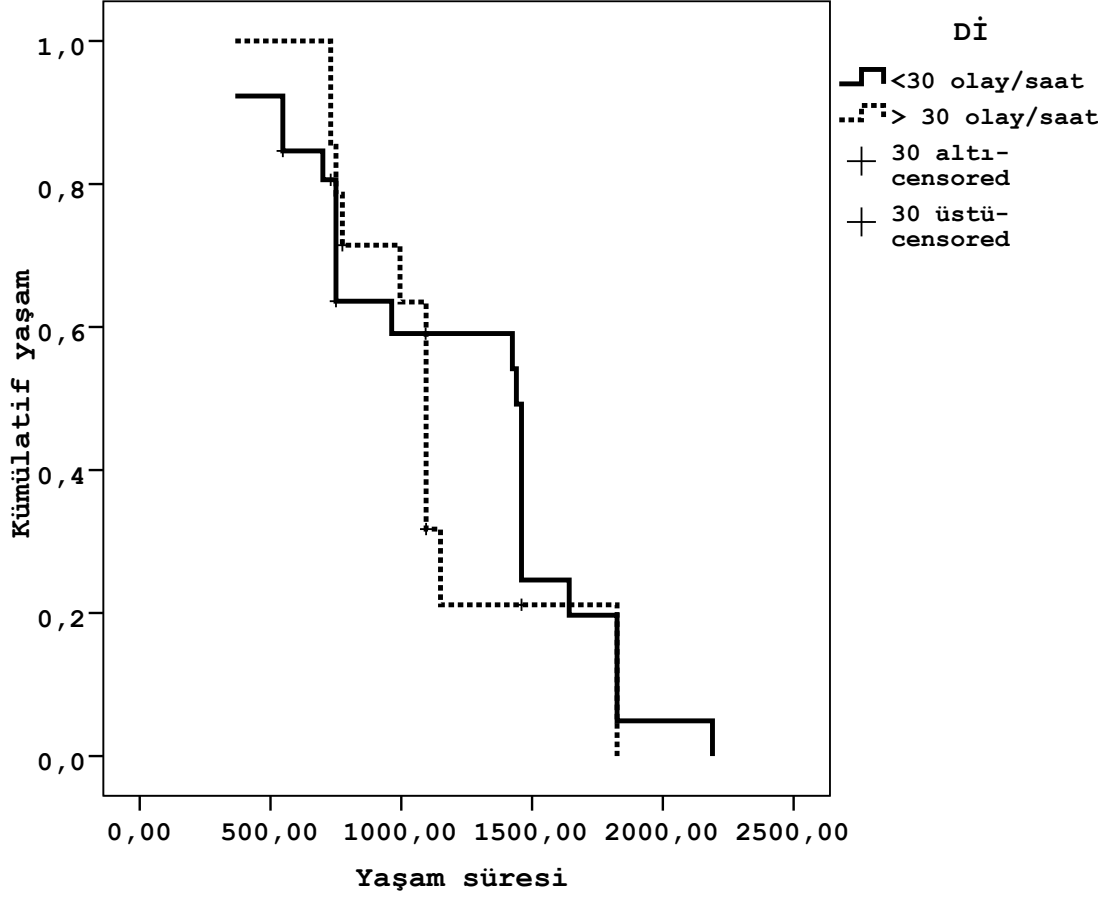
Tablo 20. Backward regresyon analizi sonucu.

Model	Standardize edilmemiş oran		Standardize edilmiş oran	t	p
	B	S.E.	Beta		
Sabit	1.53	0.46		3.29	0.02
VKİ	0.020	0.011	0.300	1.92	0.063
Boyun çevresi	-0.015	0.006	-0.378	-2.49	0.018
Tedavi öncesi PAB	0.013	0.006	0.305	2.06	0.47
Dİ	-0.006	0.003	-0.312	-2.01	0.052

Yaşam süresi analizlerinde (Kaplan-Meier Testi) VKİ'nin 30'un altında olması yaşam süresini kısaltmaktaydı ( $p=0.032$ ) (Şekil 6).

Şekil 6. VKİ'nin  $30 \text{ kg/m}^2$  altında olması yaşam süresini kısaltmaktadır.

Yaşam süresi analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın Dİ'nin 30'un üstünde olması yaşam süresini kısaltmaktaydı (Şekil 7).



Şekil 7. Dİ'nin 30 olay/saat üzerinde olması yaşam süresini kısaltmaktadır.

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamız, “Overlap sendrom”lu olgulardaki polisomnografik değişikliklerin gösterilmesi ve KOAH prognozunu etkileyen “pulmoner arter basıncı ve alevlenme sayısı” gibi faktörler üzerinde BPAP tedavisinin objektif etkilerini gösteren nadir çalışmalardan biridir Ayrıca artmış desaturasyon indeksinin KOAH olgularında sağkalım üzerinde etkili olduğunun gösterilmesi çalışmanın önemli sonuçlarından birisidir.

KOAH tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde sigara kullanımı, mesleki maruziyet,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği önemli risk faktörleri iken yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar uyku apnesi sendromu için ileri sürülen çeşitli risk faktörleridir (82).KOAH, özellikle 50 yaşından sonra ortaya çıkarken, (83).OUAS çocukluk dönmi de dahil olmak üzere her yaş döneminde görülmesine karşın, özellikle 40-65 yaş grubunda artma eğilimi gösterdiği ve 65 yaşından sonra prevalansının azaldığı bildirilmiştir(84, 85). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 18 ile 89 arasında değişirken, olguların %23.33’ü 65 yaşın üzerindeki kişilerden oluşmaktaydı. OUAS tanısı konulan olguların yaş ortalaması yukarıdaki çalışmalarla uyumlu bulundu. Fakat “Overlap sendromu” tanısı alan olguların OUAS’lu olgulardan ve kontrol grubundan daha yaşlı olduğu saptandı.

Her iki hastalığın etyopatogenezinde sigara kullanımı büyük rol oynamaktadır (86, 87). Sigara yalnızca KOAH oluşumunu kolaylaştırmamaktadır. Aynı zamanda üst solunum yolunda yapmış olduğu etkiler sonucu horlama ve apne epizodlarının oluşumuna da katkı sağlamaktadır (88). Sürekli sigara içen kişilerin ilerleyen yaşlarda %10-15’inin KOAH’lı olacağı bildirilmesine karşın (89, 90). OUAS ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada;  $AHI \geq 5$ /saat olan olguların %48.9’nun sigara kullandığı ve AHI değeri 30 olay/saat’in üzerinde olan hastaların nikotin bağımlılıkları, apneik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. AHI değerinin 50 olay/saat’in üzerinde olmasında ise sigara kullanımı ve VKI’nin birlikte etkili olduğu belirtilmektedir (91). Bizim çalışmamızda OUAS tanısı alan olgularda sigara kullanma oranı %42.5 iken,



Overlap sendromlu olguların hepsi sigara kullanmaktaydı. Fakat Overlap sendromlu olgularda sigara paket-yıl ile FEV<sub>1</sub>%, AHİ, Dİ ve kan gazındaki oksijen saturasyonu arasında korelasyon saptanmadı.

Erkek cinsiyeti OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerdeki androjenik yağ dağılımının merkezi nitelikte olup, boyun bölgesinde toplanması OUAS riskini artırmaktadır. OUAS, çeşitli toplumlarda %1-5 oranında görülürken, 40-60 yaş erkek popülasyonda prevalansı %4-8'lere erişmektedir. Buna karşılık kadın popülasyonda bu sıklık tüm yaş gruplarında erkeklere göre daha düşüktür. Ülkemizde prevalansın % 1-2 civarlarında olduğu tahmin edilmektedir (92). Erkeklerin büyük bir çoğunluğunun sigara kullanması, erkek cinsiyeti KOAH için önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir (93). Çalışmamız yalnızca erkek olgulardan oluşmuştur. Bununla birlikte KOAH ve OUAS tanısı almış kadın hastaları içeren bir çalışmanın planlanmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda boyun çevresinin erkeklerde 43 cm'in, kadınlarda 38 cm'in OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Overlap sendromlu olgularda boyun çevresi ölçümleri diğerlerine göre yüksek bulundu. İstatistik olarak anlamlıydı (p<0,001). Fakat AHİ özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde boyun çevresi modele dahil olmadı. Bu sonuç, KOAH olgularında OUAS riskini belirlemede boyun çevresinin duyarlı olduğunu gösteren çalışma ile uyumlu idi (94). Çalışmamızda OUAS ve Overlap sendromlu olgularda bel çevresinin AHİ ile pozitif yönde, arter kan gazındaki oksijen saturasyonu ve FEV<sub>1</sub>% ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. Sonuçlar istatistik olarak anlamlıydı. Overlap sendromlu olgularda bel çevresi ölçümleri yüksek bulunmasına karşın, benzer bir ilişki gösterilemedi. AHİ özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde de modele dahil olmadı. Bu sonuç, Hindistanda yapılan ve bel çevresinin OUAS için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirten çalışma ile farklılık göstermekteydi (95).

Sigara, yaş, hiperlipidemi, obezite ve hipertansiyon gibi temel risk faktörlerinin kronik hastalıklara yol açmasındaki ortak mekanizmanın sistemik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (96). Obezite tek başına akciğer

fonksiyonlarını ciddi olarak etkileyebilmesine rağmen KOAH ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır ve hala belirsizdir (97). Buna karşın, KOAH olgularında artmış VKİ'nin ve bel çevresi ölçümlerinin artmış pro-inflamatuar sistemik markırlar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (98). Fakat KOAH hastalarında sıklıkla malnutrisyon görülmektedir. Bu durumun başlıca nedeni, KOAH'ta hipermetabolizma ve artan solunum işine bağlı artan enerji gereksiniminin solunum güçlüğü nedeniyle bozulan beslenme ile karşılanamamasıdır (99). Bununla birlikte OUAS'lıların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır.

Obezite sadece OUAS riskini artırmamakta, aynı zamanda uyku apnesi de kilo alımı ve obeziteyi artırmaktadır (100). VKİ'inde her  $6 \text{ kg/m}^2$  artış OUAS riskini 4 kat artırmaktadır (101, 102). Ancak OUAS'lıların en az %40'nın obez olmadığı da unutulmamalıdır. Çalışmamızda Overlap sendromlu olgularda VKİ anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,006$ ). KOAH'ın şiddeti arttıkça VKİ'nin azaldığı görüldü. VKİ 30'un altında olan Overlap sendromlu olgularda FEV<sub>1</sub>% değeri VKİ 30'un üstünde olan olgulardan daha düşüktü. Cekerevac ve arkadaşları (103) hafif KOAH olgularında obeziteyi daha sık görmelerine karşın, Balıoğlu ve arkadaşları VKİ ile KOAH evreleri arasında istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığını çalışmalarında göstermişlerdir (98). Bizim çalışmamızda da OUAS ve Overlap sendromlu olgularda AHİ tahmin etmede ve yaşam süresini tahmin etmede VKİ'nin rol oynadığı ve VKİ'nin 30'un altında olan olgularda sağkalım süresinin kısaldığı Kaplan Meier testi ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda 407 OUAS'lı olgu içinde KOAH tanısıyla PSG uygulanan hastalar OUAS'lı hastaların %9.8'ini oluşturmaktaydı. Chaouat ve arkadaşları da benzer bir sonuç bulmuşlardı (104). Bu birlikteliğin yüksek olmasının nedeni, OUAS'lı hasta hasta grubunda erkek cinsiyet, yaş, sigara alışkanlığı ve fazla kilo gibi KOAH'ın genel risk faktörlerinin fazlasıyla mevcut olmasıyla açıklamışlardır. Çalışmaya dahil olan KOAH olgularının %47.5'i Evre 2 KOAH, %35'i Evre 3 KOAH idi. Bu sonuçlar literatürde ki bilgilere uyumlu fakat yüksekti. Literatürdeki yayınlarda da özellikle Evre 2 ve Evre 3 KOAH olgular daha sık görülmekteydi (105, 106). Çalışmamızda Overlap sendromlu olgularda FVC%, FEV<sub>1</sub>% ve FEV<sub>1</sub>/FVC% değerleri anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0,001$ ). Köktürk ve arkadaşları OVS'si olan ve olmayan gruplar arasında FEV<sub>1</sub>(L), FEV<sub>1</sub>/FVC (%), PaO<sub>2</sub>

ve PaCO<sub>2</sub> değerleri bakımından farklılık bulmamışlardı. Çalışmamızda FEV<sub>1</sub>% değerleri ile obstrüktif uyku apne şiddeti ve uykudaki oksijen desatürasyon indeksi ve PaO<sub>2</sub> değerleri arasında ilişki tespit edilemezken, PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında ters yönde ilişki mevcuttu (r=-0.503,p<0.001).

KOAH hastalarında uyku bölünmesinin, nefes darlığı ve halsizlikten sonra en sık üçüncü semptom olduğu ve KOAH'lı olguların yarısına yakın bir kısmının uyumakta güçlük çektiği saptanmıştır. Polisomnografi ile saptanan bulgular, uyku latansında uzama, toplam uyku süresinde, NREM Evre 3 ve REM uykusunda azalma, yüzeysel uyku evrelerinde (NREM Evre 1-2) artma ve sık tekrarlayan arousallara bağlı olarak belirgin uyku bölünmeleridir (107, 108). Çalışmamızda “toplam uyku süresi ve uyku etkinliği” açısından baktığımızda toplam uyku süresi özelliği bakımından fark bulunmazken, uyku etkinliği özelliği bakımından gruplar arasında fark vardı ve Overlap sendromlu olgularda uyku etkinliği azalmıştı (p<0,001). Evre 1, 2, 3 ve uyku latansı özellikleri bakımından ise gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Overlap sendromlu olgularda uyku latansi OUAS'lu olgulara göre uzamıştı fakat kontrol grubuna göre kısa idi. Evre 2'de uzama ve Evre 3'de kısalma literatürle benzerlik göstermekte iken, Evre 1 oranında ise azalma söz konusuydu. Overlap sendromlu olgularda REM süresi kısalmıştı (p<0,001) ve kontrol grubu ile farklılık göstermesine karşın OUAS'lu olguların REM süresi ile farklılık göstermemekteydi. REM süresindeki azalma literatürle uyumlu idi (105).

Epworth Uykululuk Skalası (EUS) skoru çeşitli çalışmalarda normal kişilerde ortalama olarak 4.4-7 arasında, basit horlamalı hastalarda 5.8-10.3 arasında bildirilmektedir (109). OUAS olan hastalarda ise ortalama EUS skoru 11.7-15.1 arasındadır (101, 102). Bloch ve arkadaşları da OUAS olan hastalarda ortalama EUS skorunu AHI 5-25 arasında olan hastalarda 12.7, AHI 26-50 arasında olanlarda 13.5, AHI 50'nin üzerinde olan hastalarda ise 15.9 olduğunu saptamışlardır (109). Bizim çalışmamızda Epworth Uykululuk Skalası, özelliği bakımından grupların ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmaktaydı (p<0,001) Overlap sendromlu olgularda Epworth Uykululuk Skalası en düşük düzeyde bulundu (p<0,001). Bednarek ve arkadaşları FEV<sub>1</sub>/FVC'si %70'in altında olanların %16.7'sinde Epworth puanını ≥10 bulundu. Bizim çalışmamızda ise Overlap sendromlu olguların %60'ında Epworth puanını ≥10 bulundu. Uyanıklık ve hafızanın gün içi aşırı

uykululuk ile daha korele olduğu, hatta hem Epworth puanlarının hem de hipokseminin tüm bu alanlarda belli bir dereceye kadar etkili oldu söylenmektedir (104, 110, 111).

KOAH olgularında uyku kalitesinin bozulması ile ilişkili olarak sık arousallar ve uyanmalar görülmektedir. Çalışmamızda arousal indeksi, bruksizm indeksi ve PLM indeksi özellikleri bakımından gruplar arasında farklılık yoktu. Arousal indeksi OUAS ve Overlap sendromlu olgularda kontrol grubuna göre yüksekti. Arousal indeksi ile AHİ arasında pozitif yönde ilişki varken PLM indeksi ile REM dönemindeki kalp hızı arasında ters yönde ilişki bulunmaktadır. Sempatik deşarjın ortaya çıkışında üst solunum yolu oklüzyonundan çok uyanayazma (arousal) tetikleyicidir (112). Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu olarak da sempatik deşarjın göstergesi olan kalp hızları Overlap sendromlu olgularda REM ve NREM dönemlerinde diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıydı (sırasıyla,  $p<0,004$  ve  $p<0,001$ ).

KOAH'lı hastalarda görülen NOD'nin tipik paterni; önce NREM doneminde oksijen saturasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp yarım saat veya daha fazla sürebilir. Uyku sırasında oksijen saturasyonundaki düşme maksimal egzersiz sırasında saptananın yaklaşık iki katı kadardır. Oksijen saturasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05.00-07.00 arasındaki en uzun REM döneminde görülür. Aslında nokturnal desaturasyon REM uykusuna spesifik değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku doneminde de (NREM 1 ve 2) görülebilir. Ancak bu desaturasyonların REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır (96). Çalışmamızda Overlap sendromlu olgularda hem gündüz PaO<sub>2</sub> hem de DI değerleri OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Bednarek ve arkadaşları da PaO<sub>2</sub> değerlerini düşük bulunurken OUAS grubuna göre desatüre olarak daha uzun süre geçirdiklerini bildirmektedirler (113). Güllü ve arkadaşları ise çalışmalarında gündüz PaO<sub>2</sub> ve gündüz SaO<sub>2</sub> değerlerini Overlap sendromlu olgularda bir miktar düşük bulmalarına karşın aradaki farkın önemli olmadığını belirtmektedirler (105). Bu çalışmada gündüz PaO<sub>2</sub> ile paket-yıl olarak içilen sigara miktarı ve KOAH süresi ile negatif yönde ilişki

saptanırken, bizim çalışmamızda benzer bir bulgu elde edilemedi. İstatistiksel olarak anlamlılık gösterilememesine karşın gece uykuda oluşan desaturasyonların KOAH'lı olgularda sağkalımı etkilediği görüldü. Bu önemli çünkü gece uykuda oluşan bu desaturasyonlar gündüz hipoksemisini ve hiperkapnisinin etkileyecektir. Aynı zamanda bu durum hastalarda gelişen ventilasyon bozukluğunun veya ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin de bir göstergesidir (114).

KOAH'lı hastalarda OUAS beraberliğinin, kronik hipoksinin sonucu olan ve KOAH'ın doğal seyri sonucunda oluşan pulmoner hipertansiyon oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Weitzenblum ve arkadaşları OUAS'lı 46 hastanın 9'unda (%20) pulmoner hipertansiyon saptamışlardır (115). Güllü ve arkadaşları ise 23 Overlap sendromlu olgunun 9'unda, KOAH'lı 10 hastanın 3'ünde pulmoner hipertansiyon saptamışlardı (105). Bizim çalışmamızda da OUAS'lı 5 hastada (%12.5), Overlap sendromlu 29 (%72.5) hastada pulmoner hipertansiyon saptandı. Güllü ve arkadaşları KOAH'lı olgularda pulmoner hipertansiyon oluşumunda OUAS beraberliğinin sanıldığı kadar etkisinin olmadığını düşünmektedirler. Hawrylkiewicz ve arkadaşları da solunum ve gaz değişimindeki bozulmanın benzer olduğu KOAH ve OUAS'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon riskinin aynı olduğu sonucuna varmışlardır (116). Çalışmamızda tedavi öncesindeki PAB'larının SaO<sub>2</sub> ve FEV<sub>1</sub>% ile ters yönde ilişkisi saptandı. Çalışmamızda PAB değeri Overlap sendromlu olgularda yalnızca OUAS'lı olgulardan anlamlı olarak yüksek bulundu (38.79±1.39 ile 32.50±1.71).

CPAP kullanımı OUAS tedavisinde altın standarttır. CPAP kullanımı uzun vadede uyku apne sendromunda gündüz de gözlenen sempatik aktivite artışını, oksidatif stresi ve metabolik değişiklikleri düzeltir (117, 118). CPAP, OUAS'nun gece ve gündüz ortaya çıkan sonuçlarını tedavi ederken kardiovasküler sistemdeki olumsuz sonuçları önlemektir (117, 119, 120). Weitzenblum ve arkadaşlarının CPAP tedavisinin Overlap sendromlu olgulardaki etkisinin KOAH'lı olgulardaki etkisinden farklı olmadığını düşünmektedirler (121). CPAP tedavisi gece hipoksimesini düzeltmede yetersiz olabilir (122, 123). Bu hastalarda özellikle REM ilişkili hipokseminin devam etmesine neden olacaktır. Bu nedenle nCPAP tedavisine oksijen tedavisi (1-3 L/dk) eklenmesi önerilmektedir (124). CPAP tedavisinin Overlap sendromlu hastalardaki etkinliğini gösteren birkaç çalışma bulunmaktadır.

Altı aylık CPAP tedavisini sonucunda PaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub> ve FVC değerlerinde anlamlı düzelmeler olduğu tespit edilmiştir (125). nCPAP tedavisinin etkili olmadığı hastalarda ise diğer bir tedavi yöntemi olan noktürnal noninvaziv ventilasyon (NIV) olarak da adlandırılan “bilevel positive airway pressure (BPAP) geçilmesi önerilmektedir (121).

Overlap sendromlu olgularda BPAP tedavisinin etkinliğini gösteren kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda bizim çalışmamız BPAP tedavisinin etkinliğini göstermek anlamında ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda yüksek pulmoner arter basıncının BPAP tedavisi kullanan olgularda, kullanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeldiğini saptadık. Bu olgular oksijen desteği ile BPAP tedavisi kullanılmıyordu. Bu olgularda PCO<sub>2</sub> ve gece uykudaki PaO<sub>2</sub> veya PaCO<sub>2</sub> değerleri bakılmamış olmasına karşın pulmoner hipertansiyondaki düzelmelerin indirekt olarak hipoksemide de düzelmeyi gösterdiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte BPAP tedavisi kullananlarda alevlenme sayılarında da anlamlı azalmanın olduğu bulundu. BPAP tedavisi Overlap sendromlu olgularda uzun dönemde faydalı olacağını ve sağkalım üzerinde olumlu etkilerinin olacağını söyleyebiliriz

KOAH’lı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler arasında alevlenmeler, yaş, düşük akciğer fonksiyonları, düşük yaşam kalitesi, diabetes mellitus, yüksek PaCO<sub>2</sub> ve uzun süre oral steroid tedavisi olarak belirtilmektedir (126, 127). Hipoksemi sonucu gelişen pulmoner hipertansiyon, sekonder polistemi, iskelete kası disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon KOAH’lı olgularda yaşam kalitesini düşürürken, atakları kolaylaştırmakta, alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatırmayı arttırmakta, kardiovasküler morbidite ve ölüm riskini arttırmaktadır (128). Çalışmamızda KOAH prognozu üzerine etkili olduğu belirtilen alevlenmeler ve pulmoner hipertansiyon değerlendirildi. BPAP tedavisi sonucunda alevlenme sayılarının azaldığı ve pulmoner hipertansiyonun gerilediği gösterildi. Fakat BPAP tedavisinin sağkalım üzerine olan olası etkisi gösterilemedi. Fakat sağkalma (yaşam) özelliğini tahmin etmek için yapılan Backward regresyon analizinde Dİ, boyun çevresi, VKİ ve tedavi öncesindeki PAB modele dahil oldu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın Dİ  $\geq 30$  olay/saat olduğunda yaşam süresini kısalttığını saptadık.

KOAH'lı olgularda nütrisyonel yetersizlik nedeniyle düşük VKİ oranları bilinen bir gerçektir. Aynı zamanda düşük VKİ yaşam süresini de olumsuz etkilemektedir. Bizim alımamızda da VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> olmasının yaşam süresini anlamlı bir derece de kısalttığını saptadık. Bu bulgu literatürle uyumlu idi. Fakat alımamızda Overlap sendromlu olguları daha kilolu bulduk. Obezitenin kardiovasküler hastalıklar ve OUAS için risk faktörü olmasına karşın, artmış VKİ ise KOAH'lı olgularda yaşam süresini olumlu etkilemektedir. Katılımcı sayısının yüksek olduğu kontrollü çalışmalarla bu ikilemin aydınlağa kavuacağını düşünmekteyiz.

Çalışma evreni olarak erkek cinsiyeti almış olmamız, kadın cinsiyet ile ilgili sonuçları vermemizi engellemiştir. Bu bağlamda kadın cinsiyeti içeren geniş serili çalışmaların yapılması uygun olacağını düşünmekteyiz. BPAP tedavisinin gerçek yararlarını görebilmek için kontrollü ve uzun süreli çalışmaların planlanmasının daha yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

1. Bu tez çalışmasında bel çevresinin artışına paralel olarak FEV1/FVC oranı arasındaki anlamlı ilişki bize; bel çevresi artışının abdominal obezite, metabolik sendrom ve OUAS ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

2. Uyku etkinliği özelliği bakımından grupların “Rank Ortalamaları” arasındaki farklar istatistik olarak önemli idi ( $p < 0.05$ ). KOAH ve OUAS’un birlikte görüldüğü olgularda uyku etkinliği azalmıştır.

KOAH ve OUAS’un birlikte görüldüğü olguların uyanık iken kalp hızları ve NREM kalp hızları, OUAS olgularından ve kontrol grubundaki olgulardan yüksekti. Bunun nedeni Overlap sendromu olan hastalarda apne dönemlerindeki hipoksinin daha derin ve uzun olmasından dolayı sempatik aktivasyonun daha fazla olmasına bağlıdır.

4. Arteriyel Oksijen saturasyonu (AKG ve pulse oksimetre ile) ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli değildi. Fakat grupların ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ) (Tablo 15). Overlap sendromlu hastaların  $SO_2$  değerleri daha düşük bulundu..

5. Yaşam süresi analizlerinde (Kaplan-Meier Testi) VKİ’nin 30’un altında olması yaşam süresini kısaltmaktadır ( $p = 0.32$ ) (Şekil 7). Bunun nedeni KOAH hastalarının solunum çabasının artması ve hareketsizlik ve beslenme kısıtlılığına bağlı vücut kas kütle kaybına bağlıdır.

6. BPAP tedavisi kullananların PAB ortalamaları tedavi sonrasında tedavi öncesine göre azaldı (Tablo 15) ve (Şekil 5). Bunun nedeni BPAP tedavisinin OUAS ve KOAH daki desatürasyonları engellemesidir.

7. Dİ’nin 30 olay/saat üzerinde olması yaşam süresini kısaltmaktadır. Bunun nedeni dispne ile sempatik aktivasyonun artması hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonun gelişmesidir.

8. Bu tez çalışması “Overlap sendrom” lu olgulardaki polisomnografik değişikliklerin gösterilmesi ve uygulan BPAP tedavisinin KOAH prognozunu etkileyen “pulmoner arter basıncı ve alevlenme sayısı” gibi faktörler üzerindeki



olumlu objektif etkilerinin gösterildiği nadir çalışmalardan biridir. KOAH olgularında OUAS geliştiğinde, prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Artmış desaturasyon indeksinin KOAH olgularında prognoz üzerinde etkili olduğunun gösterilmesi bu çalışmanın önemli sonuçlarından biridir.

## ÖZET

### KOAH Olgularındaki Polisomnografik Bulgular ve Tedavi Etkinliklerinin Araştırılması

**Amaç:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) arasındaki ilişkiyi ve noktürnal non invaziv ventilasyon (veya BPAP) tedavisinin etkinliği araştırılmak istendi.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında KOAH tanısı ile hastanemizde yatan 2485 hasta ve Uyku Bozuklukları Merkezimize başvuran 407 hastanın dosyaları Overlap sendromlu hastaları bulabilmek için retrospektif olarak araştırıldı. Çalışma popülasyonu (99 hasta) üç gruba bölündü; Grup 1: OUAS'lı hasta (n=40) (AHI $\geq$ 5 olay/saat), Grup 2: KOAH ile birlikte OUAS'lı hastalar (Overlap sendromu) (n=40) ve Grup 3: AHI<5 olay/saat olan kontrol grubu (n=19)

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 19-89 yıl arasında değişmekteydi. Overlap sendromlu hastalar daha yaşlı idi (p<0.01). Overlap sendrom tanısı konulan olgular ortalama 8.6  $\pm$  1.26 yıldır KOAH tanısı ile tedavi gören, büyük çoğunluğu Evre II KOAH (%47.5) idi. Overlap sendromlu olguların hepsi sigara kullanmakta ve daha kilolu idiler. Pulmoner hipertansiyon Overlap sendromlu hastaların 29'unda, OUAS hastaların 5'inde saptandı. Overlap sendromlu olgularda uyku etkinliği (p<0.05), REM (%) (p<0.05), Dİ (p<0.01) ve Evre 3(%) azalmış, Evre 2 (%) artmıştı. Olguların %60'ında AHI  $\geq$ 30 olay/saat bulundu (p<0.01). BPAP tedavisi sonrasında pulmoner arter basıncı (p<0.05) ve alevlenme sayılarında azalma saptandı. VKİ'nin 30 kg /m<sup>2</sup> altında olması (p<0.05) ve Dİ $\geq$ 30 olay/saat (p>0.05) yaşam süresini kısaltmaktaydı.

**Sonuç:** KOAH'lı hastalarda OUAS birlikteliği noktürnal desatürasyonları derinleştirmekte ve gündüz hipoksemisi ve hiperkapniyi etkilemektedir. Hipoksemi sonucu oluşan pulmoner hipertansiyon prognozu olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda BPAP tedavisinin pulmoner hipertansiyonu düzeltmesi ve alevlenme sayılarını azaltması prognozu olumlu etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamız Overlap sendromlu hastalardaki uyku mimarisindeki değişiklikler literatürle benzerlik göstermesine karşın, BPAP tedavisinin etkinliğini göstermesi bakımından ilk çalışmalardan biridir. KOAH'lı hastalarda prognozu olumlu etkilediği düşünülen yüksek VKİ'nin ise Overlap sendromlu olgularda ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, polisomnografi, prognoz

## SUMMARY

### The Investigation of Polysomnographic Result and Treatment Efficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients

**Aim:** We want to investigate the relationship between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea syndrome and the effectiveness of nocturnal noninvasive ventilation (or BPAP).

**Material and Methods:** A total of 48 patients (40 men/8 women) among 2485 patients hospitalized with COPD diagnosis and 407 patients applied to our Sleep Disorders Center between January 2007 and December 2010 were investigated retrospectively to identify Overlap Syndrome patients. We divided the study population (99 men) into three groups. Group 1:OUAS patients (n=40) ( $AHI \geq 5$  events/hour), Group 2:COPD patients with OUAS (Overlap Syndrome) (n=40) and Group 3: control group(n=19) with  $AHI < 5$  events/hour).

**Results:** The age of the patients included to the study ranged between 19-89 years. Overlap syndrome patients were older than others ( $p < 0.01$ ). The patients diagnosed as Overlap syndrome have been treating for  $8.6 \pm 1.26$  years with COPD and most of them were in Stage 2 (47.5%). All of them were overweight and smoking cigarette. Pulmonary hypertension was diagnosed in 29 patients with Overlap syndrome and in 5 patients with OUAS. The decreased sleep efficiency ( $p < 0.05$ ), REM (%), DI ( $p < 0.01$ ), Stage 3 (%) and increased Stage 2 (%) were found in Overlap syndrome patients. 60% of them had  $AHI \geq 30$  events/hour ( $p < 0.01$ ). Pulmonary arterial pressure ( $p < 0.05$ ) and the number of exacerbations were decreased after BPAP treatments. The survival period was decreased with BMI being below  $30 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.05$ ) and DI being above 30 events /hour ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Coexistence of OUAS in patients with COPD deepens the nocturnal desaturations and affects the daytime hypoxemia and hypercapnia. The pulmonary hypertension caused by hypoxemia affects the prognosis negatively. We think that the BPAP therapy which reduced the number of exacerbations and pulmonary hypertension has positive effect on prognosis. Although the changes in sleep architecture of patients with Overlap syndrome were similar with literatures, the present study is the first one to our knowledge to show the positive effect of BPAP. If it is thought that high BMI has a positive effects on the prognosis of COPD patients, the patients with Overlap syndrome should be investigated in detail.

**Keyword:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), polysomnographi, prognosis

## KAYNAKLAR

1. Performing your original search, 2005 ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders-2), in PubMed Central will retrieve 2records.
2. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. Clin Cornerstone. 2000;2(5):1-15.
3. Stanley. The physiology of sleep and the impact of ageing. Eur Urology Suppl. 2005;3:17-23.
4. Karadağ M. Uyku Tıbbı. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul:Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi; 2010 : 2099 -100.
5. Özol D, Akgedik R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Yeni Tıp Dergisi. 2008;25:201-4.
6. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, İllinois AASM. 2005.
7. American Academy of Sleep medicine. ICSD-2:The International Classification of Sleep Disorder. Diagnostic and Coding Manual,Ed2,Westchester, İllinois:AASM,2005
8. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilica-Çeşme. 2007.
9. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilica-Çeşme. 2007.
10. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(3): 288-300. .
11. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(2): 187-92. .
12. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364:613-620.
13. Susheel PP, Hartmut S, Alan RS et al. Adult Obstructive Sleep Apnea-Pathophysiology and Diagnosis. Chest. 2007;132:325-37.
14. Kohler M, Bloch KE, Stradling JR. The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring. Eur Respir J. 2007 Dec;30(6):1208-15.
15. Redline S, Hans M, Pracharctam N et al. Differences in the age distribution and risk factors for sleep disordered breathing in blacks and whites. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:577.
16. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. J Clin Endocrinol Metab. Feb;95(2):483-95.
17. Roth T, Roehrs T, Zorick F, Conway W. Pharmacological effects of sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol during sleep. Med Clin North Am. 1985 Nov;69(6):1281-8.
18. Altın R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri ve Genetik. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010:2127-30.

19. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):702-9.
20. Hudgel DW, Hendricks C, Hamilton HB. Characteristics of the upper airway pressure-flow relationship during sleep. *J Appl Physiol*. 1988 May;64(5):1930-5.
21. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı*. Ilica- Çeşme; 2007.
22. AASM Task Force Members: Ebstein LJ, Kristo D, Strollo P, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and longterm care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76.
23. Thakkar K, Yao M. Diagnostic studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007 Aug;40(4):785-805.
24. Köktürk O. Obstrüktif Uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:240-54.
25. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
26. Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoring-The basics. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (Eds). *Clinical sleep disorders Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; 3-26*.
27. Deak M, Epstein LJ. The history of polysomnography. *Sleep Med Clin* 2009;4:313-21.
28. Kakkar RK, Hill GK. Interpretation of the adult polysomnogram. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007 Aug;40(4):713-43.
29. Spriggs WH. *Principles of Polysomnografi*. Salt Lake City: Sleep Ed, LLC; 2002.
30. Köktürk O. Uyku evrelerinin skorlanması. *Türk Toraks Derneği Uyku Bozuklukları Merkezi Kursu Kitabı*. 2007.
31. Carden KA. Recording sleep: the electrodes, 10/20 recording system, and sleep system specifications. *Sleep Med Clin*. 2009;4:333-41.
32. Silber MH. Staging sleep *Sleep Med Clin*. 2009;4:343-52.
33. Iber C, Ancoli-İsrael S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and associated Events. Rules Terminology and Technical Specifications*. 1st Ed. Westchester, İllinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
34. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 115-25.
35. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, ve ark. ERS-Consensus Statement. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8 (8): 1398–1420.
36. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. *Bilimsel Tıp* 2003: 9–20.
37. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Apr; 163(5): 1256-76.

38. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
39. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–826.
40. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S12–S16.
41. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605–1611.
42. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mono* 1998; 3: 107–126.
43. O’Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852–857.
44. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–357.
45. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–839.
46. O’Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–777.
47. Fletcher C Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
48. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94: 188-96.
49. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009 (update) [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
50. Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 127-32.
51. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000;48:273-89.
52. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51: 333-348.
53. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-766.
54. Guilleminault C. Sleep apnea syndromes: impact of sleep and sleep states. *Sleep*. 1980;3(3-4):227-34.
55. Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında uyku sorunları. In:Umut S, Ertürk E,eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitaplar. No: 2. Galenos Yayıncılık San Tic. Ltd.Şti. İstanbul; 2000: 167-88.

56. Folgering H, Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 10:303-323.
57. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, Johnson B, Hill P. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55:669-677.
58. Yıldırım, N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M,Umut S,Erdinç E.Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008: 36-52.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
60. Gay PC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep. *Respir Care*. 2004 Jan;49(1):39-51; discussion -2.
61. McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:325–336.
62. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC, Public Health Service, US Government Printing Office,1968.
63. McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002:299-309.
64. Nunes DM, Mota RMS, Machado MO, Pereira EDB, de Bruin VMS, de Bruin PFC. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2008;41:926-931.
65. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev* 2005;9:51-65.
66. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-393.
67. Stege G, Vos PJE, Van den Elshout F, Dekhuijzen PNR, Van de ven MJT, Heijdra YF. Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2008;102:801-804.
68. Steens R, Pouliot Z, Millar T, Kryger M, George C. Effects of Zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993;16:318-326.
69. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Do miciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD :long-term follow-up and effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-498.
70. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Do miciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD :long-term follow-upand effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-498.
71. Drake CL, Day R, Hudge ID, Stefadu Y, Parks M, Syron ML, et al. Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. *Sleep* 2003;26:308-31.

72. DMERC Region B website, DMERC regional medical review policy: <http://www.adminastar.com/Providers/DMERC/MedicalPolicy/Files/OxygenOxygenEquipmentRev36.htm>. Accessed 11/08/03.
73. ACCP. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - A consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
74. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.
75. Rapopor DM, Garay SM, Epstein H, Goldring HA. Hypercapnia in the obstructive sleep apnoea syndrome: are-evaluation of the Pickwickian syndrome. *Chest* 1986;89:627-635.
76. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1234-1239.
77. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-544.
78. Perezde Liano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Muinelos OC, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-594.
79. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez de Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with non-invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1102-1107.
80. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S120.
81. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas Exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005;128:3221-3228.
82. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009 (update) [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
83. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*, 2001;46:798-825.
84. Ayık ÖS, Akhan G, Peker Ş. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OSAS) Olgularında Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. 2011; 12(3): 105-110,.
85. Strauss RS, Browner WS. Risk for Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med* 2000;132:758-9.
86. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related Breathing Disorders and Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2000;108:396-402. .
87. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:193-201.



88. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome, consistency of daytime sleepiness. *Sleep*, 1992; 15: 13-6.
89. Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year study of early COPD in working man in London. Oxford, UK: Oxford University Press, 1976. .
90. Surgeon General of the United States. The health consequences of smoking: COPD. Washington DC: Surgeon General of the United States, 1984; Department of Health and Human Services Publication No. 84-50205. .
91. Öztürk Ö, Karadeniz N, Akkaya A, Şahin Ü, Yılmaz İ. Sigara kullanımı ile uyku apne arasındaki ilişki. 1.Uyku Bozuklukları Kongresi.21-25 Mayıs 2008 Ela Quality Resort Hotel, Antalya. s:194.
92. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(3):288-300.
93. Yakışkan A, Özbudak Ö, Çilli A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'lı kadın hastalardaki risk faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33(4):215-219.
94. Bansal A, Viyajan K. Neck circumference as a predictor of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2007 Congress, presented as poster:652S.
95. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006 ;130(1):149-56.
96. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype?. *Respir Res* 2006; 7:70. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:50-60.
97. Douglas NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 965- 975.
98. Doucet M, Laviolette L, Gagné-Belley D, Maltais F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (copd) as a risk factor for glucose metabolism perturbation and insulin resistance. *Clinical and Investigative Medicine* 2007;30(3):S29-S30.
99. Acıcan T. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında beslenme. Çavdar T, Ekim N (ed). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*, Toraks Derneği Yayınları Ankara: Turgut yayıncılık ve ticaret AŞ; 2000: 225-234.
100. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007 Jan;92(1):67-78.
101. Loreto G, Sulit, Amy Storfer-Isser et al. Associations of Obesity, Sleep-disordered Breathing, and Wheezing in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:659-64.
102. Aiman Kasasbeh, Ehab Kasasbeh, Guha Krishnaswamy. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex –A hypothetical review. *Sleep medicine* (2007)11,47-58.
103. Čekerevac I, Lazić Z. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(5-6):322-327.

104. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:82-86.
105. Güllü Z, İtil O, Öztura İ, Aslan Ö, Ceylan E, Baklan B, Ellidokuz H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Birlikteliği (Overlap Sendromu). *Türk Toraks Dergisi* 2002;3(2):161-167.
106. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructiv sleep apnea syndrome: A Population Study. *Respiration* 2005;72:142–149.
107. Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep-related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64 (3): 187-193.
108. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z. Sleep- related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 301-307.
109. Johns MW, A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1999;14:540-5.
110. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 950–64.
111. Naegele B, Thouvard V, Pepin J-L et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18: 43–52. Naismith S, Winter V, Gotsopoulos H, et al. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 43–54.
112. O'Driscoll DM, Kostikas K, Simonds AK, Morrell MJ. Occlusion of the upper airway does not augment the cardiovascular response to arousal from sleep in humans. *J Appl Physiol*. 2005 April 1, 2005;98(4):1349-55). .
113. Bednarek M PR, Jonczak L, et al. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72:142–149.
114. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387–394.,,,,,, Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest* 1985;6:651–661.
115. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138: 345-349.
116. Hawrylkiewicz I, Palasiewicz G, Plywaczewski R, et al. Comparison of pulmonary hemodynamics in patients with COPD and patients with overlap syndrome with similar severity of airway obstruction and gas exchange. *Pol Arch Med Wewn* 1999 Nov; 102(5): 961-966.
117. Douglas NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In:Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 965-75.
118. Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: Causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64: 187-93.

119. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998;19:115-125., Folgering H, Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 10:303-323.
120. Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uyku sorunları. Umut S, Ertürk E (editörler). *Toraks Kitapları*. No: 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 2000: 167-88.
121. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap Syndrome Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Proc Am Thorac Soc Vol 5*. pp 237–241, 2008.
122. Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring HA. Hypercapnia in the obstructive sleep apnoea syndrome: a re-evaluation of the Pickwickian syndrome. *Chest* 1986;89:627–635.
123. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9:787–794).
124. Sampol G, Sagales MT, Roca A, et al. Nasal continuous positive airway pressure with supplemental oxygen in coexistent sleep apnoea-hypopnoea syndrome and severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 1996; 9:111–116.
125. De Miguel J, Cabello J, Sanchez-Alarcos JM, et al. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath*, 2002; 6:3–10.
126. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006;16;7:109-117.
127. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124(2):459-67.
128. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Videbaek R, Carlsen J. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Jan 6. [Epub ahead of print].