

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ASTIM VE ALERJİK RİNİTİ OLAN ASTIM HASTALARINDA
POLİSOMNOGRAFİ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Taner GONCA

**UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet AKKAYA

2012-İSPARTA

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'ya, 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 Prof. Dr Münire ÇAKIR, Prof. Dr Necla SONGÜR, Doç. Dr H. Ahmet BİRCAN ve Doç. Dr. Rezan DEMİRALAY'a, işbirliği ve özveri içinde çalışmamı sağlayan başta Mustafa Saygın, Mehmet Has, Ulugh Bik KHayri, Oğuz Çelik ve diğer değerli asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hiçbir zaman esirgemediği sonsuz destek ve özverilerinden ötürü sevgili eşime ve bu günlere gelmemde bana karşı maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Taner GONCA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım Tanım.....	3
2.1.1. Astımda Prevalans.....	3
2.1.2. Astım mortalite	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Astım’da Genetik	5
2.1.5. Obezite	5
2.1.6. Cinsiyet	5
2.1.7. Alerjenler	6
2.1.8. İnfeksiyonlar	6
2.1.9. Sigara	7
2.1.10. Mesleksel Ajanlar	7
2.1.11. Patogenez	7
2.1.12. Astım Sınıflaması.....	8
2.1.13. Tanı	10
2.2. Alerjik Rinit	10
2.2.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Patogenez	11
2.2.3. Sınıflama	11
2.3. Birleşik Hava Yolu Hastalığı	12
2.4. Alerjik Rinit Tedavisiyle Astımın İyileşmesi	13
2.5. Astım ve Alerjik Rinit Arasındaki Klinik İlişki	14
2.6. Uyku Fizyolojisi.....	15
2.6.1. Uyku Evreleri	16
2.6.2. Rem Dönemi	16
2.6.3. NON-REM Dönemi	16

2.6.4. Uyku Döngüsü	17
2.6.5. Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	17
2.6.6. Tanımlar (70, 75, 76, 77)	18
2.6.7. Basit Horlama	19
2.6.8. Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS).....	20
2.6.9. Santral Uyku Apne Sendromu	20
2.6.10. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu (OHS)	21
2.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	21
2.7.1. Tanım	21
2.7.2. Prevalans	21
2.7.3. Fizyopatoloji	21
2.7.4. Risk Faktörleri.....	22
2.7.5. Tanı	23
2.7.6. Semptomlar	23
2.7.7. Horlama.....	24
2.7.8. Tanıklı Apne	24
2.7.9. Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH).....	25
2.7.10. İlişkili Hastalıklar.....	26
2.7.11. Radyolojik Tanı.....	27
2.7.12. Polisomnografi	27
2.8. Overlap Sendromu	29
2.9. Uykuda Solunum.....	29
2.9.1. Ventilasyondaki Değişiklikler.....	29
2.9.2. Kan Gazlarındaki Değişiklikler	30
2.9.3. Solunum Hızı ve Ritmi	30
2.9.4. Kemosensitivite.....	30
2.9.5. Metabolizma.....	30
2.9.6. Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC)	30
2.9.7. Arousal Yanıtı	31
2.10. Astımlılarda Uyku.....	31
2.11. Noktürnal Astım ve Uyku	32
2.11.1. Noktürnal Astım Patogenezi	32
2.12. Astım + Ouas Birlikteliği.....	33

3. MATERYAL METOD	34
3.1. Çalışma Grubu	34
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	34
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	34
3.4. Astım Tanısı	34
3.5. Alerjik Rinit Tanısı	35
3.6. Dosyaların İncelenmesi.....	35
3.6.1. Polisomnografi Tetkiki	35
3.6.2. Solunum Fonksiyon Testi	35
3.6.3. CPAP Tedavisi.....	36
3.6.4. BPAP Tedavisi.....	36
3.6.5. Ağız İçi Araç Tedavisi	36
3.6.6. Cilt Testi.....	36
3.6.7. Total IgE	36
3.6.8. Spesifik IgE.....	36
3.6.9. Diğer tetkikler	36
3.7. Tanımlar	37
3.8. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	55
ÖZET.....	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

AR	: Alerjik Rinit
IgE	: Immunglobülin E
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OVS	: Overlap Sendromu
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
REM	: Rapid Eye Movement
NREM	: Non Rapid Eye Movement
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
ECRHS	: European Community Respiratory Health Surevy
UHY-ME	: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik
PARFAİT	: Prevalence and Risk Factors of allergies in Turkey
TNFα	: Tumor Necrosis Faktör Alfa
IL 6	: Interleukin 6
IL 12	: Interleukin 12
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IL 1 β	: Interleukin 1 β
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
IL 4	: Interleukin 4
IL 5	: Interleukin 5
IL 13	: Interleukin 13
PEF	: Peak Expiratory Flow
FEV1	: 1. saniyede zorlu expiratuvar volüm
PEF	: Tepe expiratuvar akım hızı
ARIA	: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
GABA	: Gamma Amino Bütirik asit
EEG	: Elektroensefalografi
ASDA	: American Sleep Disorders Association
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
RERA	: Respiratory effort related arousal

RDI	: Respiratory Disturbance Index
ODI	: Oksijen Desatürasyon Index
AHI	: Apne- Hipopne İndeksi
ÜSY	: Üst Solunum Yolları
UARS	: Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
PCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PSG	: Polisomnografi
MSLT	: Multipl uyku latansı testi
MWT	: Uyanıklığın Korunması Testi
EKG	: Elektrokardiyografi
MR	: Manyetik Rezonans
EOG	: Elektrokülografi
EMG	: Elektromiyelografi
İAH	: İntertisiyel Akciğer Hastalığı
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
NANC	: Nonadrenerjik-Nonkolinerjik
BHR	: Bronşial Hiperreaktivite
GINA	: Global Initiative for Asthma
BPAP	: Bi-Level Positive Air Pressure
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PLM	: Peryodik Bacak Hareketleri
NAR	: Non-Alerjik Rinit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
BMI	: Body Mass Index

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri.....	4
Tablo 2. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	9
Tablo 3. Kontrol Değerlendirmesi.....	10
Tablo 4. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması.....	18
Tablo 5. Pratik sınıflama ile ICSD-2 sınıflamasının karşılaştırılması.....	18
Tablo 6. OUAS’da tanı yöntemleri	23
Tablo 7. OUAS semptomları.....	24
Tablo 8. Epworth uykululuk skalası	25
Tablo 9. OUAS ile ilişkili hastalıklar	26
Tablo 10. Standart polisomnografi parametreleri.....	28
Tablo 11. OUAS sınıflaması	28
Tablo 12. Uyku evrelerine göre solunumu etkileyen parametrelerin değişimi	29
Tablo 13. Hastalık tanısına göre demografik özellikleri.	40
Tablo 14. Uyku bozukluğu tanısına göre demografik özellikleri.....	41
Tablo 15. Bonnferroni-Dunn testi sonuçları.....	42
Tablo 16. Bonnferroni-Dunn testi sonuçları.....	45
Tablo 17. Hastalık tanısı ve cinsiyete göre, uykuda solunum bozuklukları sonuçları	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hastalık şiddeti ve süresine göre alerjik rinit sınıflaması	12
Şekil 2. Astım olgularının %75'inde alerjik rinit, alerjik rinit olgularının %40'ında astım vardır.	13

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Astım değişken hava yolu obstrüksiyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Alerjik rinit (AR) ise alerjen maruziyeti sonrasında, nazal mukozanın IgE aracılı inflamasyonu sonucu gelişen klinik bir durumdur (2). Astım olgularının %75'inde alerjik rinit, alerjik rinit olgularının da %10-40'ında astım varlığı veya gelişimi bilinmektedir. Her iki hastalık birbirine paralel seyir gösterir. Astımlılarda rinit varlığı astımın şiddeti için önemli bir risk faktörüdür (2, 3).

Tıkayıcı uyku apne sendromu (Obstructive Sleep Apnea Syndrome-OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (4). Overlap terimi birbirleri ile ilişkili olan ve bir araya geldiklerinde farklı özellik gösteren klinik durumlar için kullanılır. Uyku bozukluklarında ise Overlap Sendromu (OVS); OUAS'ın, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), astım, intertisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir (5).

Uyku REM (Rapid Eye Movement) ve NREM (Non Rem) olmak üzere ikiye ayrılır. Uykunun % 25'ini REM dönemi oluşturur. Uykuda REM dönemi; rüyaların görüldüğü, santral sinir sisteminin eksitasyonunun görüldüğü, yoğun serebral metabolik aktivitenin olduğu dönemdir. NREM uyku 3 evredir. Evre 1 uykunun %3-5'ini oluşturan uykuya geçiş dönemidir. Evre 2 uykunun %50-60'ını oluşturan hafif uyku evresidir. Evre 3 ise uykunun %10-20'sini oluşturan derin uykudur (6). Uykunun NREM döneminde dakika ventilasyonu tidal volümdeki azalmaya bağlı olarak %5-10 oranında azalır. REM döneminde ise %40'lara varacak kadar belirgindir. Uykunun sağlıklı kişilerde bile solunumda yaptığı hasarlar bilinmektedir. Uyku esnasında üst solunum yolu rezistansında artış, fazik REM uykusunda solunum kas tonusunun azalması, REM uykusunda alveolar hipoventilasyon olması gibi nedenler ile gece oksijen saturasyonunda düşme gelişir (5). Ayrıca yapılan çalışmalarda OUAS'lı hastaların % 22'sinde bronşial hiperreaktivite olduğu gösterilmiş (7) ve bu durumun sürekli pozitif hava yolu basıncı "continuous positive airway pressure (CPAP)" tedavisi ile düzeldiği görülmüştür. Sağlıklı kişilerde gece

boyunca semptom vermeyen, minimal bronkokonstrüksiyon oluşur. Gece; bronşların soğuması, supin pozisyon, gastroözefagial reflü, yatak odasındaki alerjenler, parasempatik tonusun artışı, kortikosteroidler ve katekolaminler gibi seviyesi gece değişen hormonlar, hava yolu inflamasyonu gibi nedenler ile astımda gece semptomları ön planda olmaktadır (5).

Gece bronkokonstrüksiyon ile atakların gelişebilmesi, astımlı hastalarda; gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk, uyandığında dinlenememiş olmak ve dikkatte azalma gibi uyku bozuklukları semptomlarının sık görülmesi nedeniyle astımı, alerjik riniti ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalardaki polisomnografik değişiklikleri retrospektif olarak araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım Tanım

Astım, birçok hücre ve hücresel elementin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışma hissi ve hırıltılı solunumla karakterizedir ve hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olur. Bu ataklar yaygın olmakla birlikte kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelen reverzibl değişken hava yolu obstrüksiyonu ile seyreder (8).

2.1.1. Astımda Prevalans

Astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilen kronik bir hastalıktır. Ülkeler arasında farklılık gösterse de son 40 yıl içinde tüm ülkelerde astım ve alerji prevalansı artmıştır ve 2025 yılına dek 100 milyon kişinin daha astım olacağı tahmin edilmektedir (8).

Ülkemizde astım prevalansı ile bildirim verilerinin yeterli olmaması nedeniyle yapılan bilimsel araştırma sonuçlarına dayanmaktadır. Ülkemizde 14 farklı ilde yapılan, anket bazlı, çok merkezli bir araştırmada 6-15 yaş arası çocuklarda astım prevalansı % 13.36 olarak bulunmuştur. Astım prevalansı kentsel alanda yaşayan çocuklarda % 13.8 iken kırsal alanlarda yaşayanlarda % 11.9 olarak bulunmuştur. Astım prevalansı erkek çocuklarda fazla bulunmuştur (9).

Ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda ise “European Community Respiratory Health Surevy (ECRHS)” anketi kullanılmıştır. Bu araştırmalara göre ülkemizde erişkin yaş grubunda astım prevalansı % 3.1 ile % 9.4, astım ile uyumlu semptom varlığı ise % 19.3 ile % 20.9 arasında bulunmuştur. 2003 Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik (UHY-ME) Çalışması Hane Halkı araştırmasına göre Türkiye’de 18 yaş üzeri astım sıklığı %3.87 şeklinde verilmiştir. Cinsiyete göre astım sıklığı ise erkeklerde % 3.11 ve kadınlarda %4.44’tür. Bu çalışmaya göre astım insidansı toplamda yüzbinde 204.9; erkeklerde 256.2 ve kadınlarda 152.2 olarak bulunmuştur. Prevalanslar ise toplamda binde 38.7; erkeklerde 31.1 ve kadınlarda 44.4’tür.(10). Türk Toraks Derneği desteğiyle 14 şehir

merkezi ve kırsalında 2004 yılında yapılan Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT) çalışmasında astım prevalansı erişkin erkeklerde şehirlerde % 6.2, kırsal kesimde %8.5, kadınlarda şehirlerde % 7.5 ve kırsal kesimde %11.2 olarak bulunmuştur (11).

2.1.2. Astım mortalite

Astıma bağlı ölüm sayısı 250.000/yıl olarak saptanmıştır. Ülkeler arasında belirgin farklılıklar mevcut olup ölüm oranları hastalık prevalansı ile uyumlu değildir. Ölümlerin çoğu önlenabilir ölümlerdir ve uzun dönem medikal tedavinin yetersizliği ile son atakta tedavinin geciktirilmesinden kaynaklanır (12, 13).

2.1.3. Risk Faktörleri

Risk faktörleri kişiyi astıma yatkın kılan kişisel risk faktörleri ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanabilir (14).(Tablo 1).

Tablo 1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

KİŞİSEL ETMENLER
Genetik:
Atopi
Bronş hiperreaktivitesi
Cinsiyet
Obezite
ÇEVRESEL ETKENLER
Alerjenler
İç ortam: Eviçi akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları
Dış ortam: polenler ve küf mantarları
İnfeksiyonlar: özellikle viral etkenler
Mesleki duyarlılaştırıcılar
Sigara: hem aktif hem de pasif içiciler
Hava kirliliği: iç ve dış ortam hava kirliliği
Diyet

2.1.4. Astım'da Genetik

Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır. Atopik anneden doğan bebeklerin kord kanından alınan T lenfositlerin aeroalerjenlere yanıt verdikleri gösterilmiştir. Bu bulgu intrauterin dönemde annenin aldığı alerjenlerin plasenta yoluyla fetüse geçtiğini ve fetüsü sensitize ettiğini göstermektedir (15). Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örneğin 5. Kromozomda hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır.), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (16). Bundan başka, astımda β 2 agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir (8, 17, 18).

2.1.5. Obezite

Obezite de astım için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (8). Obezite özellikle ağır astımı olan olgularda önemlidir, çünkü acil servise astım tanısı ile başvuranların %75'inin obez olduğu saptanmıştır (19). Ayrıca morbid obezite olan astımlı olguların kilo vermekle semptomlarının ve astım şiddetinin azaldığı bilinmektedir (20). Leptin gibi belli medyatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi arttırması söz konusu olabilir (8, 21). Leptinin alerjik hava yolu inflamasyonun oluşmasında da etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin leptin tümör nekroz faktör α (TNF α), interlökin 6 (IL6), interlökin 12 (IL12) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını arttırır. Astımda TNF α seviyelerinin arttığı ve alerjene maruziyet devam ettikçe sentezin artmaya devam ettiği ve TNF α 'nın adhezyon moleküllerinin salınımını arttırarak hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü arttırabileceği düşünülmektedir (22).

2.1.6. Cinsiyet

Çocukluk dönemi astımı için erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarda kız çocukların

yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur (8, 21). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta ve yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (8).

2.1.7. Alerjenler

Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar alerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillus' un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (8, 23). Hamam böceğinin alerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (24, 25, 26). Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu alerjenlere maruziyetin, alerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (27) diğer çalışmalar bu tür maruziyetin alerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (28, 29). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (8, 30, 31). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (32).

2.1.8. İnfeksiyonlar

İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiyolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir (33, 34). Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40' ında hışıltının devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olabileceklerini göstermiştir (33). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (35, 36). Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immun sistemini "non-alerjik" yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer alerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (8). Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar alerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak alerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır (14).

2.1.9. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (8, 37). Bundan başka tütün dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (8,38). Gebelikleri süresince sigara içen annelerin bebeklerinin doğumdaki solunum fonksiyon değerlerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (39). Sigara içen annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yıllarında hışıltılı solunum ile seyreden hastalık gelişme riski 4 kat fazla bulunmuştur. Pasif sigara dumanı maruziyeti bebeklik ve çocukluk çağında alt solunum yolu hastalığı riskini arttırmaktadır (40). Çocukluktaki pasif sigaranın erişkin astımı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.10. Mesleksel Ajanlar

İş ortamında maruz kalınan etkenler nedeniyle oluşan astım “mesleksel astım” olarak adlandırılmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ne göre 2000 yılında dünyadaki astım yükünün %11’inden mesleki faktörler sorumludur. Mesleksel astıma yol açtığı öne sürülen 300’den fazla madde bildirilmiştir. Bunlar arasında izosiyanatlar gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeler, havayolu duyarlılığını arttıran iritanlar, platin tuzları gibi immünojenik maddeler ve IgE aracılı reaksiyona yol açan bitki ve hayvan kökenli biyolojik ürünler sayılabilir. Mesleksel astım açısından yüksek risk oluşturan iş kolları; çiftçilik ve ziraat işleri, boyacılık, temizlik işleri, fırıncılık, kuaförlük, plastik üretimidir (42).

2.1.11. Patogenez

Astımlılarda havayolları pek çok ekzojen ve endojen uyarana yanıt olarak çok kolaylıkla ve aşırı bir şekilde kontrakte olur. Havayolunun bu aşırı duyarlılık durumu duyusal irritabilite ve mukus sekresyonunda artma ile bir aradadır. Gen-çevre etkileşiminin görüldüğü hastalıklara çok iyi bir örnek olan astımın değişik klinik tablolarla seyretmesi kişinin genetik yapısına, inflamasyona sebep olan çevresel faktörlerin değişkenliğine, düz kas kontraksiyonu, ödem ve remodelling değişik oranlardaki etkisine bağlıdır (43). Astımda semptomlar aralıklı olsa da

inflamasyonun sürekli olduğu bilinmektedir. Eozinofiller, nötrofiller, CD4 T lenfositler ve mast hücreleri inflamasyonda rol alan hücreler olup eozinofilik inflamasyon en temel özelliğidir (14, 44). Bu hücrelerin dışında bozofiller, makrofajlar, solunum yolu epitel, endotel ve düz kas hücreleri de inflamasyon ve remodellinge katkıda bulunur, bu katkıda hereditör faktörler önemlidir ve çevresel faktörlerden de etkilenim söz konusudur (45, 46). İnflamasyon bütün havayollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir (14). Ancak hastalık kronikleşip, ağırlığı arttıkça inflamasyon hem proksimal hem distal küçük havayollarını etkiler, hatta bazı olgularda komşu alveollara kadar ilerler (47). Hava yollarındaki inflamasyon paterni, alerjik, non-alerjik veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir (14). Astım patogeneğinde rol alan anahtar medyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit ve prostoglandin D2'dir.

2.1.12. Astım Sınıflaması

Astımın sınıflaması değişik şekillerde yapılabilir.

- 1) Etyolojik sınıflama;
 - a) İlaçlara bağlı astım; β blokör, antibiyotikler, aspirin ve diğer analjezikler gibi ilaçlarla oluşur.
 - b) Egzersiz ile oluşan astım, özellikle soğuk havalarda kolinerjik uyarı ile oluşur.
 - c) Mesleki etkenlerle oluşan astım
 - d) Emosyonel nedenlerle oluşan astım
 - e) Latent astım alerjenle maruz kalmadığı dönemlerde uzun süre stabil kalırlar
 - f) Solunum enfeksiyonlarıyla oluşan astım
 - g) Fizyolojik faktörler

- 2) Patogeneze göre sınıflama;
- a) Alerjik astım ekstrensek astımda denilir. İnhalasyon veya oral yol ile alerjen alımıyla astım atağı gelişir. Serum IgE düzeyi artmıştır. Aile öyküsü vardır ve erken yaşlarda gelişir.
 - b) Alerjik olmayan interensek astımda ise daha ileri yaşlarda gelişir aile öyküsü çoğu zaman yoktur. Serum IgE seviyesi artmamıştır.
 - c) Mikst astım ise her ikisinin kombine rol almasına verilen isimdir.
- 3) Hava yolu kısıtlılığının şiddetine göre sınıflama; tedavi konusunda karar vermek gerektiğinde hava yolu tıkanıklığının şiddeti önem kazanır (48).

Astım; semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılır (Tablo 2). Daha önceleri astımda hastalığın ağırlığına göre “basamak tedavisi” uygulanmaktaydı. Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine “kontrol” kavramı gelmiştir (Tablo 3) (14).

Tablo 2. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması

İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Ağır persistan
Haftada birden az semptomlar	Semptomlar haftada birden fazla günde birden az	Semptomlar günlük	Günlük semptomlar
Kısa ataklar	Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir	Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	Sık ataklar
Gece semptomları ayda ikiden az	Gece semptomları ayda ikiden fazla	Gece semptomları haftada birden fazla	Sık gece semptomları
FEV1 veya PEF beklenenin %80'inin üzerinde	FEV1 veya PEF beklenenin %80' inin üzerinde	FEV1 veya PEF beklenenin %60-80 arasında	FEV1 veya PEF beklenenin %60' ının altında
PEF veya FEV1 değişkenliği %20'nin altında	PEF veya FEV1 değişkenliği %20-30 arasında	PEF veya FEV1 değişkenliği %30' un üzerinde	PEF veya FEV1 değişkenliği %30' un üzerinde
		Günlük hızlı etkili inhaler β agonist kullanımı	Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma

Tablo 3. Kontrol Değerlendirmesi

Özellik	Kontrol Altında (aşağıdakilerin tümünü karşılaması)	Kısmen Kontrol Altında (herhangi birinin bulunması)	Kontrol Altında Değil
Gündüz semptomları	Haftada 2'den az	Haftada 2'den fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin Kısıtlanması	Yok	Var	
Gece Semptomları/ uyanmaları	Yok	Var	
Rahatlatıcı İlaç Gereksinimi	Haftada 2' den az ya da yok	Haftada 2'den fazla beklenen yada bilinen gereksinim	
Solunum Fonksiyonları (PEF yada FEV1)	Normal	En iyi kişisel değer % 80'inin altında	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	
			Haftada bir kez

2.1.13. Tanı

Astım tanısı öncelikle anamneze dayanmaktadır. Astımdaki başlıca yakınmalar nefes darlığı, göğüste baskı ve sıkışma hissi, kuru öksürük, hışıltılı solunumdur. İyi bir anamnez, fizik muayene ve geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonun gösterilmesiyle tanı çoğunlukla konulur ama yine de ayırıcı tanıda benzer semptomlar ile seyreden hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir (42).

2.2. Alerjik Rinit

Alerjik rinit burun mukozasının, alerjene maruz kalma sonrasında, IgE'ye bağlı hücrel inflamasyonudur. Burunda sulu akıntı, burun tıkanıklığı, burun kaşınması ve hapşırma ile karakterizedir. Bunun yanında baş ağrısı, konjunktivit, koku alma bozukluğu gibi semptomlarda eşlik edebilir (2,49). Rinit nedeniyle hekime gelen kişilerin %50'si alerjik rinittir (50).

2.2.1. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde alerjik rinit en sık görülen kronik hastalık olup nüfusun yaklaşık %10-20'sinde bulunmaktadır. Ailesinde atopi öyküsü olanlarda insidans

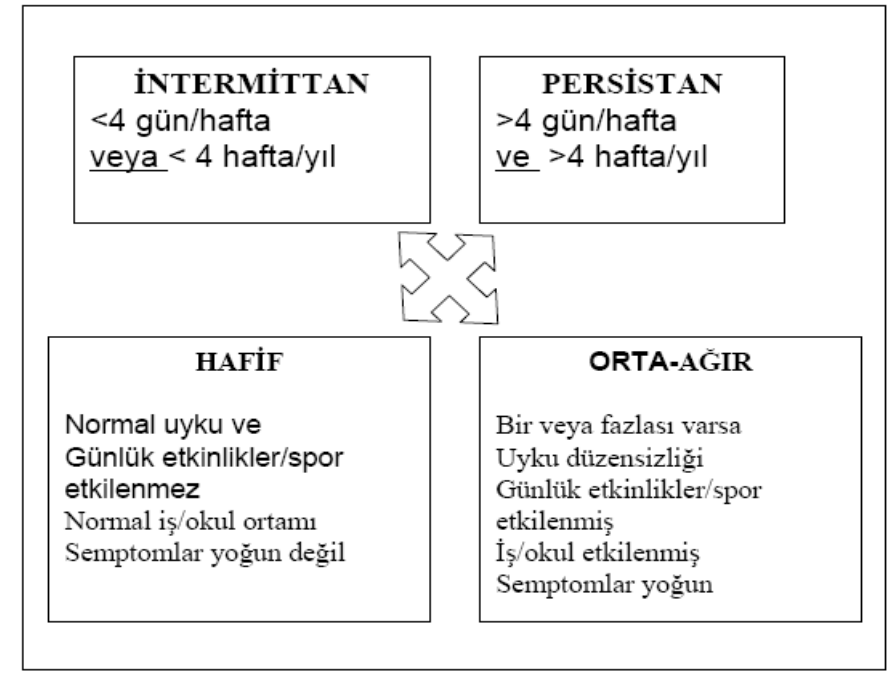
%30 civarına çıkmaktadır. Alerjik rinit ciddi bir hastalık olmamakla birlikte prevalans, yaşam kalitesi üzerinde etkisi, ekonomik maliyet, astım, sinüzit ve konjuktivitle ilişkisi, hem ekonomik hem iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir kronik solunum yolu hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır (49, 51).

2.2.2. Patogenez

Alerjik rinitte hastaların duyarlaşması alerjen ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkar ve alerjen sensitizasyonu adını alır. Alerjen ile tekrar karşılaşma sonucu IgE bağımlı tip 1 hipersensitivite medyatör salınımı ve hücre göçü başlar bunun sonucunda semptomlar ortaya çıkar (2).

2.2.3. Sınıflama

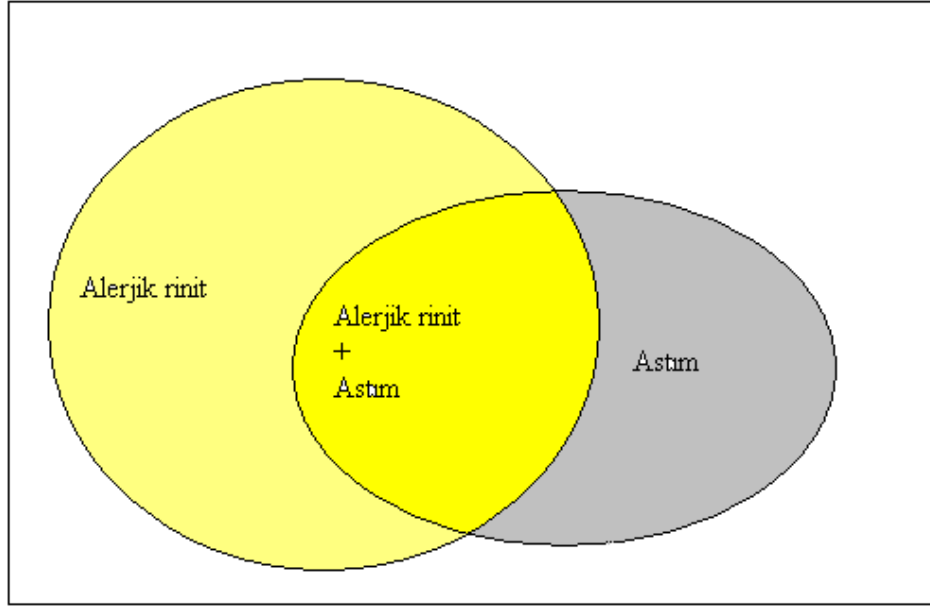
Alerjik rinit yıl içinde semptom oluşturma durumuna göre yıl boyu sürekli (pereniyal) ve aralıklı (mevsimsel) olarak sınıflandırılır. Mevsimsel alerjik rinit yılın belli mevsimlerinde çayır ve ağaç polenleri, bazı küf mantarları gibi ev dışı alerjenlere maruziyet ile ortaya çıkar. Özellikle ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde hapşırma, burun ve geniz kaşınması, bol berrak burun akıntısı, konjuktival belirtiler ile kendini gösterir. Pereniyal alerjik rinit ise mevsimsel değişme göstermeksizin yıl boyu semptom gösterir. Pereniyal alerjik rinit daha sıklıkla ev tozu akarları, hayvan epitel ve tüyleri, bazı küf mantarları, hamamböceği gibi ev içi alerjenlerle ilişkili olarak ortaya çıkar (49, 52). Burun tıkanıklığı Pereniyal alerjik rinitte daha sık görülen bir semptomdur (53). Yıl içi semptomlara göre sınıflamadaki yetersizliği nedeniyle [Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)] semptomlar ve yaşam kalitesine dayalı yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Buna göre hastalığın süresine göre intermittan ve persistan olmak üzere ikiye ayrılır ve şiddetine göre hafif ve orta olmak üzere sınıflandırılır (şekil 1) (2, 49, 54).



Şekil 1. Hastalık şiddeti ve süresine göre alerjik rinit sınıflaması.

2.3. Birleşik Hava Yolu Hastalığı

Alt ve üst solunum yolları aynı sistemin ayrılmaz bölümleridir. Bu nedenle son yıllarda tek hava yolu tek hastalık veya birleşik hava yolu hastalığı terimleri ortaya çıkmıştır. Bilimsel olarak ilk kez 1870 yılında Kratchmer tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacı kedi ve tavşanların nazal mukozalarına uyguladığı eter, sülfür dioksit ve sigara dumanı gibi iritanların bronkokonstrüksiyona yol açtığını görmüştür (54). Astım olgularının ortalama %75'inde Alerjik rinit, %80'inde rinit gözlemlendiği bildirilmektedir. Alerjik rinit olgularının %60-70'inde bronş hiperreaktivitesi gözlenirken, astımın %40 oranında saptandığı bildirilmektedir, oysa genel popülasyonda astım görülme oranı %3-5'dir. Olguların pek çoğunda önce rinitin başladığı, sonra astım geliştiği gözlenir (Şekil 2) (2).



Şekil 2. Astım olgularının %75'inde alerjik rinit, alerjik rinit olgularının %40'ında astım vardır.

Epidemiyolojik olarak prospektif yapılan bir çalışmada 738 kolej öğrencisi 23 yıl boyunca izlenmiş ve bronşiyal semptomları olmaksızın sadece nazal yakınmaları olanların %10.5'inde astım gelişirken başlangıçta nazal yakınması olmayanların sadece %3.6' sında astım ortaya çıkmıştır. Bir başka çalışmada 475 yetişkin ve adölasanda yapılan görüşmede bir ya da daha fazla nazal semptomu olup olmadığı ve bunların her yıl görülme sıklığı sorgulanmış astımı olan alerjik kişilerin %98.9'unda rinit varlığı saptanmış (54). Sonuç olarak rinit varlığı astım gelişimi için bir risk faktörüdür ayrıca rinit olan astımlılarda astımın şiddeti için önemli bir risk faktörüdür (2, 54).

2.4. Alerjik Rinit Tedaviyle Astımın İyileşmesi

Her iki hastalığında birbiri üzerinde etkili olduğu görüşü, alerjik rinitin uygun şekilde tedavisinden sonra astımın da düzelmesi ile desteklenmektedir. İntranazal 326µg/gün beklametazon ve 200µg/gün flutikazon propiyonat ile yapılan çalışmalarda astımı olan kişilerde bronş hiperreaktivitesinde önemli derecede azalma saptanmıştır. Günde 100µg intranazal beklametazon verilerek yapılan başka bir çalışmada karbakol ile indüklenen bronşial hiperreaktivitede azalma saptanmıştır. Başka bir çalışmada 186 hastaya 10 mg cettrizin verilmiş ve polen mevsiminde astım

semptomlarında belirgin iyileşme kaydedilmiş. Günde 1 kez 5 mg loratidin ve 120 mg pseudoefedrin günde 2 kez verilerek yapılan bir çalışmada astım semptomlarında iyileşme, 1. saniyede zorlu expiratuvar volüm (FEV1) değerinde artış ve salbutamol ihtiyacında azalma saptanmıştır (54).

2.5. Astım ve Alerjik Rinit Arasındaki Klinik İlişki

Astım olguları için rinitin, rinit olguları içinde astımın bulunması her iki hastalığın kontrolünü ve maliyetini arttırır. Astım ile birlikte AR varlığının acil birime başvuruyu iki kat ve hastaneye yatışları %50 arttırdığı gözlenmiştir (55, 56). Astımla birlikte AR varlığı yıllık kısa etkili beta mimetik kullanımını %75 arttırır (56). Her iki hastalık birlikteliğinde yıllık tedavi maliyeti %34 daha fazladır (57). Rinitli ve astımlı olgularda tek başına riniti olanlara göre fiziksel engellenme ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (58). AR ve astım klinik aktivite açısından birbirine paralel bir çizgi izlemektedir. Rinitin şiddeti arttıkça astımın daha kötüleşmesinin birkaç nedeni olduğu düşünülmektedir (3, 54, 59).

- 1) Alerjen madde inhalasyonu
- 2) Ağız solunumuna geçilmesi
- 3) Nazofarengobronşial Refleks
- 4) Alerjenin oluşturduğu inflamasyonun Sistemik Yayılımı

Üst hava yolları aeroalerjenlere ve çevresel iritanlara alt hava yollarına göre daha sık ve daha yoğun olarak maruz kalır. Bu durum AR prevelansının astıma göre daha yüksek olmasına ve AR'nin sıklıkla astımdan önce çıkmasına bir açıklama olabilir (59). Alerjen ile temas sonrası üst hava yolu mukozası ve paranasal sinüsler tarafından salınan inflamatuvar maddelerin akciğere aspire edilmesinin astıma neden olabileceği düşünülmektedir (3). Konjesyonda olduğu gibi üst hava yolunun fonksiyon bozukluğu ile ağız solunumuna geçilmesiyle alt hava yolları bu koruyucu etkenlerden uzak kalarak olumsuz olarak etkilenir ve böylece tüm hava yolunun homeostazı bozulur. Hassas kişilerde bu durum inflamatuvar değişikliklere ve Bronş hiperreaktivitesinde artışa neden olabilir (3, 60). Nazal solunum egzersize bağlı alt solunum yollarındaki kuruma ve soğumayı en aza indirir. Ayrıca ağız solunumu sırasında yapılan egzersiz, aynı miktar nazal solunum ile yapılanaya göre astımlılarda FEV1'de önemli düşüşe neden olmaktadır oysa ki normal nazal solunum

sürdürülürse bu önlenebilirdi (61). Mekanik veya kimyasal olarak burun, trakea, larenks veya solunum yollarının herhangi bir yerindeki reseptörlerin uyarılması aksırık, öksürük veya bronkokonstriksiyona neden olarak alerjen veya iritanların daha derin hava yollarına penetrasyonunu önler (60). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise üst veya alt hava yollarının herhangi birindeki alerjen maruziyeti ve sonucunda gelişen inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olup, sonuçta her ikisinin ortak etkilendiği ileri sürülmektedir (3, 62, 63, 64). Sistemik inflamasyon konusunda en önemli kanıt nazal alerjen provakasyonundan sonra periferik kanda gözlenen eozinofilidir. Braunstahl ve ark. AR'li olgulara nazal alerjen provakasyonundan sonra hem nazal mukozada hem bronşlarda hem de periferik kanda eozinofil artışını göstermişlerdir (65). Bir başka çalışmada da nazal provakasyon sonrasında periferik lökositlerden spontan sitokin deşarşı olduğu gösterilmiştir (66). Yine Gaga, astımlı hastalarda AR eşlik etmese de nazal mukozada eozinofil infiltrasyonunun olduğunu göstermiştir (67). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Bavbek, astımı olmayan rinitli vakalarda hava yollarında astımlı hastalardakine benzer değişiklikler saptamıştır (68).

Sonuç olarak; günümüzde çoğu araştırmacı rinit ve astımı “tek hava yolu inflamatuvar ve aşırı cevaplılık sendromu” olarak tanımlamaktadır. Hekimlerin tedavide her iki hastalığı da göz önünde bulundurması gerekmektedir. Alerjik rinit astım gelişimi için hem bir risk faktörüdür hem de şiddetini arttıran bir hastalıktır (2, 3, 54).

2.6. Uyku Fizyolojisi

Uyku; organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyanıklar ile geri döndürülebilir bir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır (54). Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbirisi tek başına uyku veya uyanıklıktan sorumlu değildir. Uyanıklık beyin sapından gelen asendan eksitatör uyarıların kortikal aktivasyonu sağlamasıyla oluşur. Ana asendan eksitatör kaynak beyin sapındaki retiküler formasyon nöronlarıdır. Mezensefalik retiküler formasyondan çıkan uyarılar talamus yoluyla, kortekse ulaşmaktadır. Retiküler

formasyon dışında posterior hipotalamusta bulunan histaminerjik nöronların ve kolinerjik bazal ön beyinde uyanıklıkta rolleri vardır. Uyku ise santral histaminerjik reseptörlerin farmakolojik blokajı, histamin sentezini sağlayan enzimlerin inhibisyonu, histaminerjik nöronların hasarı veya GABA agonistleri ile bu nöronların hiperpolarizasyonu sonucu oluşur (54, 69).

2.6.1. Uyku Evreleri

Normal uyku mimarisinin anlaşılması beyin fonksiyonlarının incelenbilmesi ile mümkün olmuştur. Elektroensefalografi (EEG) ilk kez 1929 yılında, bir Alman bilim adamı olan, Hans Berger tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Normal uyku sırasında EEG’ de değişik dönemler izlenir. Hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği NREM dönemi olarak genelde iki bölümde incelenmektedir. Uykunun yaklaşık %20-25’lik bölümü REM diğerleri NREM döneminde geçmektedir (70).

2.6.2. Rem Dönemi

Uykunun %20-25’ini oluşturur. Düşük voltajlı değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaybedildiği dönemdir. Uykudan REM dönemlerinde uyananların yaklaşık %80’i uyanırken son gördükleri rüyaları hatırlayabilir.

2.6.3. NON-REM Dönemi

3 evreden oluşmaktadır;

Evre 1; uykuya dalma aşamasında ilk dönem, uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Uykunun %3-5’ini oluşturur. Sakin uyanıklık durumunda gözler kapalı iken görülen, 8-13 Hz frekansta olan, Alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktiviteli 4-7 Hz frekansta 0,5 saniyelik verteks bölgesinde (V dalgaları) yüksek amplitüdü dalgalar belirir.

Evre 2; yüzeysel uyku dönemidir. Uykunun %50-60’ı bu dönemde geçmektedir. Frontosantral yerleşimli 12-14 Hz frekansta 0,5 saniyeden uzun süren sünüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve iyi ayırt edilen negatif keskin ve pozitif

komponenti olan 0,5 saniyeden uzun süren maksimum amplitüdü K kompleksleri görülür.

Evre 3; derin uyku dönemidir. Uykunun %10-20' sini oluşturur. Yüksek amplitüdü yaygın ve düzensiz 0.5-2 Hz frekansta yavaş dalgalardan oluşur. Yavaş dalgalı uyku zamanı yaşın ilerlemesi ile azalır ve çok yaşlı bireylerde yavaş dalga uykusu tam olarak kaybolabilir (6, 54, 69, 70).

2.6.4. Uyku Döngüsü

Erişkinler uykuya NREM dönemi ile başlar ve en az 80 dakika sonra REM dönemine geçer ve gece boyu her 90 dakikada bir NREM, REM döngüsü 4-5 kez tekrarlar. İlk uyku NREM dönemi evre 1 ile başlar ve yalnızca birkaç dakika sürer ve uyanma eşiği düşüktür yani hafif sesli uyarı ile veya dokunmakla kolayca uyanır. Daha sonra kişi evre 2 uykuya geçer bu 10-25 dakika sürer uyanma için evre 1 uykuya göre daha yoğun bir uyarana gerektirir. Uyku derinleşirse evre 3 uykuya başlar ve evre 1 ve evre 2' ye göre daha yoğun bir uyarana ile uyanabilir ve 20-40 dakikada ilk döngü tamamlanmış olur. Bunu 5-10 dakika süren evre 2 uykusu izler ve REM dönemi yaklaşmıştır. İlk REM dönemi 1-5 dakika gibi oldukça kısadır. Evre 3 uykusu sabaha karşı süresi iyice azalır ve kaybolur (69).

2.6.5. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku bozukluklarıyla ilgili ilk sınıflama 1979 yılında yapılmıştır ve bu sınıflamada semptomlar temel alınmıştır (71). Uyku patofizyolojisi ile ilgili bilgilerin artmasıyla yetersiz kalan bu sınıflama geliştirilerek, Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association-ASDA) tarafından Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders -ICSD) ismi ile 1991 yılında yayınlanmıştır. ASDA'nın başlattığı bu girişime, Japonya, Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinin uyku dernekleri de katılmış, 1997 ve 2005 yıllarında yenilenmiştir. Bu sınıflamada 85 hastalık, klinik özellikleriyle anlatılmakta ve kesin teşhis kriterleri belirtilmektedir (Tablo 4) (72,73). Ancak pratik uygulamada halen eski sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 5) (74).

Tablo 4. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması

1. İnsomniler
2. Uykuyla ilişkili solunum hastalıkları . Santral uyku apne sendromu . Obstrüktif uyku apne sendromu . Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar . Uykuyla ilişkili diğer solunumsal hastalıklar; sınıflandırılmayanlar
3. Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomniler
4. Uykunun sirkadiyen ritm bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular
8. Diğer uyku hastalıkları

Tablo 5. Pratik sınıflama ile ICSD-2 sınıflamasının karşılaştırılması

Pratik sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Basit horlama	Uyku bozukluklarının 7. Grubu olan izole semptomlar içinde “ Horlama” olarak sınıflandırılmış.
2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu	Varlığı halen tartışmalıdır. Yeni sınıflamada OUAS’ ın bir paterni olarak tarif edilmiştir.
3. Obstrüktif uyku apne sendromu	Uykuyla ilişkili solunum hastalıkları 2. Başlık
4. Santral uyku apne sendromu	Uykuyla ilişkili solunum hastalıkları 1. Başlık
5. Overlap sendromu	“ medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” başlığı altında “pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağlı” ve “Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı” alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır.
6. Obezite hipoventilasyon sendromu	“medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” başlığı altında “nöromuskuler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı” alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır.

2.6.6. Tanımlar (70, 75, 76, 77)

Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne en az 10 saniye süre ile solunum sisteminde hava akımının kesilmesidir. Üç tiptir; solunum çabasının olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına obstrüktif apne, hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasına santral apne denir. Başlangıçta santral tipte olan apnenin obstrüktif tipte devam etmesine mixt tip apne denilir son yıllarda bu olaylarda obstrüktif tip apne olarak yorumlanmaktadır.

Hipopne: Hava akımında en az 10 saniye veya daha fazla süreyle %50 azalmayla birlikte oksijen satürasyonunda %3' lük düşme veya arousal gelişmesidir.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler olmasıdır.

Arousal ilişkili solunum çabası (Respiratory effort related arousal-RERA): Apne veya hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousalla sonlanan bir durumdur.

Solunum sıkıntısı indeksi (Respiratory disturbance indeks-RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA' ların toplam sayısıdır.

Oksijen desatürasyon indeksi (ODI): Uyku saati başına düşen oksijen desatürasyonlarının sayısıdır.

Apne- hipopne indeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin sayısıdır.

2.6.7. Basit Horlama

Horlama, orta yaş erkek popülasyonunun %44, kadın popülasyonunun %28'inde görülen önemli bir sorundur. Genellikle hastanın eşi tarafından belirlenir. Horlama sesi rijit desteği olmayan, kollabe olabilen epiglottan koanaya kadar olan hava yolundan kaynaklanır. Yumuşak damak, uvula, tonsil ve plikalar, dil kökü, farengal kaslar ve mukoza vibrasyonu bu sesin kaynağını oluşturur. Üst solunum yolu (ÜSY)'daki kaslarda tonus azalması sonucu dil posteriora kayarak diğer gevşek dokularla beraber vibrasyona yol açar ve negatif basıncın oluşturduğu türbülant akım horlamanın daha gürültülü olmasına neden olur. Bu durum hastanın solunumunu veya uyku kalitesini etkilemiyorsa basit horlama olarak tanımlanır.

Tonsil, adenoid hipertrofisi, obezlerde artmış farengal yağ dokusu, yumuşak damak ve uvulanın normalden uzun olması, makroglossi gibi yer işgal eden lezyonlar ve burnun tıkanık olması horlama nedenleri arasında sayılabilir.

2.6.8. Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS)

Apne ve/ veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu toraks içi negatif basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan: gündüz aşırı uyku hali (GAUH) eğilimi ile karakterize klinik durumdur (78). Asemptomatik hastalarda prevalansı bilinmemektedir. Uyku merkezlerine horlama ve GAUH yakınmalarıyla başvuran hastaların %10-15'inde UARS olduğu bildirilmektedir. Kadın ve erkeklerde dağılımı hemen hemen eşittir. Her yaşta görülebileceği gibi, çocuklarda görülmesi daha sıktır (79). OUAS ve UARS semptomları birbiri ile büyük benzerlik göstermektedir (80). UARS' lı erişkin olgularda en belirgin semptomlar, GAUH ve yorgunluktur (78, 81). Tanı için AHI' nin 5'in altında olması ve Elektroensefelografi (EEG)'de arousalların (ya da RERA' nın) saatte 10'dan fazla olması gereklidir (78, 79). Uykuda solunum bozuklukları; basit horlamadan obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS)'na kadar uzanan bir dizi hastalık grubundan oluşmaktadır. Yaş, kilo alımı gibi faktörlerle evreler arası geçiş mümkün olmaktadır (77, 82).

2.6.9. Santral Uyku Apne Sendromu

Uykuda solunum bozuklukları hastalıkları içerisinde apneik hastaların %5-10' unda görülür (74). Santral apne solunum merkezinin "soluk al" emrini vermemesi nedeni ile ortaya çıkan durumdur. Santral apne-hipopne indeksinin beşten fazla ve tüm apne, hipopnelerin %50' den fazlasının santral tipte olması ile beraberinde semptomlarında eşlik etmesi durumunda santral uyku apne sendromundan söz edilir. Hiperkapnik ve Non-Hiperkapnik olmak üzere iki tipte görülür. Hiperkapnik tip; santral alveolar hipoventilasyon (primer ve sekonder) ve solunum kas zayıflığı olmak üzere iki, Non-Hiperkapnik tip ise idiyopatik santral uyku apnesi ve Cheyne-stokes solunumu olmak üzere iki alt başlıktır. Cheyne-stokes solunumu özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda olmak üzere serebrovasküler sorunlar ve böbrek yetmezliği olan olgularda da görülmektedir. Kalp yetmezliğinde %25-40, inme sonrası %10 görülebilir. Solunum kayıtları, santral apne ya da hipopnelerle kesilen kreşendo-dekreşendo (baklava dilimi görüntüsü) tarzında bir görünüm gösterir (70).

2.6.10. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu (OHS)

Morbid obezite (beden kitle indeksi>40) ve bunun dışında hiçbir şekilde açıklanamayan alveolar hipoventilasyon, hipersomnolans, uykuda ve gündüz hipoksemi, hiperkapni ve uykuda parsiyal karbondioksit basıncı (PaCO₂)'nın en az 10 birim yükselmesi ile karakterize bir sendromdur. Oksijen satürasyon düşüklüğü sıklıkla pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi ile sonuçlanır (70, 74).

2.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.7.1. Tanım

OUAS, uyku esnasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (73).

2.7.2. Prevalans

OUAS, her iki cinste, tüm ırk ve etnik gruplarda, her yaş ve sosyoekonomik düzeyde görülebilen ve en sık karşılaşılan uykudaki solunum bozukluğudur (83). Stradling 1980'li yıllardan beri yapılan prevalans çalışmalarını toplayıp AHI üzerinden değerlendirmiş, buna göre OUAS prevalansını %1 ila %5 arası bulmuştur (84). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (85).

2.7.3. Fiziopatoloji

OUAS'lı hastalarda Üst Solunum Yolu (ÜSY)'undaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin, velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralümenal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir (86, 87, 88).

OUAS patogenezinde en çok kabul görmüş “subatmosferik intralümenal basınç”, “ekspiratuvar daralma”, “azalmış ventilatuvar motor output” ve “starling rezistansı” gibi mekanizmaların birbirini tamamlayıp desteklemesiyle “birleşik teori” oluşturulmuştur.

Birleşik teorinin başlangıç noktası, üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma, torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatör uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur (87, 89).

Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstralümenal ve negatif intralümenal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (87, 88).

Farengeal hava yolunda daralma, farengeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar ardından intralümenal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuvar motor output azalır ve olay yeniden başlar. Ancak burada anlatılan döngünün nasıl başladığı bilinmemektedir (86, 87, 88).

2.7.4. Risk Faktörleri

Bazı kesin risk faktörlerinin bulunması klinik OUAS şüphesini belirgin olarak arttırmaktadır. En güçlü risk faktörleri obezite ve yaşın 65'in üzerinde olmasıdır (90). Diğer risk faktörleri, cinsiyet, ırk, boyun çevresi, sigara, alkol, sedatif kullanımı, genetik faktörler, eşlik eden hastalıklardır. Her yaş grubu için kadın/ erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur. Obezite vücut kitle indeksiyle doğru orantılı olarak OUAS riskini arttırmaktadır. Ayrıca OUAS'ın Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), diyabet, hipotroidi, multipl skleroz gibi birçok hastalıkta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (91).

2.7.5. Tanı

Uyku apne sendromunun tanısında altın standart polisomnografi (PSG)' dir, ancak kesin tanı koydurmasa da PSG öncesi tanı yöntemlerinden de yararlanmak gerekir (Tablo6) (91).

Tablo 6. OUAS'da tanı yöntemleri

1. Klinik tanı	- Semptomlar - Risk faktörleri - İlişkili hastalıklar - Fizik muayene
2. Radyolojik tanı	- Sefalografi - Bilgisayarlı tomografi - Manyetik rezonans görüntüleme - Floroskopi - Akustik Refleksiyon
3. Endoskopik tanı	Nasofarengolarengoskopi
4. Polisomnografi	
5. Multipl uyku latansı testi (MSLT), uyanıklığın korunması testi (MWT)	
6. Diğer	- Kan tetkikleri - Elektrokardiyografi (EKG) - Solunum fonksiyon testi - Arter kan gazları

2.7.6. Semptomlar

OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (Tablo 7) (74).

Tablo 7. OUAS semptomları

Majör semptomlar - Horlama - Tanıklı apne - Gündüz aşırı uyku hali
Kardiyopulmoner semptomlar - Uykuda boğulma hissi - Atipik göğüs ağrısı - Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik semptomlar - 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 - Uykuda anormal motor aktivite
Diğer semptomlar - Ağız kuruluğu - Gece terlemesi - Noktürnal öksürük - Noktüri, enürezis - Libido azalması, empotans - İşitme kaybı - Gastroözefagial reflü

2.7.7. Horlama

OUAS olan hastaların gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca öncesinde sıklıkla şiddetli horlama hikayesi vardır (92). Horlaması olan kişilerin %35'inde apne, apne tespit edilen olguların ise %75'inde horlama tespit edildiği bildirilmiştir (93). Horlama, yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofarengeal pasajdan geçmesi ile oluşmaktadır. OUAS en sık ve en erken görülen semptomudur (92).

2.7.8. Tanıklı Apne

OUAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle bunlara tanık olarak hekime başvurmasının sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren 2

dakikaya kadar uzayabilir. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder (94).

2.7.9. Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)

OUAS' lı hastalar gece boyunca uyumalarına rağmen sabah yorgun kalkarlar. Gün içinde otobüste, ternde, toplantılarda ve hatta arkadaşları arasında uyuyakalırlar. Bunun nedenleri; sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle asıl dinlenmeyi sağlayan evre 3 uykuya ulaşamadıkları, sık apneler oksijen desatürasyonu ile beyin oksijenlenmesinin bozulması, horlama ve apneler sonucu solunum için harcanan çabanın vücutta oluşturduğu aşırı yorgunluktur. Gündüz aşırı uyku halini göstermeye yönelik çeşitli testler vardır. Stanford ve Epworth uykululuk skalaları gündüz uykululuğu gösteren subjektif testlerdir (Tablo 8). Objektif testler ise uykuya dalma testi (Multipl Sleep latency Test-MSLT) ve uyanıklığın korunması testi (Maintenance Wakefulness Test-MWT) ve pupillometridir. MSLT, aşırı uykululuğu olan kimselerin, gündüz uykuya dalma sürelerinin kısaltıldığını göstermeye yönelik, gündüz uygulanan özel bir polisomnografi yöntemidir (54). Uykululuğu değerlendiren bir anket olan Epworth uykululuk skalası sonuçlarının MSLT ile korele olduğu gösterilmiştir (95).

Tablo 8. Epworth uykululuk skalası

Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir? (bunlarda herhangi birini yakın zamanda yapmamış olsanız dahi yapsaydım ne olurdu diye düşünerek yanıt veriniz)				
1.	Oturur durumda kitap veya gazete okurken	0	1	2 3
2.	Televizyon seyrederken	0	1	2 3
3.	Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro gibi)	0	1	2 3
4.	Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğunda	0	1	2 3
5.	Öğleden sonra uzanınca	0	1	2 3
6.	Birisi ile konuşurken	0	1	2 3
7.	Alkolsüz öğle yemeğinden sonra	0	1	2 3
8.	Trafikte arabada beklerken	0	1	2 3
Değerlendirme:				
0-	Kesinlikle yoktur			
1-	Az olasılıkla vardır			
2-	Orta olasılıkla vardır			
3-	Yüksek olasılıkla vardır			
Toplam 10 puan ve üzeri pozitif kabul edilir.				

2.7.10. İlişkili Hastalıklar

OUAS bazı hastalıklardan primer sorumlu iken, bazılarında ise eşlik eden hastalığın sadece bir bulgusu şeklindedir (Tablo 9) (69). Üst solunum yolu çapını daraltan pek çok anatomik bozukluk, OUAS için predispozisyon teşkil eder. Kraniofasial anormallikler, hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon özellikle çocukluk yaş grubunda OUAS'ın en sık görülen nedenleridir (89). Shahar ve ark. Hastaların AHİ değerleri yükseldikçe kardiyovasküler hastalıkların da arttığını, koroner arter hastalığından ziyade kalp yetmezliği ve inme ile daha fazla bağlantılı bulunduğunu bildirmişlerdir (96). OUAS'lıların %30-50' sinde hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak sistemik hipertansiyon saptanır. İdiyopatik hipertansiyon tanısı alanların ise %22-30'unun OUAS'lı olduğu saptanmış ve OUAS tedavisiyle hipertansiyonun gerilediği veya kaybolduğu gösterilmiştir (54,97). Kişilik değişiklikleri, agresiflik veya depresyonda sık görülebilir. Hastalarda libido azalması da bildirilmiştir. OUAS tedavisiyle bu tür psikolojik problemlerin düzeldiği gösterilmiştir (98).

Tablo 9. OUAS ile ilişkili hastalıklar

Üst solunum yolu patolojileri	Hipertrofik tonsil, Adenoid vejetasyon, Septum deviasyonu, Alerjik rinit, Nazal polip, Makroglossi, Larenks hastalıkları, Makro ve retrognati
Akciğer hastalıkları	Obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA; Astım), Restriktif akciğer hastalıkları
Endokrin hastalıklar	Diyabetes mellitus, Hipotroidi, Obezite, Akromegali
Kardiyovasküler hastalıklar	Hipertansiyon, Kalp yetmezliği, Koroner arter hastalıkları, Aritmiler
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Gastroözefagial reflü
Kollajen doku hastalıkları	Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritamozus, Crest Sendromu
Nörolojik hastalıklar	Nöropatiler, Primer kas hastalıkları, Spinal hastalıklar, Myastania Graves
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, Psikoz
Diğer uyku hastalıkları	Uykuda periyodik hareket bozukluğu, Narkolepsi, İnsomni

2.7.11. Radyolojik Tanı

Sefalografi: Baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. Bu grafi üzerinde kemik ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktalar belirlenerek, mesafe, açı ve alan ölçümleri yapılmasına ise sefalometrik analiz denir. OUAS etyolojisinde önemli yeri olan birçok kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile saptanabilir. Bilgisayarlı tomografi üstün hava yolu kemik rezolusyonu sayesinde, üst solunum yolu boyutlarını ve kesitsel alanını başarıyla ortaya koyar. Ağız içi araç uygulamaları ve cerrahi öncesi değerlendirmede çok yararlıdır. Manyetik rezonans (MR) ise üst solunum yolu ve adipoz doku dahil tüm yumuşak dokuların supin pozisyonda aksiyal, sagittal ve koronal kesitsel alan ve hacimlerini en iyi şekilde gösterebilen non-invaziv bir tetkiktir. Akustik refleksiyon; üst solunum yoluna gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan, radyasyon içermeyen, non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Floroskopi ise geçmişte üst solunum yolunun dinamik görüntülenmesi için kullanılmış, ancak yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Nasofarengelarengoskopi; burundan glottise kadar üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve OUAS' lı olgulardaki hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir (54, 99).

2.7.12. Polisomnografi

Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılmıştır. Holland'ın tanımına göre, polisomnografi, gece boyunca uykuda bir çok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasını belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir (100). OUAS tanısı için altın standart yöntemdir. Standart polisomnografi esnasında kaydedilmesi gereken parametreler tablo 10' da görülmektedir. EEG, elektrookülografi (EOG), submental elektromiyografi (EMG), uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1, 2), derin uyku (NREM evre 3) ve REM uykusunun ayrımını ve bu sırada oluşabilecek patolojilerin değerlendirilmesini sağlar. Oronazal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketleri), apnenin varlığını tespiti (obstrüktif, santral, mixt ayrımı) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen

satürasyonun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, dercesini ve süresini saptar. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG tibialis ile uyku sırasında periyodik bacak hareketleri araştırılır (74). OUAS’da karakteristik PSG bulguları;

1. yüzeysel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM döneminde azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80’ den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar saptanır.
3. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları
4. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tiptir.
5. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
6. Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

OUAS’ın polisomnografik sınıflaması tablo 11’de görülmektedir (74, 80).

Tablo 10. Standart polisomnografi parametreleri

1.	Elektroensefelografi
2.	Elektrookülografi
3.	Elektromiyelografi (submental-EMG)
4.	Oro-nazal hava akımı
5.	Torako-abdominal hareketler
6.	Oksijen satürasyonu
7.	Elektrokardiografi
8.	Elektromiyelografi (tibial-EMG)
9.	Vücut pozisyonu

Tablo 11. OUAS sınıflaması

AHI değeri	OUAS derecesi
5<	Basit horlama
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

2.8. Overlap Sendromu

İlk kez 1985 yılında Flenley tarafından kullanılan overlap sendromu ismi, OUAS'ın, obstrüktif (KOAH, Astım, Kistik fibrozis) ve restriktif (İAH) solunum sistemi hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Flenley hem OUAS hem de obstrüktif akciğer hastalıklarının tek başına olmalarına göre birlikteliğinde hipokseminin ve kardiyopulmomer fonksiyon bozukluklarının daha şiddetli ve daha agresif tedaviye gereksinim duyduklarını saptamıştır.

2.9. Uykuda Solunum

Sağlıklı kişilerde gerek NREM gerekse REM uykusunda tidal volüm, alveolar ventilasyon, kan gazları, solunum hızı ve ritminde belirgin değişiklikler görülür (Tablo 12) (5).

Tablo 12. Uyku evrelerine göre solunumu etkileyen parametrelerin değişimi

Uyku evreleri	NREM evre 1,2	NREM evre 3	REM, Tonik	REM, Fazik
Solunumun düzenlenmesi	Metabolik	Metabolik	Davranışsal	Metabolik
Solunum paterni	Peryodik/düzenli	Düzenli	Düzensiz/düzenli	Düzensiz
O ₂ ve PcO ₂ 'ye solunum yanıtı	Düşük	Düşük	Daha düşük	En düşük/yok
Üst solunum yolu rezistansı	Normal	Yüksek	Yüksek	En yüksek
Göğüs kafesi hareketi	Normal	Normal/ artmış	Azalmış	Yok
Karın hareketi	Normal/ azalmış	Azalmış	Yok	Yok/paradoksal
Dakika ventilasyonu	Düşük	Düşük	Çok düşük	Değişken
PaO ₂	Düşük	Daha düşük	En düşük	Değişken
PaCo ₂	Yüksek	Daha yüksek	En yüksek	Değişken

2.9.1. Ventilasyondaki Değişiklikler

NREM uykusunda dakika ventilasyonu tidal volümdeki azalmaya bağlı olarak %5-10 oranında azalır. REM uykusunda ise solunum oldukça değişkendir ve bu azalma özellikle yoğun göz hareketlerinin görüldüğü fazik REM döneminde %40'lara varacak kadar belirgindir. Uyku sırasındaki bu alveolar hipoventilasyondan, bazal metabolizma hızı, uyanıklık uyaranlarının kaybolması,

ÜSY rezistansında artış ve azalmış kemosensitivite sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin üzerine REM uykusunda, santral solunumsal uyarının ve solunum kasları tonusunun azalması da eklenince hipoventilasyon çok daha belirgin hale gelmektedir.

2.9.2. Kan Gazlarındaki Değişiklikler

Uyku sırasında alveolar ventilasyondaki azalma sonucu PaCO₂: 2-8 mmHg kadar yükselir, PaO₂: 3-10 mmhg ve saturasyon %1-2 kadar azalır.

2.9.3. Solunum Hızı ve Ritmi

Uykunun ilk 10-60 dakikasında uyanıklık ve NREM evre 1-2 arasında sık geçişler görülür. solunum düzensizdir ve Cheyne-Stokes solunumuna benzer şekilde tidal volümde azalma ve artmalar izlenir. Evre 3 uykunun başlamasıyla solunum düzenli hale gelir ve tamamen otonomik sistemin kontrolü altındadır. REM uykusunda özellikle fazik REM' de ise solunum tekrar düzensiz hale gelir, tidal volüm azalır, hızlı ve yüzeysel solunum gözlenir. Bu değişikliklerin nedenleri; uyanıklık uyarılarının kaybı, kemosensitivitenin azalması ve geçici arousallar olarak sıralanabilir.

2.9.4. Kemosensitivite

Uykunun tüm evrelerinde hem hipoksik hem de hiperkapnik ventilatuvar yanıtlar azalır. Hiperkapnik ventilatuvar yanıtta NREM dönemindeki %20-50' lere varan azalma REM döneminde daha da belirginleşir.

2.9.5. Metabolizma

Uykunun başlangıcında metabolizma hızla yavaşlar ve sabaha karşı saat 05.00 civarında tekrar hızlanmaya başlar. Uyku sırasındaki metabolizma hızına paralel olarak ventilasyon da azalır.

2.9.6. Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC)

Uyku sırasında supin pozisyonu ve REM döneminde solunum kasları hipotonisi nedeniyle FRC azalır.

2.9.7. Arousal Yanıtı

Uyku sırasında hiperkapni hipoksemiden daha güçlü bir arousal uyaranıdır. PaCO₂'deki 6-15 mmhg'lık bir artış arousala neden olurken, SaO₂'nin normal bir kişide %75'e kadar düşmesi gereklidir. Görüldüğü gibi uyku, solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir. Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, bazı obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarındaki uyku sorunları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır.

2.10. Astımlılarda Uyku

Birçok astımlı hastada temel problem uyku bozukluğuna bağlı gün içinde yorgunluk ve gündüz aşırı uyku halinin olmasıdır. PSG'de uyku yeterliliğinin azaldığı ve uyku içi uyanıklığın arttığı görülür. Bu durum noktürnal astımlı hastalarda, aynı yaş ve eğitim durumunda olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonların daha bozuk olması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle iş ve okul performansları düşüktür.

Hastaların astım atakları süresince gece semptomları nedeniyle uyku süreleri azalmıştır. Bir gecelik uyku deprivasyonu olması dahi kemostimülasyonun solunum cevabını anlamlı derecede azaltır. Akut ciddi astımlı hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye solunum yanıtının uyku deprivasyonu nedeniyle azalması hipoksemi ve hiperkapni gelişmesinde önemli rol oynar.

Astımlı hastalarda uykuda hipoksemi görülebilir, ancak ciddi hipoksemi nadirdir. Hastaların önemli bir kısmında "wheezing" nedeniyle arousal oluştuğunda hipoksemi de saptanır. Hem aile hekimlerinin hem de acil servislerin verilerine bakıldığında astım ataklarının gündüze oranla geceleri daha sık olduğu görülür.

Astıma bağlı ölümler nadir görülmekle birlikte gündüze oranla geceleri daha sık oluşur. Ölümlerin neden geceleri daha çok olduğuna dair birçok açıklama vardır. Örneğin; hastaların uyku sırasında hipoksemi, hiperkapni ve havayolu direnç artışı nedeniyle duydukları rahatsızlık, uyku deprivasyonu yüzünden daha güçlükle arousal

oluşturur ve uyanıklığa yol açar. Gece boyunca hastayı hastaneye götürmek için yardım konusundaki gönülsüzlük ve ihmalde bir faktör olabilir. Aslında pek çok hastada hastanede solunum arresti olmaktadır ama tıbbi yardım için gecikmenin ölümlerin oluşmasındaki etkisi de açıktır (5).

2.11. Noktürnal Astım ve Uyku

Astım toplumun en az %5'ini hayatlarının belli bir döneminde etkileyen bir hastalıktır. Astım semptomlarının gece ortaya çıktığı duruma noktürnal astım denir. Astımdan farklı bir durum değildir (5).

2.11.1. Noktürnal Astım Patogenezi

Sağlıklı kişilerde de gece boyunca bronkokonstrüksiyon oluşur ama minimal düzeyde olması nedeniyle herhangi bir semptom vermez. Sağlıklı kişilerde gece boyunca tepe expiratuvar akım hızı (PEF) düşüşü ortalama % 8 olarak bildirilirken, astımlı hastalarda bu değer ortalama %50 olarak bulunmuştur. Astımlı hastalarda gecenin hava yolu üzerine etkisi, soğuk hava, metakolin veya histaminin etkisi gibidir. Bronşial daralma sirkadiyen özellik gösterir ama zamanın gece olmasından bağımsız olarak hastanın uyuyor olması ile de ilişkilidir. Vardiyalı çalışanlarda vardiya değişikliği ile PEF değişkenliği günler içinde yeni uyku saatlerine göre adapte olur (101).

Gece bronkokonstrüksiyon için olası nedenler ve mekanizmalar şunlardır (101-102);

1. Bronşların soğuması
2. Supin pozisyon
3. Yatak odasındaki alerjenler
4. Gastroözefagial reflü
5. OUAS ve horlama ile birliktelik
6. Parasempatik tonusun artışı
7. Nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) bronkodilatör tonusun azalması
8. Hormonal değişim
9. Hava yolu inflamasyonu

2.12. Astım + Ouas Birlikteliği

OUAS'ın noktürnal astım patogeneğinde rol oynadığı ve OUAS + bronş astımı birlikteliği olan olgularda, uyku apnesinin astım ataklarını provake edebileceği bilinen bir gerçektir. Ayrıca OUAS'ın klasik tedavisi olan nazal CPAP tedavisinin de bu hastalarda güvenle kullanılabileceği, üstelik bu tedavinin astım ataklarını, özellikle noktürnal atakları kontrol altına alacağı bildirilmektedir. İlginç olanı, bu birlikteliğin olmadığı OUAS'lı olgularda da bronşiyal hiperreaktivitenin (BHR) olduğu ve hatta bunun CPAP tedavisi ile azaldığı ileri sürülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada OUAS'lıların %22'sinde bronşiyal hiperreaktivite saptanmış, ancak OUAS'ın ağırlığı ile bronşiyal hiperreaktivite derecesi arasında korelasyon bulunamamıştır (5,7,103).

Bronşiyal hiperreaktivite saptanan OUAS'lı olgularda OUAS'ın ağırlığı ile BHR derecesi arasında korelasyon olmayışının nedeni tartışmalıdır. Bu konuda BHR etyolojisinin multifaktöryel oluşu veya çalışma gruplarının küçük oluşu neden olarak gösterilebilir. Daha geniş serili çalışmalar ve bu olgulara uygulanacak nazal CPAP tedavisi sonuçları OUAS-BHR ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Obstrüktif apne, OUAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi (karotis cisimciklerin stimülasyonu yoluyla refleks bronkospazma yol açabilir), mekanik faktörler (astım atakları üst havayolu kalibresinde belirgin azalma ile ilişkili olup, bu durum OUAS'lılarda sık görülür) ve vagal stimülasyon (OUAS'lılarda sıklıkla izlenen müller manevrası potent bir vagus stimülatörüdür) gibi birkaç yolla hiperreaktif havayolu hastalığını provake edebilir.

Noktürnal bronkokonstrüksiyon, uyku bölünmelerine, hipoksemiye hatta uykuda ani ölüme yol açabilir. Bu nedenle OUAS'a ek olarak astımı bulunan bireylerde arousal sayısı daha yüksek, noktürnal hipoksemi daha ağırdır. Ayrıca OUAS'a bağlı üst havayolu rezistansındaki artışa refleks olarak gelişen bronkokonstrüksiyon, noktürnal astım semptomlarının ağırlaşmasına neden olur (5).

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Grubu

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu, 29.06.2010 tarih ve 12 toplantı sayılı 7 nolu kararı, izni ile yapıldı.

Çalışma grubunu Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Uyku Laboratuvarına Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran ve bir gece boyunca polisomnografi yapılan 43 erişkin astımlı ve 13 erişkin alerjik rinitli ve 19 erişkin astım ile alerjik riniti olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Uygulama ve Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları anabilim dalı uyku laboratuvarında bir gece boyunca polisomnografi yapılan ve Global Initiative for Asthma (GINA) 2006'ya göre astım tanısı alan, ARIA 2006'ya göre alerjik rinit tanısı alan ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Astım dışında Kronik akciğer hastalığı (KOAİ, İAH gibi) olanlar, astım atağında olanlar ve alerjik rinit dışında riniti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.4. Astım Tanısı

Olguların ayırıcı tanıları GINA 2006 kriterlerine göre yapıldı. Tüm olguların genel ve mesleki anamnezleri, fizik muayeneleri, biyokimyasal tetkikleri, akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri, total IgE değerleri, spesifik IgE değerleri, prick cilt testleri hasta dosyalarından değerlendirildi.

3.5. Alerjik Rinit Tanısı

Olguların ayırıcı tanıları ARIA 2006 kriterlerine göre yapıldı. Olguların genel ve mesleki anamnezleri, ayrıntılı kulak burun boğaz ve genel fizik muayeneleri, biyokimyasal tetkikleri, waters ve akciğer grafileri, paranasal sinüs tomografileri, solunum fonksiyon testleri, total IgE değerleri, spesifik IgE değerleri, prick cilt testleri hasta dosyalarından değerlendirildi.

3.6. Dosyaların İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarındaki sonuçlar değerlendirildi.

3.6.1. Polisomnografi Tetkiki

Hasta bir gece uyku laboratuvarında Compumedics 44 kanallı E serisi marka polisomnografi cihazına bağlanarak uygulanan PSG tetkikinde;

EEG (Elektroenselelografi)

EOG (Elektrookülografi)

Çene EMG (Elektromiyografi)

EKG (elektrokardiyografi)

Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral termistor ve nasal kanül ile)

Horlama kayıtları

Arterial oksijen saturasyonu (pulse oksimetri ile) kayıtları

Toraks hareketleri

Abdomen hareketleri incelendi. Retchschaffen, Kales rehberi ve American Sleep Disorders Association (ASDA) kriterlerine göre birbiri ile uyumu %80 olan iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından skorlanan PSG verileri hastaların dosyalarından tarandı.

3.6.2. Solunum Fonksiyon Testi

Hastalara Medgraphics Marka Elite DX Model pletismograf aleti kullanılarak yapılan solunum fonksiyon değerleri,

3.6.3. CPAP Tedavisi

Hastalara konulan tanılara göre verilen CPAP (Sürekli pozitif basınçlı hava) tedavisi,

3.6.4. BPAP Tedavisi

Hastalara konulan tanılara göre verilen Bi-Level Positive Air Pressure-BPAP (İnspiryumda ve ekspiryumda değişen basınçta pozitif basınçlı hava) tedavisi,

3.6.5. Ağız İçi Araç Tedavisi

Non-invazif mekanik ventilasyon (CPAP-BPAP) tedavilerini kabul etmeyen ve/veya tolere edemeyen hastalara dış hekimliği tarafından hasta için özel yapılan ağız içi araç tedavisi,

3.6.6. Cilt Testi

Stallergenes tarafından üretilen standart olarak titre edilmiş tek veya karma 33 alerjen kullanıldı.

3.6.7. Total IgE

Enzim immünassay yöntemi ile Medix Biotech tarafından üretilen “Ig E enzyme Immunoassay test kit CN:KIF 4064” kiti ile serum total Ig E düzeyi ölçüldü. 15 yaş üzeri için 100 IU/ml üzeri anormal olarak kabul edildi.

3.6.8. Spesifik IgE

Fluoro Enzyme Immuno Assay yöntemi ile Unicap 100 Pharmacia Diagnostics, A, B Uppsala Sweden 2000 marka cihazıyla bakıldı.

3.6.9. Diğer tetkikler

Tüm polisomnografi yapılan hastaların tetkik öncesinde OUAS’ın majör semptomları olan horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk halini de içeren uyku öncesi ve uyku sonrası anket formları dolduruldu. Biyokimya, tam kan tetkikleri,

kandaki eozinofili değerleri, serum IgE düzeyleri, solunum fonksiyon testleri, cilt testi ve PA akciğer grafileeri incelendi.

3.7. Tanımlar

Horlama: Haftanın en az 5 gecesı horlamanın olması

Tanıklı apne: OUAS'lı hastaların eşleri veya yakınlarının gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu tanımlaması

Gündüz aşırı uykululuk hali; Gündüz Aşırı Uyku Hali derecesini değerlendirmek için Epworth Uykululuk Skalası testi kullanıldı. Kişinin gün içi değişik durumlarda uykuya eğilimini ölçen 8 sorudan oluşur. Skor 0-24 arasında değişir. Skorun 10 ve üzerinde olması gün içi uykuya eğilimin bir göstergesidir (104).

OUAS Şiddeti: Apne- Hipopne indeksine (AHİ) göre değerlendirme yapıldığında;

- Normal AHİ < 5
- Hafif Uyku Apnesi: AHİ 5-15 arası,
- Orta Şiddette Uyku Apnesi: AHİ 16-30 arası,
- Ağır Şiddette Uyku Apnesi: AHİ > 30

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından [yaş, Vücut kitle indeksi - (VKİ), AHİ, uyanık satürasyonu, ortalama desatürasyon, IgE, rem uyku yüzdesi, evre 1 uyku yüzdesi, evre 2 uyku yüzdesi, evre 3 uyku yüzdesi, uyku latensi, uyanık kalp hızı, NREM kalp hızı, REM kalp hızı, Desatürasyon İndeksi (DI)] elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını sağlıyor ise varyans analiz tekniği ile (one-way ANOVA) analiz edilmişlerdir. Parametrik testlerin ön şartları yerine gelmiyor ise non-parametrik testlerinden kruskal-wallis testiyle analiz edilmişlerdir. Varyans analizi sonucunda grup ortalamaları arasında fark var ise bu farklar Tukey testiyle ortaya konmuştur, kruskal-wallis testi sonucunda grup ortalamaları arasında fark var

ise bu farklar Bonferroni-Dunn testiyle ortaya konmuştur. Gruplar cinsiyet, sigara, horlama, tanıklı apne, g ni i uyku hali ve reflü gibi olgularını her biriyle ayrı ayrı iki yönlü tablolar oluŐturularak pearson ki-kare testiyle bağımsızlık durumları irdelenmiştir. Ayrıca tüm astımlılar içinde OUAS'lıların oranı, tüm astım+ alerjik rinit' liler içinde OUAS' lıların oranı ve tüm alerjik rinitlilerin içinde OUAS'lıların oranı gibi hesaplanan oranların karŐılaŐtırılmalarında “ Z” testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 hasta (27 E:48 K) tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1; yaş ortalaması 50.53 ± 1.74 yıl olan 43 astım hastasından (11 E:32 K), Grup 2; yaş ortalaması 42.54 ± 3.80 yıl olan 13 alerjik rinit hastasından (8 E:5 K), Grup 3; yaş ortalaması 44.42 ± 2.76 yıl olan 19 astım ile alerjik rinit birlikteliği bulunan hastadan (8 E:11 K) oluşmaktaydı (tablo 13).

Uykuda solunum bozukluğu şikayeti olan bu hastalara tek gece polisomnografi tetkiki uygulandı. PSG değerlendirmesi sonucunda çalışmaya alınan hastalar AHI değerlerine göre üç grupta incelendi: Grup I; yaş ortalaması 48.71 ± 2.76 yıl olan ve normal olarak değerlendirilen 7 hastadan (2 E: 5K), Grup II; yaş ortalaması 45.91 ± 5.74 yıl olan ve üst hava yolu rezistans sendromu olarak değerlendirilen 11 hastadan (1 E:10 K), Grup III; kendi içinde üç alt gruba ayrılan 58 OUAS hastasından oluşmaktaydı: Grup IIIA; hafif OUAS (yaş ortalaması 45.36 ± 2.51 yıl, 12 E:10 K), Grup IIIB; orta OUAS (yaş ortalaması 45.56 ± 2.37 yıl, 9 E:7 K), Grup IIIC; ağır OUAS (yaş ortalaması 52.47 ± 2.62 yıl, 3 E:16 K).Grupların dağılımına göre hastaların demografik özellikleri ve PSG sonuçları Tablo 13 ve 14’de gösterilmiştir.

Hastalık tanısı faktörüne göre gruplandırdığımızda; yaş, VKİ, AHI, uyanık iken O_2 satürasyonu, ortalama O_2 desatürasyon, IgE, REM, Evre 1, Evre 2, Evre 3, uyku latensi, uyanık iken kalp hızı, NREM kalp hızı, REM kalp hızı ve DI özelliklerinin parametrik testlerin en önemli ön şartlarından biri olan varyansların homojenliği ön şartını sağlayıp sağlamadıkları Levene testiyle bakıldı. Bu özelliklerden VKİ, AHI, ortalama O_2 desatürasyon, IgE, REM ve DI’nin ön şartları sağlamadığı görüldü. Parametrik testlerin ön şartlarını sağlayan yaş, uyanık iken O_2 satürasyonu, Evre1, 2, 3, uyku latensi, uyanık iken kalp hızı, NREM kalp hızı, REM i kalp hızı özelliklerinin her birinin ayrı ayrı varyans analizi sonucunda Grup 1,2,3 ortalamaları arasındaki farkların istatistik olarak önemli olmadığı saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalık tanısına göre demografik özellikleri.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Cinsiyet (n)				
Erkek	11	8	8	0.049 ^a
Kadın	32	5	11	
Yaş (yıl Ort.± SE)	50.53±1.74	42.54±3.80	44.42±2.76	ÖD ^b
VKI (kg/m ² Ort.± SE)	35.81±1.70	29.89±1.15	29.63±1.17	ÖD ^c
AHI (olay/saat Ort.± SE)	21.11±3.22	27.09±7.54	12.85±2.11	ÖD ^c
Uyanık iken parmak ucu O ₂ saturasyonu (%Ort.± SE)	92.49±0.67	94.54±0.48	94.16±0.43	ÖD ^b
Ortalama O ₂ desatürasyon (%Ort.± SE)	5.37±0.42	6.23±1.39	4.05±0.30	0.043 ^c
REM (% Ort.±SE)	13.00±1.26	12.62±1.07	12.88±0.76	ÖD ^c
Evre 1 (% Ort. ± SE)	12.41±1.48	9.31±1.79	10.51±2.33	ÖD ^b
Evre 2 (% Ort. ± SE)	58.69±2.11	59.70±3.32	59.87±2.31	ÖD ^b
Evre 3 (% Ort. ± SE)	15.88±1.50	18.55±3.32	16.75±1.91	ÖD ^b
Uyku latensi (dakika Ort. ± SE)	14.60±4.41	16.00±5.06	12.92±3.89	ÖD ^b
Uyanık iken kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	71.46±1.47	70.15±2.06	68.00±1.10	ÖD ^b
REM kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	72.04±2.29	71.38±2.38	71.68±1.65	ÖD ^b
NREM kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	69.76±2.07	70.46±2.09	68.73±1.37	ÖD ^b
DI (olay/saat Ort.± SE)	120.28±17.60	146.30±127.19	85.78±14.75	ÖD ^c
Arousal indeksi (olay/saat Ort. ± SE)	18.08±2.48	25.36±3.62	27.70±3.22	0.003 ^c
Bruksizm indeksi (olay/saat Ort. ± SE)	2.14±0.58	1.94±1.47	4.83±1.01	0.004 ^c
Periodic Limb Movement (PLM) (olay/saat Ort. ± SE)	2.05±1.01	2.72±1.67	1.46±0.63	ÖD ^c
IgE (IU Ort.± SE)	76.84±18.95 (n=26)	275.28±5.33 (n=7)	381.51±91.27 (n=19)	0.000 ^c

Grup 1: astım, Grup 2: alerjik rinit, Grup 3: astım ve alerjik rinit. ÖD: istatistik olarak önemli değil. a: Ki-kare testi p<0.05.

b: ANOVA. c: Kruskal-Wallis testi. p<0.01

Tablo 14. Uyku bozukluğu tanısına göre demografik özellikleri.

	Grup I			Grup II			Grup III			P
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
Cinsiyet (n)										
Erkek	2	1		12	9	3				0.0
Kadın	5	10		10	7	16				
Yaş (yıl Ort.± SE)	48.71± 2.76	45.90± 5.74		45.36± 2.50	45.56± 2.37	52.47± 2.62				ÖD ^Ω
VKI (kg/m ² Ort.± SE)	30.52± 1.74 ab	28.01± 1.12 b		30.56± 1.64 ab	33.70± 2.36 ab	39.88± 2.62 a				0.003 ^Ω
AHI (olay/saat Ort.± SE)	3.07± 0.53	2.37± 0.45		8.55± 0.52	20.83± 1.07	49.18± 4.15				0.000 ^β
Uyanık iken parmak ucu O ₂ satürasyonu (%Ort.± SE)	92.71± 1.77	94.90± 0.84		93.63± 0.44	94.18± 0.42	91.31± 1.21				ÖD ^Ω
Ortalama O ₂ desatürasyon (%Ort.± SE)	4.14± 0.40	3.63± 0.27		4.31± 0.29	4.12± 0.20	8.37± 1.02				0.000 ^β
REM (% Ort.± SE)	16.94± 3.23	11.91± 1.81		14.80± 1.58	11.68± 1.40	10.84± 1.25				ÖD ^Ω
Evre 1 (% Ort.± SE)	8.86± 2.73	10.70± 2.51		12.01± 2.62	12.97± 1.86	10.68± 1.93				ÖD ^Ω
Evre 2 (% Ort.± SE)	55.98± 4.04	56.97± 3.17		59.16± 3.08	60.13± 2.49	60.78± 3.32				ÖD ^Ω
Evre 3 (% Ort.± SE)	18.21± 2.83	20.40± 3.04		14.14± 1.83	15.20± 1.73	17.67± 3.01				ÖD ^Ω
Uyku latensi (dakika Ort.± SE)	19.42± 6.7	27.68± 15.73		11.31± 3.32	9.46± 1.64	12.65± 4.41				ÖD ^β
Uyanık iken kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	71.42± 3.81	71.09± 2.66		68.09± 1.07	66.68± 0.95	75.26± 2.53				ÖD ^β
REM kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	71.00± 3.30 ab	72.54± 3.04 ab		71.09± 1.59 ab	64.87± 4.44 b	78.47± 2.59 a				0.026 ^Ω
NREM kalp hızı (vuru/dakika Ort.± SE)	59.85± 9.17	71.54± 2.85		68.63± 1.35	67.06± 0.95	75.42± 2.50				ÖD ^β
DI (olay/saat Ort.± SE)	31.71± 11.85	15.18± 2.62		53.00± 5.33	128.62± 11.37	267.94± 18.52				0.000 ^β
Arousal indeksi (olay/saat Ort.± SE)	6.53± 0.85	30.07± 4.12		17.80± 2.86	23.98± 2.89	25.35± 4.63				0.000 ^β
Bruksizm indeksi (olay/saat Ort.± SE)	0.83± 0.83	2.57± 0.97		2.72± 0.75	4.70± 1.60	2.09± 0.93				ÖD ^β
PLM (olay/saat Ort.± SE)	0.64± 0.64	2.82± 1.53		0.60± 0.37	4.50± 2.60	1.62± 0.97				ÖD ^β
IgE (IU Ort.± SE)	48.71± 2.76 (n=3)	45.90± 5.74 (n=8)		45.36± 2.50 (n=17)	45.56± 2.37 (n=12)	52.47± 2.62 (n=12)				ÖD ^Ω

Grup I: normal. Grup II: üst hava yolu rezistans sendromu. Grup IIIA: hafif OUAS. IIIB: orta OUAS. IIIC: ağır OUAS. ÖD: istatistik olarak önemli değil. Ω: Anova testi β: Kruskal-Wallis testi. Uyku tanısı faktörünün seviye ortalamaları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde kullanılan Tukey testi sonuçları ortalamaları üzerinde Latin harfler ile gösterilmiştir.

Kruskal-Wallis testi uygulanan Periodic Limb Movement (PLM), VKİ, AHİ, REM ve DI özellikleri bakımından grupların Rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli değildi. Arousal indeksi, bruksizm indeksi, IgE, özellikleri bakımından yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda grupların Rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemliydi ($p<0.01$). Ortalama O₂ desatürasyon özelliği bakımından da grupların Rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Bonnferroni-Dunn testi sonuçları Tablo 15’de Rank ortalamaları üzerinde Latin harfleri ile gösterilmiştir. Bu tabloya göre arousal indeksi Grup 2 ve 3’de rank ortalamaları yüksek olmakla birlikte birbirinden farklı bulunmamış, fakat Grup 1’den farklı bulunmuştur. Bruksizm indeksi Grup 3’te en yüksek değerde olup Grup 1 ve 2’den farklıdır. Ortalama O₂ desatürasyon % ise Grup 1 ve 2’de yüksek iken Grup 3’te düşük bulundu. IgE düzeyi ise özellikle alerjik rinitli hastalarda yüksek tespit edildi.

Tablo 15. Bonnferroni-Dunn testi sonuçları.

	Grup 1 Rank ortalamaları	Grup 2 Rank ortalamaları	Grup 3 Rank ortalamaları	p
VKİ (kg/m ²)	43,09	31,81	30,71	ÖD
AHİ (olay/saat)	37,69	44,31	34,39	ÖD
DI (olay/saat)	37,38	44,00	35,29	ÖD
Arousal indeksi (olay/saat)	30,74b	45,54a	49,26a	0.003*
Bruksizm indeksi (olay/saat)	35,33b	28,08b	50,84a	0.004*
PLM (olay/saat)	37,35	36,92	40,21	ÖD
Ortalama O ₂ desatürasyon %	40,94a	43,50a	27,58b	0.043 ^a
REM %	37,93	38,00	38,16	ÖD
IgE (IU)	18,13b	39,86a	33,03a	0.000*

Gruplar arasındaki farklar küçük Latin harfleri ile gösterilmektedir. Kruskal-Wallis testi $\alpha:p<0.05$ ve *: $p<0.01$.

Uykuda solunum bozuklukları tanısı faktörüne göre hastalar gruplandırıldığında; yaş, VKİ, AHİ, uyanık iken O₂ satürasyonu, ortalama O₂ desatürasyon, IgE, REM, Evre 1, Evre 2, Evre 3, uyku latensi, uyanık iken kalp hızı, NREM kalp hızı, REM kalp hızı ve DI özelliklerinden: uyanık iken O₂ satürasyonu, ortalama O₂ desatürasyon, uyku latensi, uyanık iken kalp hızı, NREM kalp hızı ve DI

özelliklerinin parametrik testlerin ön şartlarını sağlamadığından Kruskal-Wallis testi, diğer özelliklere de varyans analizi tekniği uygulanmıştır.

Yaş, uyanık iken O₂ satürasyonu, IgE, REM, Evre 1,2,3 özellikleri bakımından uyku tanısı faktörünün seviyelerinin ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli değildir. VKİ özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda uyku tanısı faktörünün seviyeleri arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir ($p < 0.01$). Yine REM kalp hızı özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda uyku tanısı faktörünün seviyeleri ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0.05$). Uyku tanısı faktörünün seviye ortalamaları arasındaki farkların belirlenmesinde kullanılan Tukey testi sonuçları ortalamaları üzerinde Latin harfler ile gösterilmiştir (Tablo 14).

Yine uyku tanısı faktörü için yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda AHİ, arousal indeksi, ortalama O₂ desatürasyon % ve DI özelliklerinde uyku tanısı faktörünün seviyelerinin Rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemlidir ($p < 0.01$). Bruksizm, PLM, uyku latensi, uyanık iken ve NREM kalp hızı özellikleri bakımından yapılan Kruskal-Wallis testi sonucunda uyku tanısı faktörünün seviyelerinin Rank ortalamaları arasındaki farklar istatistik olarak önemli bulunmadı (Tablo 16).

Hastalık tanısı ve cinsiyete göre, uykuda solunum bozukluklarının oranları tablo 17’ de gösterilmiştir. Astım hastalarında uykuda solunum bozukluğu (UARS ve OUAS) görülme oranı %86, alerjik rinit hastalarında uykuda solunum bozukluğu (UARS ve OUAS) görülme oranı %92.3 ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalarda uykuda solunum bozukluğu (UARS ve OUAS) görülme oranı %100 olarak bulunmuştur. Tüm astımlı hastalarda OUAS olanların oranı %69.77 olup tüm astım ve alerjik rinitin birlikte bulunduğu hastalarda OUAS’ lıların oranı da %84.21 olup bu iki oran arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Yine tüm astımlılar için OUAS’ lıların oranı ile (%69.77) tüm alerjik rinitlilerin içinde OUAS’ lıların oranı (%84.62) arasındaki fark da istatistik olarak anlamlı değildi. Tüm astım ve alerjik rinitlilerin içerisinde OUAS’ lıların oranı arasındaki fark da istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Hastalık tanısı faktörüne göre astım, alerjik rinit ve astım ile alerjik rinitin birlikte bulunması cinsiyetten ve sigara kullanma durumundan bağımsız değildir (sırasıyla Ki-kare:6.013 ve 14.090, $p<0.05$). Fakat horlama, apne, gün içi uyku hali, reflü şikayetlerinden bağımsız bulundu. Uykuda solunum bozuklukları tanı faktörüne göre incelendiğinde uykuda solunum bozuklukları tanı faktörlerinin cinsiyetten ve apne olup olmamasından bağımsız olmadığı (sırasıyla Ki-kare: 13.125 ve 14.934, $p<0.05$ ve $p<0.01$), fakat uykuda solunum bozuklukları tanılarının ayrı ayrı sigara içme durumu, horlama, gün içi aşırı uyku ve reflü olguları ile hesaplanan Ki-kare testi istatistiği sonucunda uyku tanılarının bu üç olgunun olup olmamasından bağımsız olduğu görülmüştür.

Tablo 16. Bonnferroni-Dunn testi sonuçları.

	Grup 1 Rank ortalamaları	Grup 2 Rank ortalamaları	Grup 3 Rank ortalamaları			P
			A	B	C	
AHI (olay/saat)	10,93d	8,59d	29,50c	48,50b	66,00a	0.000*
Arousal indeksi (olay/saat)	8,00c	53,86a	32,11b	45,81ab	40,11ab	0.000*
DI (olay/saat)	17,29cd	9,32d	27,95c	48,78b	64,79a	0.000*
Ortalama O ₂ desatürasyon %	31,14b	21,95b	32,45b	31,63b	61,61a	0.000*
Bruksizm indeksi (olay/saat)	24,86	39,18	40,16	44,16	34,47	0.274
PLM (olay/saat)	32,29	47,09	33,39	44,03	35,11	0.106
Uyku latensi (dakika)	50,50	43,05	38,32	40,69	27,84	0.121
Uyanık iken kalp hızı (vuru/dakika)	38,71	38,59	34,57	28,38	49,47	0.061
NREM kalp hızı (vuru/dakika)	30,50	39,27	35,32	29,75	50,08	0.052

Grup I: normal. Grup II: üst hava yolu rezistans sendromu. Grup IIIA: hafif OUAS. IIIB: orta OUAS. IIIC: ağır OUAS. ÖD: istatistik olarak önemli değil. Kruskal-Wallis testi *: p<0.01.

Tablo 17. Hastalık tanısı ve cinsiyete göre, uykuda solunum bozuklukları sonuçları.

	NORMAL	UARS	HAFİF OUAS	ORTA OUAS	AĞIR OUAS	TOPLAM
Astım (n)						
Erkek	1	1	6	2	1	11
Kadın	5	6	4	4	13	32
Alerjik rinit (n)						
Erkek	1	0	1	4	2	8
Kadın	0	1	1	1	2	5
Astım + Alerjik rinit (n)						
Erkek	0	0	5	3	0	8
Kadın	0	3	5	2	1	11
TOPLAM	7	11	22	16	19	75

5. TARTIŞMA

Astım ve OUAS'ın birlikteliğini araştıran birçok çalışma olmasına karşın, astım, alerjik rinit ve her ikisinin birlikte görüldüğü olgulardaki uyku bozuklukları konusunda çalışmalar sınırlıdır. Bu bağlamda çalışmamız tek hava yolu hastalığı olarak düşünülen “astım ve alerjik rinitli” olgularda görülen polisomnografik değişiklikleri araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda astım ve alerjik riniti olan olgularda veya her ikisinin birlikte görüldüğü olgularda uyku mimarisinin (evre 1, 2, 3 uyku evreleri, REM uyku dönemi ve uyku latensi) istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Arousal indeksi, astım hasta grubunda (18 olay/ saat) yüksek bulunmuşken, alerjik rinit hasta grubunda astım hastalarından daha yüksek ve alerjik rinit ile astım birlikteliği olan hasta grubunda her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla arousal görüldüğü saptanmıştır ($p<0.05$). Bruksizm indeksi ise alerjik rinit hasta grubuna göre astım hastalarında daha fazla ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde en fazla saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 13).

Astım alt hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Alerjik rinit (AR) ise üst hava yollarının artmış IgE'ye bağlı olarak gelişen kronik inflamasyondur. Her iki tanımda da ortak terminoloji hava yollarındaki kronik inflamasyondur. Bu nedenle astım ve AR, solunum yolunda aslında tek bir hastalığın farklı evrelerdeki belirtileri olarak kabul edilmektedir. Çok sık görülen astım ve rinit birlikteliği çoğu zaman “tek hava yolu hastalığı” veya “birleşik hava yolu hastalığı” gibi tanımlanır. Astım olgularının %75'inde alerjik rinit, alerjik rinit olgularının da %10-40'ında astım varlığı veya geliştiği bilinmektedir (2, 3). Rinit astım gelişimine öncülük ettiği gibi astımlılarda rinit varlığı da astımın şiddeti için önemli bir risk faktörüdür. Rinit tedavisi ile astım semptomlarında iyileşme sağlanmaktadır. Bu şekilde adlandırılmaları benzer epidemiyolojik veriler ve risk faktörlerinin saptanması yine gözlenen benzer patogenez ve tedavi verileri olmasıdır. (1, 2, 3, 54).

Nazal obstrüksiyon OUAS gelişiminde potansiyel etiyolojik bir risk faktörüdür (105). Solunum sistemindeki rezistansın yaklaşık %50'sinden burun sorumludur. Parsiyel veya komplet obstrüksiyonda, intratorasik negatif basıncın üst hava yoluna yansması farengal intraluminal negatif basıncın artmasına neden olur.

Bu fizyopatolojik etkileşim orofarengeal dokuların kompliyans bozukluğunu arttırır ve gevşemiş prolabe yapıların vibrasyonu ile horlama oluşur. Nazal hava akımı ve nazal rezistansın kontrolü nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Lokal vazokonstriksiyon ile nazal konjesyonun azaltılması, nazal hava yolu rezistansının azalmasını ve buna bağlı olarak uyku esnasında apne-hipopne epizotlarının sayısının da düşmesini sağlar (106). Canova ve ark. çalışmalarında 72 OUAS hastasından 17'sinde (%23) rinit bulunmuş ve etken alerjen olarak ev tozu akarlarını saptamışlardır. Sonuçta perennial alerjik riniti OUAS için bir risk faktörü olarak bildirmişlerdir(107). Bu durum çocuk hasta grubunda daha da önem kazanmaktadır Habituel horlaması olan çocuklarda alerji prevalansının artmış (%36) olduğu ve alerjik rinitin OUAS için bir risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen, non alerjik rinit (NAR) için bu durumun bilinmediği belirtilmiştir (108). Fakat Kalpaklıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada AR'li olguların %36'sında ve NAR olgularının %83'ünde OUAS tanısı koymuşlar. Hem AR hem NAR OUAS için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (109).Yapılan bir çalışmada OUAS' lıların %23'ünde alerjik rinit tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda OUAS tanısı olan 57 hastadan 27'sinde, üst havayolu rezistans sendromu tanısı olan 11 hastanın 4'ünde alerjik rinit vardı. Tüm alerjik rinitlilerin içinde OUAS' lıların oranı % 84.62 olarak tespit edildi. OUAS ile KOAH, astım, intertisyel akciğer hastalığı birlikteliğine “overlap sendromu” veya yeni sınıflandırmada “Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar grubunda; Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi” olarak isimlendirilmektedir. Astımlı hastalarda normal popülasyon ile karşılaştırıldığında astım şiddetinden bağımsız olarak OUAS'nun daha sık olduğu bildirilmiştir (111). Uzun süre oral kortikosteroid tedavisi alan kontrolü zor astımlı hastalarda OUAS prevalansının arttığı ve sık oral kortikosteroid kullanımının solunum kollabilitesinde artışa yol açarak buna sebep olabileceği belirtilmiştir (112). Astım hastası olmak ve astım atağı geçirmek OUAS için bağımsız bir risk faktörü olup uyku apnesi astım ataklarını provoke etmektedir (112). Çalışmamızda, tüm astımlı hastalarda OUAS olanların oranı % 69.77 olarak tespit edildi. Çalışmamızda 57 OUAS hastasından 46'sında astım vardı.

OUAS erkeklerin %4'ünde, kadınların %2'inde görülmektedir (113). OUAS erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre 3/1 oranında görülmektedir (91, 114). Fakat bilindiği üzere çocukluk dönemi hariç erişkinlerde astım kadın cinsiyette sık olarak görülmektedir. Fransa'da 165 astım hastasıyla yapılan bir çalışmada alerjik astımlılarda kadın/erkek oranı 1,2 ve non-alerjik astımlılarda da ise 0,8 olarak bulunmuştur (115). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada ise kadın/erkek oranı 3/1 saptandı (116). OUAS tanısı alan olgularda yapılan çalışmalarda ise kadın oranı %14,5 ile %37 arasında değişirken, astım ve OUAS'ın birlikte görüldüğü olgularda kadın oranı %44,2 bulundu (117, 118).

Astım hastalarında OUAS'nun araştırıldığı bir çalışmada; astım olmak ve kadın cinsiyet OUAS için risk faktörü olarak bulundu. Kadınlarda OUAS riski erkeklere oranla 2,11 kat riskli bulundu (119). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde astım, alerjik rinit, astım+ alerjik rinit oluş cinsiyet bağımlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Kadın cinsiyette OUAS oranları yüksek olarak saptandı. Kadın cinsiyette daha sık görülen astımın (bizim çalışmamızda astımlılarda kadın cinsiyet oranı %69 bulundu.) OUAS için bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Astım ve alerjik rinit genç erişkin döneminde daha sık olarak görülmektedir. Alerjik rinit 10-30 yaşlarında görülme prevalansı pik yapar çocukluk çağına göre adolosan dönemde artış görülür yaşlılıkla azalır, hastaların yaklaşık %80'inde 20 yaşından önce alerjik rinit semptomları ortaya çıkar (120, 121, 122). Astım ülkemizde özellikle 20-50 yaşlarında daha sık olarak görülmektedir (123). OUAS çocukluk dönemi de dahil her yaş grubunda görülürse de 40-65 yaş grupları arasında artma eğilimi göstermektedir. Ancak 65 yaşından sonra OUAS görülme sıklığının azaldığına dair yayınlar bulunmaktadır (124, 125). Bizim çalışmamızda astımlı olguların yaş dağılımı OUAS'ın sık görüldüğü yaş dağılımına uygunluk göstermesine karşın, alerjik rinitli olguların veya her iki hastalığın birlikte görüldüğü olguların yaş dağılımı daha gençti. Bununla birlikte yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (tablo 13). Alerjik rinit tek başına OUAS için risk faktörü olarak bulunmuştur (109), benzer şekilde astım yine OUAS için hem bir risk faktörü hem de kötü prognoz kriteridir (112). Bununla birlikte, astım ile alerjik rinit birlikteliğinde bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve astım ile alerjik rinit birlikteliği bulunan hasta gruplarında AHİ değerleri

sırası ile 21.11 olay/saat, 27.09 olay/saat ve 12.85 olay/saat olarak bulunmuştur. Apne-hipopne indeksi alerjik rinit hastalarında en yüksek olarak bulunmuş, astım ve alerjik rinit birlikteliği olan hastalarda en düşük olarak bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Fakat çalışmaya alınan vaka sayısı azdır.

Çalışmamızda uykuda görülen ortalama oksijen desatürasyonu astım , alerjik rinit ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalarda sırasıyla %5.37, %6.23, %4.05 olarak, alerjik rinit hasta grubunda en yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bu oksijen desatürasyon değerleri, AHİ ile uyumlu olarak AHİ değeri en yüksek olan alerjik rinitte oksijen desatürasyonun en fazla düştüğü görülmüştür.

Çalışmamızda uyanık iken parmak ucu satürasyonu ortalamaları alerjik rinitte (%94) ve astım ile alerjik rinit birlikteliği (%94) olan hastalarda, astım (%92) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (tablo 13). Bu fark istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte parmak ucu satürasyonlarının bu iki grupta yüksek olmasının sebebi astım hastalarına göre bu iki grubun yaş ortalamalarının daha genç olmasına bağlı olabileceği kanaatındayım. Çalışmamızda DI (olay/saat) olarak irdelendiğinde normal grup, UARS grup, hafif, orta ve ağır OUAS' da sırası ile DI (olay/saat) değerleri 31, 15, 53, 128, 267 olarak bulundu. OUAS' ın şiddeti ile DI değerleri yükselmekte, bir başka deyişle AHİ arttıkça DI' de artmaktaydı. Bu bulgu istatistik açıdan önemliydi ($p<0.01$).

Obezite, OUAS için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularının %60-90 kadarı kilolu veya obezdir. Benzer şekilde, obez kişilerde uyku apne sendromu prevalansının %40 olduğu bulunmuştur (126). Yalnızca %10'luk kilo artışı ile apne-hipopne indeksinin %32 arttığı, orta ve ağır uykuda solunum bozukluğu gelişme riskinin de 4 yıl içinde 6 kat arttığı gösterilmiştir. Kiloda %10 azalmanın olması ise AHİ'de %26 düşüş sağlamaktadır (126). Obez olan OUAS'lı olgularda daha büyük bir dil ve dar bir üst hava yolu geçişi ve anormal üst hava yolu kas fonksiyonu vardır (127). Uygulanan diyet tedavilerinden sonra OUAS'li hastalarda üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimlerin olduğu görülmektedir. Burada genel obeziteden ziyade

farengeal duvar çevresinde, lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikiminden bahsedilmektedir. Obez kişilerde zaten azalmış olan akciğer kapasiteleri de indirekt olarak üst solunum yolunu ve solunum paternini etkileyerek OUAS eğilimi arttırmaktadır (128).

Obezitenin astım sıklığını arttırdığı ve astım kontrolünü azalttığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite akciğer hacmini ve soluk hacmini azaltarak havayolu daralmasına neden olmakta, düşük dereceli sistemik inflamasyona yol açarak akut astım alevlenmesine neden olur. Leptin ve adinopektin gibi yağ türevi hormonlarda bu değişikliklere katkıda bulunur. Dislipidemi, tip 2 diyabet, gastroözefagial reflü, hipertansiyon, uyku solunum bozukluğu gibi obezite ile ilişkili hastalıklar astımı provoke edebilir (129). ABD’de yapılan bir çalışmada hiperkolesteroleminin obeziteden bağımsız olarak astım için risk oluşturduğu belirtilmektedir (130). Atopik durumun obeziteyi etkilediği ve mevsimsel alerjik rinitte ve septum deviasyonunda apne ve hipopnenin arttığı gösterilmiştir (5,131).

VKİ ‘nın artmasıyla inflamatuvar göstergeler artmaktadır (132). Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü’ne göre kişinin VKİ’ n 25 kg/m² ve üzerinde olması kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olması ise obez olarak tanımlanmaktadır (126). Çalışmamızda VKİ astım grubunda ve OUAS tanısı alan olgularda daha yüksek bulundu. Bu da obezitenin hem astım hemde OUAS için önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (126), hatta kadın hastalarda astımın yüksek oranda görülmesi, obezite astım ilişkisinin kadınlarda erkeklerden daha güçlü olma nedenini açıklayabilir (133). Bu bağlamda obezite hem astımın gelişmesi hem de astımlılarda uyku apnesi gelişmesi için birer risk faktörü olduğu gibi, artan VKİ’nin OUAS’nun şiddetini arttırdığı söylenebilir.

Öksürük ve astım, obezite ve OUAS, rinosinüzit ve özefagial reflü arasındaki hipotezsel bağlantılar ve bunların birlikteliği CORE sendromu (Cough, Obstructive sleep apnea/ Obesity, Rhinosinusitis and Esophageal reflux) olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye dirençli astım hastalarında CORE komponentlerinin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (134). Bizim çalışmamızda da astım ve OUAS hastalarında reflü şikayeti, rinit ve obezite oranları yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalarda uyku mimarisinin, fizyolojiye göre değiştiği, fakat çalışmaya alınan hasta grupları arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür. Tüm gruplarda REM dönemi süresinin ortalama olarak yaklaşık %50 kadar azaldığı, buna karşılık evre 1 uyku dönemi süresinin arttığı, evre 2 ve 3 uyku dönemlerinin sürelerinin fizyolojik sınırlarda kaldığı görülmüştür. OUAS, üst havayollarının tekrarlayıcı kollapsı nedeniyle havayolu obstrüksiyonu ile seyreder (54). Havayolu obstrüksiyonu hipoksemi, hiperkapni, intratorasik negatif basıncın artışı ve sempatik aktivite artışına neden olur (135). OUAS'da apneik epizotlar ile oksihemoglobin desatürasyonu gelişir, bu epizotlar uyku bölünmesine ve REM döneminin kısalmasına neden olan mikroarousallar ile sonlanır. Sonuç olarak OUAS hastalarında uykuda REM dönemi azalmaktadır (136,137). Bizim çalışmaya aldığımız hastalarında büyük bir çoğunluğunda (%76'sında OUAS ve %90'ında OUAS veya UARS) OUAS ve arousalların sık görüldüğü UARS olduğu düşünülürse tüm gruplarda REM döneminin niye azaldığı anlaşılabilir. REM dönemi; uykuda kognitif yetenekleri düzenleyen, santral sinir sistemi eksitasyonunun görüldüğü, yoğun serebral metabolik aktivitenin olduğu, rüyaların görüldüğü bir dönemdir. Astım ve alerjik rinit ya da birleşik havayolu hastalığı olan kişilerin ve özellikle OUAS hastalarının hafıza ile ilgili problem yaşamaları, okul ve iş başarılarının düşük olma sebebi çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak düşük bulunan REM dönemi uyku yüzdelerinin azalması sebep olabilir kanaatındayım.

Astım ve alerjik rinit hastalarında horlama, gün içi aşırı uyku hali, yorgunluk gibi OUAS'ın majör semptomları sık olarak görülmektedir (138). Astım semptomlarının daha çok geceleri olduğu bilinmektedir, astım hastaları sabah yorgun olarak kalkarlar ve gün boyu uyku isteği artmıştır. Astım hastalarının yaşam kalitesi ve gün içi aşırı uyku halini araştırmak amacı ile Bradio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, astım kontrol test skoru puanı ile uyku bozukluklarının ters ilişkili olduğu ve gece polisomnografi ile inceleme yapmanın daha yararlı olacağı belirtilmektedir (139), Buna karşın Janson ve arkadaşları astımlı olgularda sağlıklı olan kontrol grubuna göre gündüz uykululuk halinin 2 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Astım hastalarında sabah erken uyanma, gün boyunca uykululuk hali, gece boyunca uykuda rahatsızlık ortak olarak görüldüğü sonucuna varılmıştır. Astım hastalarında

uykusuzluğun ve gündüz aşırı uyku halinin yüksek sıklığının noktürnal astım semptomları yanında altta yatan OUAS'a bağlı olabileceği vurgulanmıştır (140). Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve her ikisinin birlikte görüldüğü hastalarda gün içi uyku hali oranları sırasıyla %55, %84 ve %47 arasında değişirken, OUAS'nun şiddeti arttıkça gün içi uyku hali durumu da artmaktaydı. Alerjik rinitli olgularda gün içi uyku hali diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gibi, arousal indeksi de yüksek saptandı. Bu durum üst solunum yolunu etkileyen alerjik rinitin uykuda arousala sebep olduğu ve uyku kalitesini düşürerek gün içi uyku isteğini arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda astım, alerjik rinit ve her ikisinin birlikte görüldüğü hastalarda arousal indeksi ortalamaları sırasıyla 18, 25 ve 27 bulunmuştur. Alerjik rinit, astım + alerjik rinitli olgularda astımlı olgulara göre arousal indeksi daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (tablo 13).

Toplumda olduğu gibi astım olgularında da horlama, tanıklı apne ve gün içi uyku hali gibi majör semptomların varlığı OUAS ihtimalini anlamlı bir şekilde artırmaktadır. Karla ve arkadaşlarının yaptığı 677 kadını içeren bir çalışmada astım ile horlama arasında kayda değer bir ilişki olduğu raporlanmıştır. Genç atopik kadınlarda habitüel horlama alışkanlığı (haftada 3 gecedan fazla) %20,5 gibi yüksek oranda (haftada 1 gecedan fazla %34 haftada 5 gecedan fazla ise %13) bulunmuş ve OUAS için risk faktörü olarak düşünülmüştür (141). Fitzpatrick ve arkadaşlarının yaptığı astımlı hastalarda astımı olmayan hastalara kıyasla horlama prevalansının yüksek olması da Karla'nın yaptığı çalışmayı desteklemektedir (142). Horlamamın bronkokonstrüksiyonu meydana getiren nöral refleksi stümüle ederek noktürnal astımda rol oynayabileceği belirtilmektedir (143). Larsson ve arkadaşları horlama, apne ve gün içi uyku halinin; kronik bronşit, hışıltılı solunum ve bir hekim tarafından tanı konulan astım ve rinit ile ilişkisini göstermek amacıyla 5424 kişiyi içeren bir anket çalışmasında; kişilerin % 10.7'sinde horlama, % 25.9'unda kronik bronşit, % 21.3'ünde tekrarlayan hışıltı, % 17,9'unda hekim tarafından tanı alan astım ve % 14.7'sinde rinit vardı. Sonuç olarak astım ve kronik bronşit gibi alt solunum sistemini etkileyen durumlar OUAS ile ilişkili olarak bulunmuştur (138). Çalışmamızda astım hastalarının %87'sinde ve alerjik rinit hastalarının %90'nında horlama şikayeti vardı, gruplar ile horlama şikayeti ilişkisiz olarak bulundu.

Sigara kullanımı astım semptomlarını kötüleştirmekte ve solunum fonksiyonlarını bozmaktadır ve pasif maruziyette astımın şiddetini ve hastaneye yatışları arttırmaktadır. (144,145). Sigara ve atopi ilişkisi araştıran bir çalışmada, anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde alerji daha sık saptanırken; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çocukluktaki pasif sigaraya maruziyeti erişkin astımı için risk faktörü olup, sigara içimi hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (144,145). Sigara üst solunum yolu lenfoid hiperplazi, solunum yollarında mukozada ödem ve inflamasyon oluşturarak habituel horlama ve uyku apnesi gelişimi için vücut kitle indeksinden bağımsız bir risk faktörüdür (146,147). Hastalık tanısı faktörüne göre astım, alerjik rinit ve astım ile alerjik rinitin birlikte bulunması cinsiyete ve sigara kullanma durumuna bağımlı idi ve bu sonuç literatür ile uyumluydu. Fakat uykuda solunum bozuklukları tanılarını sigara içme durumundan bağımsız olduğu görüldü.

Serum IgE düzeyinde artışın belirlenmesi, alerjik hastalıkların varlığının araştırılmasında önemli bir tanı yöntemidir. Winther ve ark. mevsimsel alerjik rinitli hastada serum IgE düzeylerinin alerjik rinit şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (148). Çalışmamızda IgE özelliği bakımından gruplar arasında fark bulunmaktaydı. Özellikle alerjik rinitli hastalarda IgE düzeyi yüksek tespit edildi. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiş: anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde alerji daha sık saptanmış, ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (149). Çalışmamızda hastalık tanılarının sigara kullanma durumundan bağımsız olmadığı ve sigara kullanan kişilerde IgE düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması en önemli kısıtlayıcı faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle verileri eksik olan 15 olgu çalışmadan çıkartılmıştır. Bu da hasta popülasyonunun sınırlı olmasına neden olmuştur. Bu bağlamda daha geniş serili prospektif çalışmaların planlanması daha aydınlatıcı olabilir kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya aldığımız; astım, alerjik rinit ve her iki hastalığın birlikte görüldüğü birleşik hava yolu hastalarında uyku mimarisi değişmekte ve REM uyku dönemi azalmakta, evre 1 uyku dönemi ortalama süreleri artmaktadır.

2. Apne- hipopne indeksi, DI ve uykuda oksijen desatürasyon ortalamaları en yüksek alerjik rinitte bulunmuşken en düşük alerjik rinit ve astım birlikteliği olan hastalarda bulunmuştur. Alerjik rinit ve astım her biri tek başına OUAS için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Fakat her iki hastalığın birlikteliğinde diğer iki hastalıktan daha düşük bulunması vaka sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir kanaatındayım.

3. Obezite, astım ve OUAS için ortak bir risk faktörüdür. Çalışmamızda astım, alerjik rinit, astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hasta gruplarında VKİ' nin %25' den fazla olduğu görülmekle birlikte diğer iki gruba göre astım hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi.

4. Arousal indeksi alerjik rinit hastalarında astım hastalarına göre daha yüksek bulunmuş, astım ve alerjik rinit birlikteliğinde ise her iki gruptan daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

5. Astım, alerjik rinit, astım+ alerjik rinit oluş cinsiyet bağımlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda kadın cinsiyette OUAS oranları yüksek olarak saptandı. Astım hastalarında kadın cinsiyetin OUAS için bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz.

6. Çalışmamızda grupların yaş grubu ortalamaları OUAS'ın sık görüldüğü 40-65 yaş grubuna uymakta olduğu görüldü.

7. Bruksizm indeksi ortalamaları alerjik rinitte 1.94 iken astımda 2.14 idi, astım ile alerjik rinit birlikteliği olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

8. Alerjik hastalıklarda serum seviyesi artan IgE düzeyleri astıma göre alerjik rinitte 3 kat kadar fazla bulundu. Astım ve alerjik rinit birlikteliğinde ise her iki grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

9. Astım, alerjik rinit, astım ile alerjik rinit birlikteliği olan olguların tedavisinin aynı zamanda uyku bozukluklarını düzeltebileceği söylenebilir. OUAS' lı olgularda altta yatan astım, alerjik rinit, astım ile alerjik rinit birlikteliği olan hastalıkların olup olmadığının araştırılması büyük önem arz etmektedir.

10. Çalışmamız retrospektif ve vaka sayısı sınırlı bir çalışmadır. Geniş katılımcıların olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Astım ve Alerjik Riniti Olan Astım Hastalarında Polisomnografi Bulgularının Araştırılması

Amaç: Uyku bozuklukları şikayeti olan astım, alerjik rinit ve her ikisinin birlikte görüldüğü hastalardaki polisomnografik değişiklikleri retrospektif olarak araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku şikayetleri ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezine başvurarak tek gece polisomnografi yapılan, astım, alerjik rinit ve her ikisinin birlikte görüldüğü 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Her üç grupta uyku mimarisi değişmekte ve REM uyku dönemi azalmakta, Evre 1 uyku dönemi ortalama sürelerinin ise arttığı saptandı. Apne-hipopne indeksi, DI ve uykuda oksijen desatürasyon ($p<0.05$) ortalamaları en yüksek alerjik rinitte bulundu. Çalışmamızda her üç grupta VKİ'nin %25'den fazla olduğu görülmekle birlikte astım hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edildi. Arousal indeksi ve brüksizm indeksi Grup 3 hastalarında diğer iki gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$).

Sonuç: Astım ve alerjik rinit uyku mimarisinde değişikliklere yol açmakta ve sık görülen arousallar gündüz aşırı uyku haline neden olmaktadır. Bu olguların tedavisinin aynı zamanda uyku bozukluklarını düzeltebileceği söylenebilir. Bu hastalıklarda uykuda apne şikayeti olabileceği gibi, OUAS'lı olgularda bu hastalıkların araştırılması büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte çalışmamız retrospektif ve vaka sayısı sınırlı bir çalışmadır. Geniş katılımcıların olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Astım, alerjik rinit, uyku mimarisi, OUAS,

SUMMARY

The investigation of Polysomnographic parametres of Asthmatic patients and with Asthma and Allergic rhinitis.

Aim: We want to investigate retrospectively the polysomnographic changes of patients who had asthma, allergic rhinitis and both, with symptoms of sleep disorders.

Material and methods: The 75 patients who had asthma, allergic rhinitis and both, applied to our Sleep Disorders Center for a signal night polysomnography with symptoms of snoring, sleep apnea and excessive daytime sleepiness were diagnosed as OSAS. Their data were investigated retrospectively.

Results: The sleep architecture was changed in all groups, with decreased REM period and increased Stage 1. The apnea-hypopnea index, desaturation index and oxygen saturation at sleep ($p < 0.05$) were found higher in allergic rhinitis group. The BMI was found higher in all groups, but it was highest at asthma group. Arousal and bruxism index were higher at Group 3 than the other two groups (respectively $p < 0.01$).

Conclusion: Asthma and allergic rhinitis leads to change the sleep architecture, where the arousals cause excessive daytime sleepiness. The treatment of these patients may also improve the sleep disorders, too. The sleep apnea symptoms may be seen with these diseases, so that the investigation of OSAS in these diseases is great of importance. Our study is a retrospective study with limited number of cases, so a large prospective studies are needed.

Key words: Asthma, allergic rhinitis, sleep architecture, OSAS.

KAYNAKLAR

- 1) WHO/NHLBI Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Health, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD. 1995: Publication No. 95-3659.
- 2) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:146-334.
- 3) Mungan D. Astım ve Rinit Birlikteliği. Ankara. Poyraz Tıbbi Yayıncılık 2007;7:3-49.
- 4) Yücel T. Horlama ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:222-26
- 5) Köktürk O, Çiftçi B. Overlap Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51(3):333-48.
- 6) Acıcan T, Ural Ö. Uyku Apnesi Sendromu. In: Numanoğlu N (Editör). *Klinik Solunum Sistemi Hastalıkları*. Ankara, Antıp A.Ş, 1997;1:468-476.
- 7) Köktürk O, Fırat H. Bronchial hyperreactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diagnosis and treatment of sleep breathing disorders*. Alpes Congres, Grenoble, Fransa 1998; 67 (P-69).
- 8) Global Strategy for asthma management and prevention 2009 (update) www.ginasthma.org.
- 9) Kurt E, Metintaş S, Basyiğit I, Coşkun E, Dabak S, Devaci F, Fidan F, Kaynar H, Kunt Uzaslan E, Onbası K, Ozkurt S, Pasaoğlu G, Sahan S, Sahin U, Oguzulgen K, Yıldız F, Mungan D, Yorgancıoğlu B, Gemicioğlu B, Kalyoncu F, For the PARFAIT Study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Result of a Multicentric Cross-sectional study in children . *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 566-74.
- 10) T.C.Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yüku Final Rapor, Aralık 2004.
- 11) Kurt E, Metintaş S, Basyiğit I et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): result of a multicentre Cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 724-33.
- 12) Bramann SS. The Global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4-12
- 13) European Lung White Book. Major Respiratory Diseases. *Asthma Burden* 2009;16-25
- 14) Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 10: 1-75
- 15) Miles EA, Warner JA, Jones AC et al. Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parents. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:780-88.
- 16) Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
- 17) Israel E, ChinChilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364:1505-12.

- 18) Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
- 19) Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest* 2003;124:795-2.
- 20) Aaron SD, Fergusson D, Dent R. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-52.
- 21) Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- 22) Lassalle P, Gosset P, Delneste Y. Modulation of Adhesion Molecule Expression on Endothelial Cells During The Late Asthmatic reaction : Role of Macrophage-Derived Tumour Necrosis Factor Alpha. *Clin Exp Immunol* 1993;94:105-10.
- 23) Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
- 24) Mungan D, celik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
- 25) Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The rol of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among innercity children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
- 26) Uzel A, Capan N, Canbakan S, et al. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7.
- 27) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
- 28) Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
- 29) Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity pet ownership and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
- 30) Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in turkish subjects. *J Asthma* 2002:383-90.
- 31) Kurt E, Metintaş S, Başıyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a Multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
- 32) Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since april 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
- 33) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
- 34) Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
- 35) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years *Lancet* 1999;354:541-5.

- 36) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
- 37) Selcuk ZT, Çağlar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
- 38) Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
- 39) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, The effect of maternal smoking during pregnancy an early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1129-35.
- 40) Dezateux C, Stocks J, Dundas I, et al. Impaired airway function and wheezing in infancy : the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
- 41) Hofhuis W, Jongste JC, Merkus PJFM, adwers health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003;88:1086-90.
- 42) Özlü T, Metintas M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Cilt 1. İstanbul Tıp Kitabevi* 2010. ISBN-978-9944-211-87-1;583-660.
- 43) Holgate S Pathogenesis of asthma in *Allergy and Allergic Diseases* Edited by Kay AB, Kaplan AF, Bousquet J, Holt PG 2nd Ed 2008, Blackwell Publishing Chapter 78 1608-31.
- 44) Kay AB The rol of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med* 2005;11:148-52.
- 45) Kumar A, Ghosh B genetics of asthma: a molecular biologist perspective *Review Clinical and Molecular Allergy* 2009; 7:7:1-9.
- 46) Holgate ST, Polosa, R The mechanismus, diagnosis and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-93
- 47) Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:228-34.
- 48) Aydilek R (Editör). *Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma. Cilt 2. Aktüel Tıp Dergisi Yapımı. İstanbul* 1998. ISBN 975-8267-00-0;310-595.
- 49) Aydilek R (Editör). *Alerjik Hastalıklar ve Bronşiyal Astım. Cilt 1. Bilimsel Medikal Yayıncılık Grup Yapımı. İstanbul* 2005;1-335.
- 50) Ryan D, Van Weel C, Bousquet J, Toskala E, Ahlstedt S, Palkonen S, van den Nieuwenhof L, Zuberbier T, Wickman M, Fokkens W. Primary care the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63:981-89.
- 51) Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit care Med.* 2000;162:1391-6.
- 52) Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
- 53) Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. *Clin Ther* 2004;26:1876-89.

- 54) Özyardımcı N (Editör). 2002-2003 Yılı Göğüs Hastalıkları Klinik Seminer Çalışmaları Kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa 2003. ISBN 975-6958-79-0;1-463.
- 55) Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yun DP, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: A subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
- 56) Price DB, Zhang Q, kocevar VS. effects of concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
- 57) Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Read CE, Silverstein MD, Horris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: Frequency and impact on health care changes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103. 54-9.
- 58) Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391-6.
- 59) Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54 8 Suppl.57:94-105.
- 60) G.J. Braunstahl, W. Fokkens. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-43.
- 61) McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol* 2000;88:1043-50.
- 62) Togias A. Rhinitis and Asthma: Evidence for respiratory system interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
- 63) Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Klein Jan A, Hoogstedon HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: A comparison between upper and lowerairways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-87.
- 64) Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 599-604.
- 65) Braunstahl GJ, Overbeek SE, Jan AK. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-76.
- 66) Corren J, Adinoff AD, Irwin JG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-8.
- 67) Gaga M, Lambrou P, Papegeorgiou N. Eosinophils are afeature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp All.* 2000;30:663-9.
- 68) Bavbek S, Sencer H, Mısırlıgil Z. Light and electron microscope study in allergic rhinitis patients (ARP) with or without bronchial hyperreactivity (BHR). *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:172-82.
- 69) Kaynak H, Ardıç S. Uyku Fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. İstanbul 2011. ISBN:978-975-420-795-8;1-468.
- 70) Özlü T, Metintas M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Cilt 2.İstanbul Tıp Kitabevi 2010. ISBN-978-9944-211-87-1;2097-245.
- 71) Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, Prepared by the Sleep disorders Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. *Sleep* 1979;2:1-137.

- 72) Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association. 1990.
- 73) American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester,3, American Academy of Sleep medicine. 2005.
- 74) Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı,İllica-Çeşme 2007.
- 75) American Sleep Disorders Association. The International Classification of Sleep Disorders, Revised 1997:52-8.
- 76) Aldrich MS, Chauncey JB. Are morning headaches part of obstructive sleep apnea syndrome?. Arch Intern Med 1990;150:1265-7.
- 77) Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46:187-92.
- 78) Wheatley JR. Definition and diagnosis of upper airway resistance syndrome. Sleep 2000;23:193-6.
- 79) Exar EN, Collop NA. The upper airway resistance syndrome. Chest 1999;115:1127-39.
- 80) Guilleminault G, Bassiri A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2005:1043-65.
- 81) Köktürk O, Fırat Güven S. Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51:216-26.
- 82) Phillips B, Kryger M. Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. saunders Company 2005:1109-21.
- 83) Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279-89.
- 84) Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology and natural history. Thorax 1995;50:683-89.
- 85) Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1997;45:7-11.
- 86) Douglas NJ, polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnea, hypopnea syndrome. Lancet 1994;344:653-55.
- 87) Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992;101:541-49.
- 88) Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. Clin Chest med 1998;19:21-32.
- 89) Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1995;8:1161-78.
- 90) Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. Chest 1994;105:1753-8.

- 91) Ardiç S, Fırat H. Uykuda Solunum Bozuklukları. In: Zamani A, Ardiç S (Editör). Göğüs Hastalıklarında Ayırıcı Tanı. Toraks Kitapları. Ankara 2009;1:366-402.
- 92) Cufairbanks D. Snoring: IN Fairbanks D.N.F. Fujita S. (Fds). An overview with historical perspectives. Snoring obstructive sleep apnea, second edition, edited by D.N.F. fairbanks and S. Fujita. Raven Press Ltd 1994;1:1-16.
- 93) Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med 1985;6:555-62.
- 94) Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Klinik Özellikleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:117-26.
- 95) Andrew L ve ark. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997;20(6):423-87.
- 96) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. Am j Respir Crit Care Med 2001;163:19-25.
- 97) Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effect of sleep disorders. Chest 1990;97:1220-6.
- 98) Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. Chest 1988;94:1023-27.
- 99) Schwab RJ. Upper airway imaging. Clin Chest Med 1998;19:33-54.
- 100) Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:372-80.
- 101) Douglas NJ. Nocturnal asthma. In: McNicholas WT, Phillipson EA. Breathing disorders in sleep. London: WB Saunders 2002; 291-8.
- 102) D' Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep İn Asthma. Clin chest med 1998; 19: 127-37.
- 103) Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks 2002; 48: 273-89.
- 104) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1999;14:540-5.
- 105) Young T, Finn L, Kim H. Nasal Obstruction as a Risk Factor For Sleep-Disordered Breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 757-62.
- 106) Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 633-37.
- 107) C. R. Canova S. H, Downsb A, Knoblauch M, Andersson M, Tammd J. D. Leuppiad: Increased Prevalance of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Obstructive Sleep Apnea Respiration 2004;71:138-43.
- 108) Susanna A. Mccolley, John L. Carroll, Shelly Curtis, Gerald M. Loughlin, Hugh A. Sampson. High Prevalance of Allergic Sensitization in Children With Habitual Snoring and Obstructive Sleep Apnea. Chest 1997;111:170-73.
- 109) Kalpaklioğlu AF, Kavut AB, Ekici M, et al. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. Ann allergy Asthma Immunol 2009;103(1):20-5.

- 110) Gül A, Çınar F. Basit Horlama ve Uyku Apnesi Olan Hastalarda Alerjik Rinit Prevalansı Tez Çalışması. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilimdalı 2009:45-9.
- 111) Auckley D, Moallem M, Shaman Z, Mustafa M. Findings of a Berlin Questionnaire survey: Comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Medicine* 2008;9 (5); 494-9.
- 112) Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links?. *J Clin Sleep Med.* 2009 Feb 15;5(1):71-8.
- 113) Başoğlu ÖK, Yürekli BS, Taşkıranlar P, Tunçel Ş, Yılmaz C. *Ege Tıp Dergisi* 2011; 50 (2): 111-17.
- 114) Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease amonth.* 1994; 40: 199-252.
- 115) Romanet-Manent S, Charpin D, Mangan A, Lanteaume A, Vervloet D, The EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference?. *Allergy* 2002; 57: 607–13.
- 116) Talay F, Kurt B, Tuğ T. Alerjik ve Alerjik Olmayan Astımlı Hastaların Klinik Özellikleri ve Solunum Fonksiyonlarının Karşılaştırılması. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 3:15-20.
- 117) Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am. J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1274-80.
- 118) Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
- 119) Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, Palmisano J, Senger CM, Ye Y, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest* 2009;135(5):1125-32.
- 120) Passali D, Lauriello M, Mezzedimi C, et al. Natural history of allergic rhinitis: A review. *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2001;1(3-4):207-16.
- 121) Bellanti JA, Wallerstedt DB. Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(16):367-70.
- 122) Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Sex and atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011.
- 123) Daloğlu G, Özkurt S, Fişekçi Evyapan F, Kıter G, Zencir M, Başer S. Denizli il Merkezindeki 20–49 Yaş Grubu Erişkinlerde Astım Semptom Prevalansı ve Etkileyen Risk Faktörleri. *Toraks Dergisi* 2006; 7(3): 151-155.
- 124) Ayık Öktem S, Akhan G, Peker Ş. Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Olgularda Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. *Türk Toraks Dergisi* 2011; 12: 105-10.
- 125) Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
- 126) Başoğlu Ö. K, Yürekli B. S, Taşkıranlar P, Tunçel Ş, Yılmaz C. Ege Obez Hasta Okulu anket çalışması: obezite ile obstruktif uyku apne sendromu semptomları ve gündüz uyukluluk ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2011; 50 (2): 111-17.
- 127) Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:339-16.

- 128) Rubinstein I, Colapino N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1192-5.
- 129) Shore SA. et.al. Obesity and asthma : possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1087-93.
- 130) Al-Shawwa B, Al-Hunuti N, Titus G. Hypercholesterolemia is a potential risk factor for Asthma. *Journal of Asthma* 2006; :231–3.
- 131) D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998;19:127-37 .
- 132) Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Med SCI* 2005; :636–41.
- 133) Chen Y, Dales R, Jiang Y, et al. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006; :890–5.
- 134) 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.
- 135) Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009; 5:3.
- 136) McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 154–60.
- 137) Verma A, Radtke RA, VanLandingham KE, et al. Slow wave sleep rebound and REM rebound following the first night of treatment with CPAP for sleep apnea: correlation with subjective improvement in sleep quality. *Sleep Medicine* 2001; 2: 215-23.
- 138) Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B.et.al.Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma chronic bronchitis and rhinitis in a general population.*Respir Med* 2001;95(5):423-9.
- 139) Bradio F, Baiardini I, Ghiglione V, Fassio O, Bordo A, Cauglia S, Canonica GW.et.al.Sleep disturbances and asthma control : a real life study.*Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27(1):27-33.
- 140) Janson C, Gislason T, Bomon G, Hetta J, Roos BE.et.al.Sleep disturbances in patients with asthma.*Respir Med* 1990;84(1):37-42.
- 141) Maninder Karla, MD. MS, Jocelyn Biagini, MS, David Bernstein MD at al. Effect of asthma on the risk of obstructive sleep apnea syndrome in atopic women. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97;231-5.
- 142) Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, et al. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain: a community-based survey. *Eur Respir J.* 1993;6:531-5.
- 143) Nocturnal Asthma: Role of Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Diseases* 1988 :1502-4.
- 144) Paoletti P, Carmignani G, Viegi L et al. Prevalence of asthma and asthma symptoms in general population sample of North Italy. *Eur Respir J* 1998;2(Suppl 6):527-31.
- 145) Ulrik CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001;56(4):349-53.
- 146) Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-683.

- 147) Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, ve ark. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989;2:599-603.
- 148) Winther L, Reimert C.M, Skov P.S, Kaergaard Poulsen L, Moseholm L. Basophil histamine release, IgE eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:436-45.
- 149) Karlıkaya C. Tütünün Sağlığa Etkileri. Türk Toraks Derneği Okulu 10. Yıllık Kongresi Kursları. 2010:465-76.