



**T.C.**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**

**Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği**

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN NAZAL**

**MUKOSİLİYER KLİRENS HIZINA ETKİSİNİN**

**RİNOSİNTİGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Tolga OĞUZHAN

Ankara, 2016

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN NAZAL**  
**MUKOSİLİYER KLİRENS HIZINA ETKİSİNİN**  
**RİNOSİNTİGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi  
Dr.Tolga OĞUZHAN

Tez Danışmanı  
Uzm. Dr. Bülent ULUSOY

Ankara, 2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve klinik tecrübesi ile mesleki gelişmeme önemli katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Muzaffer KIRIS'a, bizlere her konuda verdiği değer, kıymet ve emeğini hissettiğimiz idari sorumlumuz Doç.Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ'e, tezimin gerçekleşmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Uzm. Dr. Bülent ULUSOY'a, her zaman deneyim ve tecrübelerini bizlere aktaran Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN'a, Prof. Dr. M. Hakan KORKMAZ'a, Doç. Dr. Sami BERÇİN'e, Doç. Dr. Gökhan YALÇINER'e, Doç. Dr. Togay MÜDERRİS'e, Yrd. Doç. Dr. Kazım BOZDEMİR'e, ve Uzm. Dr. Elif ERSOY ÇALLIOĞLU'na ve asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini her zaman hissettiğim doktor arkadaşlarım Hasan ÇAKAR'a, Ergün SEVİL'e, Ahmet DOBLAN'a, Buket CANDA'ya, Fatih GÜL'e, Halil İbrahim MİŞE'ye, Hayati KALE'ye, Özmen KARA'ya, Yağmur CANAN'a, Mecit SANCAK'a, Caner DELİOĞLU'na, ameliyathane ve serviste çalışmaktan her zaman keyif aldığım başta klinik sorumlu hemsjremiz Nilgün EVDÖNDEREN olmak üzere bütün hemsjrelerimize ve personelinemize, tez çalışması süresince bana her türlü desteği veren ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hastanemiz nükleer tıp anabilim dali başkanı Prof. Dr. Şeyda TÜRKÖLMEZ'e, bu süreçte benim kadar yorulan Uzm. Dr. Zuhal KANDEMİR'e olmak üzere diğer nükleer tıp bölümü çalışanlarına, Tez çalışmamı ilk tasarladığım günden itibaren bana her türlü desteğini veren Doç. Dr. Bülent ÇİFTÇİ'ye ve Doç. Dr. Selma Fırat GÜVEN'e, Bana bu süreçte bana vakit ayıran gazi üniversitesi göğüs hastalıkları bölümünden Prof. Dr. Tansu Ulukavak ÇİFTÇİ'ye, yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme, tezime olan katkıları için tüm hasta ve hasta yakınlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.TOLGA OĞUZHAN

Ankara, 2016

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	V
TABLO VE GRAFİK DİZİNİ.....	VII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT .....	X
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. BURUN.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1. BURUN ANATOMİSİ.....</b>	<b>3</b>
2.1.1.1. NAZAL DAMARLAR .....	5
2.1.1.2. NAZAL SINIRLER .....	5
<b>2.1.2. BURUN HİSTOLOJİSİ.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3. BURUN FİZYOLOJİSİ.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.4. MUKOSİLİYER AKTİVİTE .....</b>	<b>10</b>
2.1.4.1. NAZAL MUKOSİLİYER AKTİVİTE .....	10
2.1.4.2. NAZAL MUKOSİLİYER AKTİVİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	14
<b>2.1.5. NAZAL MUKOSİLİYER KLİRENS HIZINI ÖLÇME YÖNTEMLERİ .....</b>	<b>17</b>
2.1.5.1. RİNOSİNTİGRAFI.....	17
2.1.5.2. SAKKARİN TESTİ .....	18
2.1.5.3. BOYA TESTİ .....	19
2.1.5.4. FLOROSKOPIK YÖNTEM .....	19
<b>2.2. UYKU BOZUKLARI .....</b>	<b>19</b>

<b>2.2.1. UYKU BOZUKLUKLARI İLE İLGİLİ BAZI TERMİNOLOJİLER.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS) .....</b>	<b>22</b>
2.2.2.1. TARİHÇE.....	22
2.2.2.2. EPIDEMİYOLOJİ .....	22
2.2.2.3. FIZYOPATOLOJİ.....	23
2.2.2.4. OSAS TANI KRİTERLERİ .....	25
2.2.2.5. OSAS'A EĞİLİMİ ARTIRAN FAKTÖRLER.....	27
2.2.2.6. OSAS KOMPLİKASYONLARI.....	27
2.2.2.7. FİZİK MUAYENE .....	29
2.2.2.8. TANI YÖNTEMLERİ.....	29
2.2.2.8.1. POLİSOMNOGRAFI (PSG).....	32
2.2.2.9. OSAS TEDAVİSİ .....	33
2.2.2.9.1. PAP TEDAVİSİ .....	37
2.2.2.9.1.1. CPAP TEDAVİSİ .....	37
2.2.2.9.1.2. BPAP TEDAVİSİ .....	38
2.2.2.9.1.3. DİĞER PAP TEDAVİLERİ .....	39
2.2.2.9.1.4. CPAP VE BPAP TİTRASYONU .....	40
2.2.2.9.1.5. PAP TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ .....	40
2.2.2.9.1.6. PAP TEDAVİSİNE BAĞLI GELİŞEN YAN ETKİLER .....	41
2.2.2.9.1.7. PAP TEDAVİSİNE UYUM.....	42
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PLANI .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. POLİSOMNOGRAFI .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3. RİNOSİNTİGRAFI .....</b>	<b>45</b>
3.3.1. HASTA HAZIRLIĞI.....	45
3.3.2. SİNTİGRAFİK GÖRÜNTÜLEME .....	45

3.3.3. KULLANILAN RADYOFARMASÖTİK.....	47
3.3.4. VERİ TOPLAMA .....	47
3.3.5. İŞLEMLEME .....	48
<b>3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>48</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>64</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>



## SİMGELER ve KISALTMALAR

- KBB** : Kulak burun boğaz
- NMKH** : Nazal mukosilyer klirens hızı
- OSAS** : Ostrüktif uyku apne sendromu
- CSAS** : Santral uyku apne sendromu
- CSR** : Cheyne-Stokes solunumu
- DSN** : Nazal septum deviasyonu
- PSG** : Polisomnografi
- AHI** : Apne-Hipopne İndeksi
- USB** : Uykuda solunum bozukluğu
- ÜSY** : Üst solunum yolu
- RERA** : Respiratory Efort Related Arousal
- PAP** : Pozitif havayolu basıncı
- CPAP** : Devamlı pozitif havayolu basıncı
- BİPAP** : Bilevel pozitif havayolu basıncı
- APAP** : Otomatik pozitif havayolu basıncı
- EPAP** : Ekspiratuvar pozitif havayolu basıncı
- İPAP** : İspiratuvar pozitif havayolu basıncı
- AVAPS** : Average Volume-Assured Pressure Support
- ASV** : Adaptif basınç destekli servo ventilasyon
- EMG** : Elektromyografi
- EOG** : Elektrokülografi
- EEG** : Elektroensefalografi
- AİA** : Ağız içi araç
- İCDS** : International Classification of Sleep Disorders
- BKİ** : Beden-kitle indeksi
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- MRI** : Manyetik rezonans görüntüleme
- RDİ** : Respiratuvar disturbance indeks
- UPPP** : Uvulopalatofarengoplasti
- Tc-99m** : Teknesyum-99m
- MAA** : Makro albümin agregat

**$\mu$ Ci** : MikroCurie

**Cr-51** : Krom-51

**I-131** : İyot-131

**RF** : Radyofarmasötik

**LEGF** : Düşük enerjili genel amaçlı kolimatör

**AASM** : American academy of sleep medicine

**MPO** : Myeloperoksidaz

**IL-6** : İnterlökin-6

**PA AC** : Postero-anterior akciğer grafisi





## TABLO ve GRAFİK DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Nazal Mukosilyer Klirensi Olumsuz Etkileyen Faktörler .....	14
<b>Tablo 2.</b> Uyku bozukluklarını sınıflaması.....	20
<b>Tablo 3.</b> OSAS tanı kriterleri (2005, Amerikan Uyku Bilimi Akademisi (AASM)) .....	24
<b>Tablo 4.</b> Osas Ciddiyet Skorlaması.....	26
<b>Tablo 5.</b> Osas Komplikasyonları .....	28
<b>Tablo 6.</b> Epworth Uykululuk Ölçeği.....	31
<b>Tablo 7.</b> Polisomnografik Parametreler.....	32
<b>Tablo 8.</b> Basit Horlama ve OSAS'ta Uygulanan Cerrahi Tedaviler .....	36
<b>Tablo 9.</b> PAP Tedavisine Bağlı Ortaya Çıkan Problemler ve Çözüm Önerileri .....	41
<b>Tablo 10.</b> Hastaların Tedaviye Uyumlarını Arttırmak İçin Sunulan Öneriler .....	42
<b>Tablo 11.</b> PAP Tedavisi Öncesi ve Sonrasının Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 12.</b> PAP Tedavisi Öncesi ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 13.</b> PAP Tedavisi Sonrası ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 14.</b> Hasta Grubundakilerin PAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası Nazal Mukosilyer Klirens Hızları ve %95 Etkin Basınç veya EPAP Değerleri.....	54
<b>Grafik 1.</b> Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılım .....	49
<b>Grafik 2.</b> PAP Tedavi Öncesi, PAP Tedavi Sonrası ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması (mm/dk).....	50

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Lateral Nazal Duvar .....	4
Şekil 2. Nazal Havayolunun ve Hızının Diyagramı. Noktaların büyüklüğü hızı ifade etmektedir .....	8
Şekil 3. Normal Siliyer Siklus Diyagramı .....	11
Şekil 4. Silyanın Aksiyel Kesiti .....	13
Şekil 5. Nazal Epitelin Elektron Mikroskobik Görüntüsü .....	14
Şekil 6. PSG’de Obstrüktif Apne.....	21
Şekil 7. CPAP cihazı.....	37
Şekil 8. Testte Kullanılan Mikropipet.....	46
Şekil 9. Tc-99m MAA’nın Uygulanışı.....	46
Şekil 10. Rinosintigrafide Kullanılan Gama Kamera .....	46
Şekil 11. Tc-99m MAA’nın Preparatı.....	57
Şekil 12-1. PAP tedavisi öncesi alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA’nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri .....	51
Şekil 12-2. Sintigramın büyütülmüş görüntüsü.....	51
Şekil 13-1. PAP tedavisi sonrası alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA’nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri .....	52
Şekil 13-2. Seçilmiş bir dinamik görüntünün büyütülmüş görüntüsü. ....	52
Şekil 14-1. PAP tedavisi öncesi alt konka ön ucunu 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA’nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri, .....	52
Şekil 14-2. Aynı hastanın PAP tedavisi sonrası ardışık seri dinamik görüntüleri, alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc99m-MAA’nın nazofarenkse doğru hareket etmediği izlenmektedir.....	53

## ÖZET

Nazal mukosilyer klirens, solunum sisteminin inhale edilen partiküllere karşı ilk ve en önemli savunma mekanizmasıdır. Çeşitli nedenlerle bu savunma mekanizması etkilenebilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku esnasında tekrarlayıcı tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve oksijen satürasyonunda azalmalarla karakterize horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuğun eşlik ettiği bir tablodur. Ciddi komplikasyonlara neden olmakla birlikte kognitif fonksiyonlarda ve psikososyal işlevsellikte bozulmalara yol açabilir. Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi OSAS'ta altın standarttır. OSAS nedeniyle PAP tedavisi verilen hastaların ilk aylarda %10'unun, 5 yıllık izlemde ise %30'unun tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Hastaların PAP cihazını kullanmayı bırakmalarının nedenleri arasında cihaza bağlı nazal hava akımı ve basıncın artması sonucunda oluşan nazal konjesyon, kuruluk, rinore, rinit, basınç intoleransı ve klostrofobi sayılabilir. Biz bu çalışmada OSAS'ta en etkin tedavi olan PAP tedavisinin nazal mukosilyer klirens hızına (NMKH) etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla daha önce hiç çalışılmamış objektif, sensitiv ve noninvaziv bir yöntem olan Tc-99m makroalbümin agregatları (MAA) ile yapılan rinosintigrafi testini tercih ettik. Hasta grubundaki 34 kişinin yaş ortalaması  $51.38 \pm 11.80$  (30-73yaş) iken kontrol grubundaki 16 kişinin yaş ortalaması  $35.25 \pm 11.53$  (21-63 yaş) olarak bulundu. Tüm vakalara  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ile rinosintigrafi yapılarak NMKH'ları hesaplandı. PAP tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi NMKH ortalama  $7.25 \pm 3.13$  mm/dak olup tedavi sonrası ortalama  $6.07 \pm 3.94$  mm/dak olarak bulundu. Kontrol grubunda, NMKH ortalama  $9.05 \pm 3.21$  mm/dak olarak bulundu. Hastaların PAP tedavisi sonrasındaki ortalama NMKH, PAP tedavisi öncesindeki sonuçlarla karşılaştırıldığında klirens hızının istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Sonuç olarak OSAS'lılarda mukosilyer klirensin anlamlı oranda bozulmadığını ancak PAP tedavisi sonrasında anlamlı oranda bozulduğunu tespit ettik. Bu olumsuz etkinin hava akımındaki artma, türbülans ve basınçdaki değişim nedeniyle oluşan nazal mukoza ve mukus yapısındaki değişikliklere bağlı olabileceğini tahmin etmekteyiz.

**Anahtar kelimeler :** Nazal, Mukosilyer Klirens Hızı, Tc-99m MAA, Rinosintigrafi,

## ABSTRACT

Nasal mucociliary clearance is the first and most important defense mechanism of the respiratory system against inhaled particles. This defense system may be affected due to various reasons. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is portrayal of snoring characterized by repetitive full or partial upper respiratory tract obstruction episodes and decrease in oxygen saturation while sleeping, witnessed apnea and excessive sleep during daytime. While causing severe complications, it may lead to deteriorations in cognitive functions and psychosocial functionality. Treatment of positive airway pressure (PAP) is the golden standard in OSAS. 10% of the patients who are given PAP treatment due to OSAS are reported to stop the treatment in the first months while 30% of them stop the treatment in the 5 years follow-up. Among the reasons of patient in stopping the treatment are nasal congestion due to increase in nasal air flow and pressure, dryness, rhinorrhea, rhinitis, pressure intolerance and claustrophobia may be listed. In this study, we aimed to examine the effect of PAP treatment which is the most effective treatment in OSAS to nasal mucociliary clearance rate (NMCR). For this purpose, we preferred the test of rhinoscintigraphy conducted with Tc-99m macroalbumin aggregates (MAA) which is an objective, sensitive, non-invasive and never before studied method. While the age average of 34 people in the patient group is found  $51.38 \pm 11.80$  (ages 30-73), age average of 16 people in the control group is found  $35.25 \pm 11.53$  (ages 21-63). All cases were applied rhinoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA and NMCR values are calculated. In patients with PAP treatment, pre-treatment NMCR average was found  $7.25 \pm 3.13$  mm/min and post-treatment NMCR average was found  $6.07 \pm 3.94$  mm/min. In the control group, NMCR average was found  $9.05 \pm 3.21$  mm/min. When the average NMCR of the post-PAP treatment patients is compared to pre-PAP treatment, it was seen that clearance rate was significantly decreased ( $p < 0.05$ ). As a result, we determined that mucociliary clearance in patients with OSAS is not significantly deteriorated, however after PAP treatment it is significantly deteriorated. We speculate this negative effect may be related to nasal mucosa formed due to increase in air flow, change in turbulence and pressure and in mucous structure.

**Keywords:** Nasal, Mucociliary Clearance Rate, Tc-99m MAA, Rhinoscintigraphy

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal mukosilyer klirens, solunum sisteminin inhale edilen partiküllere karşı ilk ve en önemli savunma mekanizmasıdır (1,2). Silya hareketleriyle jel tabakası ve içindeki partiküller nazofarinkse doğru itilirler. Buna mukosilyer klirens denir. Mukosilyer klirens paranazal sinüslerde de mevcut olup ostium yoluyla sinüslerin drenajını sağlamaktadır (3). Mukus sekresyonu ve silyer hareket mukosilyer klirensin iki önemli parçasıdır. Bunların herhangi birindeki primer veya sekonder patoloji mukosilyer klirensi bozarak mikroorganizmaların penetrasyonunu kolaylaştırır. Nazal mukosilyer klirensin bozuklukları, uzun süreli devam eden solunum sistemi hastalıklarına, sinonazal ve orta kulak enfeksiyonlarına neden olabilir (4).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) prevalansı %2-4 arasında değişmektedir (5). OSAS uyku esnasında tekrarlayıcı tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve oksijen saturasyonunda azalmalarla karakterize oldukça sık rastlanan horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuğun eşlik ettiği bir tablodur. Apne ve hipopne gelişiminde üst hava yolu anatomisi, üst hava yolu dilatör kasların intrafaringeal negatif basınç ve uyku esnasındaki karbondioksit artışına yanıtı, arousal başlangıcında solunum stimülasyonu ve solunum kontrol değişkenliği rol oynar (6,7,8). Ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara neden olmakla birlikte kognitif fonksiyonlarda ve psikososyal işlevsellikte bozulmalara yol açabilir (9,10).

Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi OSAS'ta altın standarttır (11). PAP tedavisi uyku esnasındaki patolojilerin çoğunda düzelme sağlayarak uykuyu fizyolojik seviyelere getirmektedir. Bunun sonucunda hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmakta ve/veya önlemektedir (12). OSAS nedeniyle PAP tedavisi verilen hastaların %80'i bu tedaviyi başlangıçta kabul etmekteyken, ilk aylarda %10'unun, 5 yıllık izlemde ise %30'unun tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir (13). Hastaların PAP cihazını kullanmayı bırakmalarının en önemli nedenleri cihaza bağlı nazal hava akımı ve basıncın artması sonucunda gelişen nazal konjesyon, kuruluk, rinore, rinit, basınç intoleransı ve klostrofobidir (14,15). Bu yan etkilerin nazal mukosilyer klirensdeki muhtemel bozulmaya neden olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde PAP cihazlarını kullananlarda mukosilyer transport hızını değerlendirmek için sakkarinle yapılmış az miktarda çalışma bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada OSAS lı hastalarda nazal mukosilyer klirensde olumsuz bir etkilenme olup olmadığını ve OSAS tedavisinde en etkin tedavi olan PAP tedavisinin nazal mukosilyer klirens hızı üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla nazal mukosilyer klirensi daha önce hiç çalışılmamış objektif, sensitiv, non invaziv ve ucuz bir yöntem olan Tc-99m makroalbmin agregatları (MAA) ile yapılan rinosintigrafi testiyle değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BURUN

#### 2.1.1. BURUN ANATOMİSİ

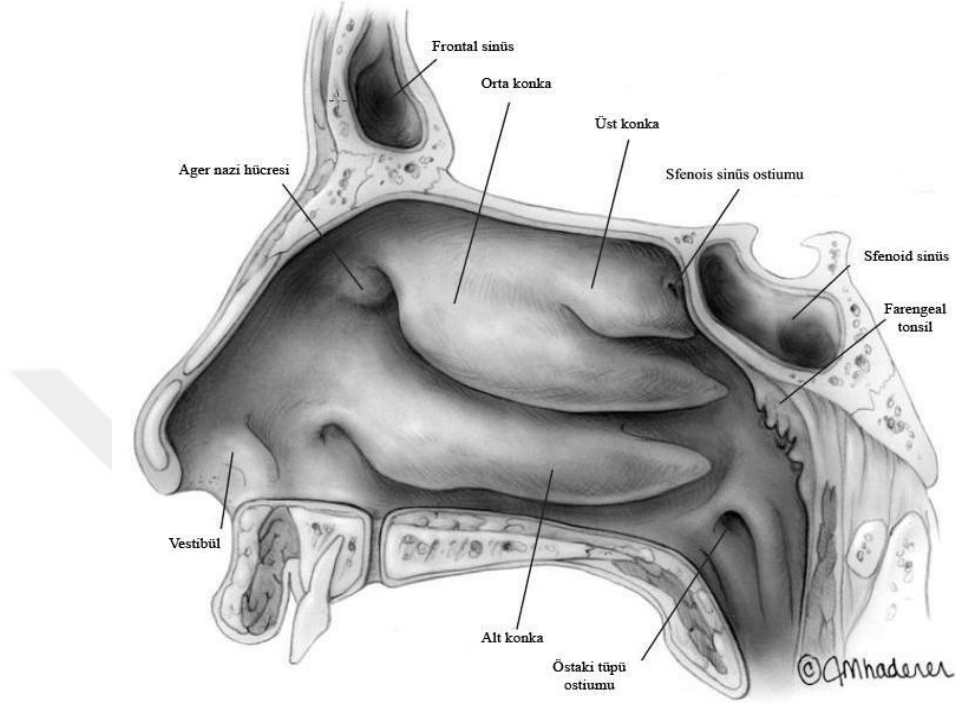
Burun; üst kısmı kemik, alt kısmı kıkırdak yapılardan oluşup üst solunum yolunun başlangıç noktasını oluşturur. Kemik piramit; nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini ve maksillanın her iki frontal prosesinden oluşur. Kıkırdak piramit; üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar ve sesamoid kartilajlardan oluşur. Nazal kemikten apekse doğru uzanan üst lateral kartilajlar, orta hatta septal kartilaj ile birleşirler. Üst lateral kartilajlar nazal kemiklerle kaynaşmaz fakat kaudal olarak onların devamı gibidir. Üst lateral kartilajlar; major alar kartilajların alt yüzeyine yapışırlar (16-18).

Alar kartilajın medial ve lateral krusu; septal kartilaj ile birlikte lobul desteğini sağlarlar. Lobül dış burun kartilajının hareketli olan alt üçte birlik kısmıdır. İki alar kartilaj; kas lifleri, cilt altı yağ ve bağ dokusundan meydana gelir. Alar kartilajlar tüm lobülün anatomik yapısını destekleyen at nalı şeklinde kıkırdaklardır ve cerrahi uygulamada medial krus, intermediate krus, dom bölgesi ve lateral krus olarak 4 kısma ayrılarak incelenir (17).

Septumu oluşturan ana yapılar; etmoid kemiğin perpendiküler laminası, septal kartilaj ve vomerdir. Her iki alt lateral kartilaj septuma gevşek fibröz bağlarla bağlanmışlardır. Alar kartilajların medial kruraları ile septal kartilaj kaudal ucu arasındaki bağ dokusu membranöz septum olarak bilinmektedir (19).

Başlangıçta nazal valv, internal ve eksternal nazal valv olarak ikiye ayırmıştır. İnternal nazal valv bölgesinin sınırları; üst lateral kıkırdak kaudal ucu, nazal septum, alt konka ön ucu ve burun tabanıdır (20). Nazal valv açısı olarak bilinen bölge, septum ile üst lateral kartilajlar arasında kalan, 10-15 derecelik açıdır. Bu bölge, burun pasajının en dar yeridir ve toplam yüzey alanı 55- 64 mm<sup>2</sup> dir (21). İnternal nazal valv, inspirasyonun primer düzenleyicisidir (17). Eksternal nazal valv ise kolumella, nazal taban girişi ve nazal rim tarafından oluşturulur (20).

Burun lateral duvarı; alt konka, orta konka, üst konka, ager nazi hücresi, supreme konka tarafında oluşturulur. Ancak son iki yapı her zaman görülmeyebilir (şekil1).



**Şekil 1.** Lateral Nazal Duvar (Sinus Surgery Endoscopic and Microscopic Approaches)

Alt konka, konkaların en büyüğüdür. Diğer konkaların kemik yapıları etmoid kemikten kaynaklanırken, alt konkanın kemiği ayrıdır. Parankim dokusu en fazla olan konka olduğundan solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesinde önemli rol oynar. Altında bulunan meatus nazi inferiora, nazolakrimal kanal açılır. Orta konka, etmoid kemiğin bir parçasıdır. Altında bulunan meatus nazi mediusa; frontal, maksiler ve ön etmoid sinüsler açılır. İşlevsel ve patolojik bir önemi yoktur. Altında bulunan meatus nazi süperior arka etmoid hücreler ve sfenoid sinüs açılır (16,17,20).



### **2.1.1.1. Nazal Damarlar**

#### **Arteryal Dolaşım**

Burnun kanlanması hem internal hem de eksternal karotid sistemden sağlanır. Eksternal burnun arterleri a. fasialis ve a. oftalmica'nın dallarından gelir (22).

Anterior etmoid arterin terminal dalı olan dorsal nazal arter, fasiyal arterin bir dalı olan lateral nazal arter ile anastomoz yapar. Oftalmik arterin terminal dalı olan dorsal nazal arter, üst lateral kartilaj ve nazal kemik sınırından çıkar; dorsumu ve nazal tip'i besler. Süperior labial arterin septal dalları; kolumella, anterior septum, burun tabanını besler ve Little veya Kisselbach Pleksusu olarak bilinen pleksusun yapısına katılır. Bu pleksus sfenopalatin arter, anterior etmoidal arter, greater palatin arter ve superior labial arterler tarafından oluşturulur. Nazopalatin arter; majör palatin arterin terminal dalları ile anastomoz yaptığı insisiv kanalda sonlanır. Konkaların arteriyel beslenmesi, lateral nazal arter ve anterior etmoid arterin dallarından sağlanmaktadır (19,20,23).

#### **Venöz Dolaşım**

Nazal venler arterlere eşlik ederler. Nazal ven pleksusu konkaların bulunduğu bölgelerde erektil doku yapısındadır. Nazal kavitenin üst kısmının venleri ethmoidal venler ve oftalmik ven aracılığı ile kavernoöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığı ile pterygoid venöz pleksusa, ön kısmı da anterior Fasiyal ven aracılığı ile eksternal ve internal juguler venlere dökülür. Bu venöz drenaj sebebiyle burnun üst ve arka kısmındaki enfeksiyonlar orbital ve intrakranyal yayılım gösterebilir (20).

#### **Lenfatik Dolaşım**

Nazal piramit ve nazal septumun anterioru, başlıca submental ve submandibuler lenf nodlarına drene olur. Septumun posteriorunun drenajı, retrofarengeal lenf nodlarına buradan da üst derin juguler zincir lenf nodlarına drene olur (16,20).

### **2.1.1.2. Nazal sinirler**

#### **Duyusal innervasyon**

Nazal piramidin duyusal sinirleri trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dallarından gelir. Bu oftalmik sinirin bir dalı olan anterior etmoidal sinir, aynı adlı

artere eşlik eder ve arterin dağıldığı bölgeyi innerve eder. Posterior etmoidal sinir aynı adlı arter ile beraber seyreder. İnfratroklear sinir ise kendi etrafındaki burun cildini innerve eder. Nazal kavitenin duyusu esas olarak trigeminal sinirin maksiler dalı tarafından alınır. Dalları sfenopalatin gangliyonundan geçerek; lateral nazal duvar, septum, damak ve nazofarenkse dağılır. Posterosüperior nazal sinir, üst ve orta konkayı innerve eder. Alt konkayı posteroinferior nazal sinir tarafından innerve edilir. Palatin sinir damağı innerve ederken, farengeal dal ise nazofarenkse gider (17,20,23).

### **Otonomik İnnervasyon**

Nazal havayolu dolaşımının temel kontrolü otonom sinir sistemi üzerinden yapılır. Sempatik lifler, birinci ve ikinci torasik vertebra düzeyinde medulla spinalisin gri cevherinden çıkar. Superior servikal gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra internal karotis arterin dallarıyla beraber ilerlerler ve karotid kanaldan sonra liflerin bir bölümü ayrılarak petrozus profundus adını alır. N.petrozus profundus ve major petröz sinir birleşerek vidian siniri oluşturur. Pterigoid palatin fossaya gelen post ganglionik lifler, sfenopalatin gangliyonunda sinaps yapmadan geçerek nazal kaviteye ulaşır. Parasempatik lifler, ponstaki süperior salivatuvar nükleustan başlayıp nervus intermedius ile fasiyal sinire ulaşır, genikulat gangliyonunda sinaps yapmadan geçer. Major petröz sinir ile devam eden lifler, pterigoid kanalda nervus petrozus profundus ile birleşerek vidian siniri oluşturur ve sfenopalatin gangliyonunda sinaps yaptıktan sonra post ganglionik lifler nazal mukozayı innerve ederler (17,20,23).

### **2.1.2. BURUN HİSTOLOJİSİ**

Burun kanatlarının dış yüzeylerini örten deri burun deliklerinden içeri girerek vestibulum naziyide örter. Burun boşluğunun limen naziden sonraki bölümleri mukoza ile kaplıdır ve nazal kaviteye açılan tüm boşluklar nazal mukoza ile devamlılık gösterir. Çok sayıda muköz ve seröz gland içeren mukozanın lamina propria katı, tela submukoza aracılığı ile altta periost veya perikondriuma yapışıktır (16).

Epitel bakımından nazal kavite; vestibulum naziyi, respiratuvar bölge ve olfaktör bölge olmak üzere 3 bölgeye ayrılır (24). Vestibulum naziyi keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Burun iç kısmına gidildikçe keratinleşme azalarak kaybolur. Bu bölgede ter bezleri, sebace bezler ve kıl kökleri de bulunur (20). Respiratuvar bölge

yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitelle kaplıdır. Epitel, kan damarlarından zengin, seröz ve muköz salgı yapan bezler içeren lamina propria ile desteklenir.

Nazal kavitenin lateral duvarlarında konka adı verilen kemiksi çıkıntılarbulunmaktadır. Konkalar, goblet hücreler içeren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bunun istisnaları ise alt konkanın ön ucu ve üst konka lateral yüzüdür. Alt konka ön ucu nazal vestibülde olduğu gibi keratinize olmayan yassı epiteldir. Üst konka lateral yüzü ise olfaktör mukoza ile örtülüdür (17,25).

Konka histolojisinin önemli bir karakteristik özelliği de mukozada yer alan çok sayıda ince duvarlı düz kaslar tarafından çevrili venöz sinüslerin bulunmasıdır. Bu venöz sinüsler konka mukozasının normal mukozadan çok daha kalın olmasına neden olmaktadır. Alt konkada venöz sinüsler daha fazlayken oranda bulunmaktayken orta konkada submukozal bezler daha fazla bulunmaktadır. Parasempatik innervasyon ve bazı nöropeptidlerin uyarımı ile venöz sinüsler kanla dolar, mukoza kalınlığı normalin çok üzerine çıkar, dolayısıyla konka büyüklüğü artar (26).

Nazal kavitenin olfaktör segmenti ise koku duyusu için özelleşmiş olfaktör epitel ile kaplıdır. Olfaktör nöroepitel; kribriform lamina, süperior konka ve septumun üst bölümünü kaplar. Nazal mukozanın %2.5-3'ünü meydana oluşturur. Lamina propriada; mukus salgılayan tubuloalveoler bowman bezleri, kan damarları, bağ dokusu, olfaktör nöronların aksonları bulunur (22).

Paranasal sinüsler de solunum epiteli ile kaplıdır ve solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesinde fonksiyon görürler. Yine solunum epiteli ile kaplı olan nazofarenks ise epitel altında bulunan çok sayıdaki lenfoid doku ile inhale edilen havada bulunan antijenlere karşı koruma sağlar (27).

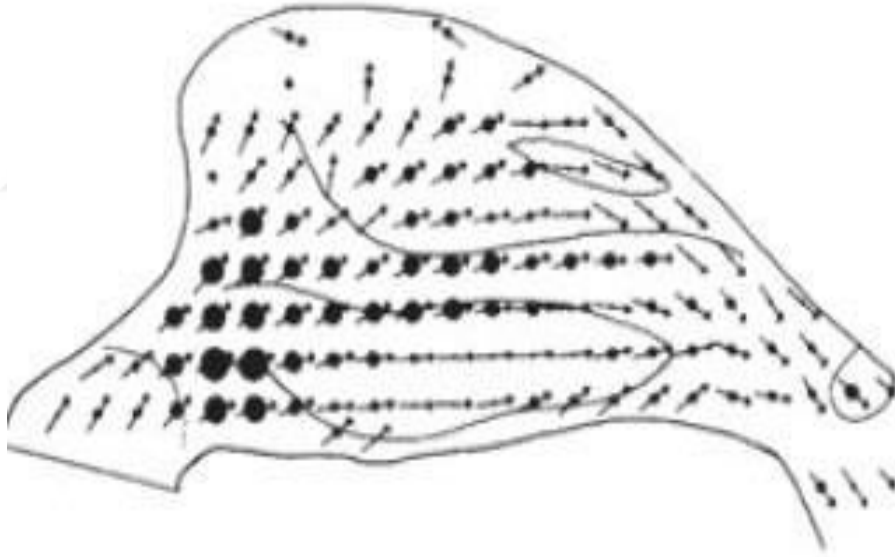
### **2.1.3. BURUN FİZYOLOJİSİ**

Burunun önemli fonksiyonları; alt solunum yolları için hava yolu olması, koku duyusunun alınması, fonasyon, enfeksiyonlara karşı koruma, solunan havanın nemlendirilmesi, ısıtılması ve filtrasyonu, mukosilyer klirens mekanizması ile burnun kendi kendini temizlemesidir (23).

## Solunum

Üst solunum yolları, total hava rezistansının % 70'inden fazlasından sorumludur (28). Burun, inspirasyon ve ekspirasyonda hava geçişi için dirençli bir geçit bölgesidir. İstirahatte hava akımı laminar olup ekspiryumda ve egzersizde ise türbülant akım mevcuttur (17,29).

Burun deliklerinden giren hava yukarı nazal çatıya doğru yönelir (Şekil 2). Hava çatıya ulaştınca 80-90° arkaya doğru döner ve nazofarinkse kadar horizontal bir yol izler. Tam bu noktada nazofarenksten aşağıya doğru 80-90° eğim ile yönelir. Bu iki kırılma bölgesi çarpma noktaları olarak adlandırılır ve partiküllerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Ekspiryum yolu genellikle inspiryum yolunun tersidir (32).



**Şekil 2.** Nazal Havayolunun ve Hızının Diyagramı. Noktaların büyüklüğü hızı ifade etmektedir (Functional reconstructive nasalsurgery)

Nazal valvin limen naziyeye yaklaşık uzaklığı 1.5-2 cm kadardır. Bu noktada hava yolunun kesiti her bir tarafta 20-40 mm<sup>2</sup> dir. Total hava yolu direncinin %50'sini oluşturur. Nazal valvden sonraki horizontal nazal pasajda, kesitlerin büyümesi sonucunda havanın geniş bir yüzey ile teması sağlanır ve koanada kesit tekrar daralır (30). Nazal

hava akımı ve direncin kontrolü, nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Nazal vasküler sistemi etkileyen sinirler otonom sinirlerdir. Parasempatik liflerin uyarılması ile başta prekapiller arteriyoller ve venöz sinüzoidler olmak üzere tüm damarlarda dilatasyonlar görülür. Sinüzoidler genişleyip kan ile dolduğundan nazal mukozada konjesyon ortaya çıkar. Bunun yanında mukozadaki bezlerin uyarılması ile sekresyon artışı da meydana gelir. Parasempatik inervasyon aynı zamanda hapşırık ve öğürtü gibi reflekslerin oluşmasına da katkıda bulunur (31). Sempatik aktivasyon ise dekonjesyon sağlar bu iki sistemin koordinasyonu nazal direnci kontrol eder (20).

Nazal siklus; 1985 yılında Kayser tarafından tanımlanmış olup, nazal hava yolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesi olayıdır. Sağlıklı kişilerin %70-80'inde görülmekte olduğu ve siklusun 3-7 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Burunun bir tarafında konjesyon mevcutken, diğer tarafında dekonjesyon olmakta ve bir sonraki siklusta bunlar taraf değiştirmektedir. Burunun toplam hava yolu direnci değişmediği için burunda anatomik bozukluğu olmayanlar nazal siklusu genellikle hissetmezler. Sağa ve sola yatılması durumunda altta kalan nazal pasajda konjesyon, üstteki pasajda ise dekonjesyon oluşur ve nazal siklus ortadan kalkar (20). Yaş ilerledikçe siklus azalmaktadır. Bu azalma yaşla beraber oluşan mukozal atrofiye bağlanmaktadır (23). Bu siklusun ne amaçla fonksiyon gösterdiği tam olarak bilinmemekle birlikte, siklusla hava akımı direncinde değişiklik olmaz (23,28).

### **Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi**

Burun; hipotalamusun kontrolü altında, vücut ısı regülasyon sisteminin bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar, dış ortamın ısısı değişkenlik göstermesine karşın, nazal solunum ile farenkse ulaşan havanın ısısının vücut ısısının 1-2 °C aşağısında olduğunu göstermiştir. Burun solunum havayı 31-37°C arasında tutabilme özelliğine sahiptir. Bu, ısının konkalardan solunan havaya iletilmesi ile olur. Nazal konkalar esas olarak sfenopalatin arterden kanlanır ve solunan hava ile kan akımı ters yönde olup, bu durum ısı transferinin daha etkin olmasını sağlar (4). Bu ısı transferi kondüksiyon, konveksiyon ve radyasyon yolu ile olur (28). Solunan havanın nemlenmesi seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspirasyon havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyonla olur (20). Her inspiyumda nazal vestibülden büyük miktarda kuru hava geçişi olmasına rağmen burunun nemlendirme fonksiyonu sayesinde akciğerlere ulaşan havadaki nem oranı %80'nin üzerindedir (28).

## **Koku Alma**

İnsan burunu 10000 farklı kokuyu algılayabilir ve 5000 kokuyu ayırt edebilir (28). Her bir burun pasajında; üst konkaların üzerinde, 60-70µm kalınlığında 200-400 mm<sup>2</sup> yüzeye sahip bir olfaktör epitelyum vardır. Koku dokusu; yiyeceklerin, içeceklerin tadını ve damak zevkini belirler. Ayrıca zehirli ve bozulmuş gıdalardan kaçınmamızı sağlar (30).

## **Fonasyon**

Sesli harflerin çıkarılması veya bu seslerin değiştirilmesinde, burunun bir fonksiyonu yoktur. Ancak nazal kavite; belirli ünsüzlerin söylenmesi sırasında, ek bir rezonans odası olarak görev yapar. Nazal ünsüzler; “m” ve “n” nin söylenmesi sırasında; velofarengeal bölge açıktır veses, ağızdan çok burun yoluyla çıkarılır. Nazal kavite veya nazofarenks obstrükte ise, obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak nazal konuşma meydana gelir (8,16).

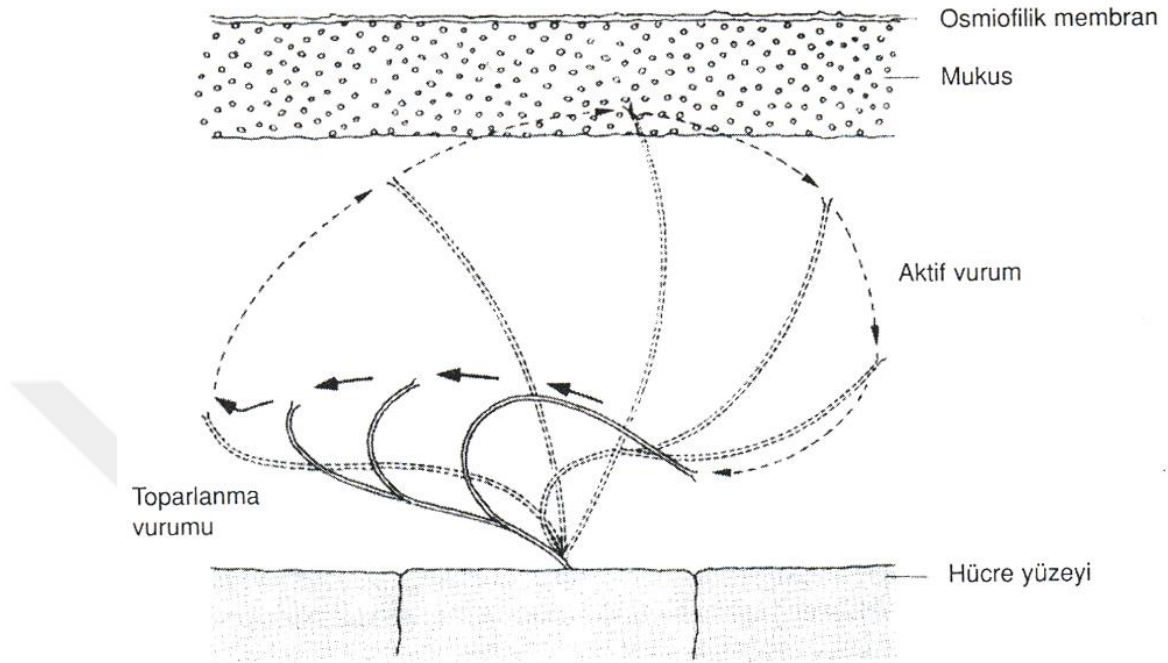
## **2.1.4. MUKOSİLİYER AKTİVİTE**

### **2.1.4.1. Nazal Mukosiliyer Aktivite**

Nazal ve paranasal sinüsleri döşeyen psödostratifiye silyalı epitel kendisini alttaki submukoza veya lamina propriyadan ayıran bazal membran üzerine yerleşmiştir. Epiteli oluşturan hücreler silyalı silindirik, siliyasız silindirik, goblet ve bazal hücrelerdir. Silyaların 1/3 boyutunda olan bu uzantılar hareket etmezler; ancak epitel yüzeyini genişleterek mukozanın nemli kalmasını sağlarlar. Silindirik hücrelerin büyük çoğunluğu silili hücre tipindedir. Her hücrede sayıları 50-300 arasında değişen silyalar bulunmaktadır (32). Hücre yüzeyinin ne kadarının silyumlarla kaplı olduğu, hücrenin bulunduğu yere göre değişir. Burun ön kısmında %10 'ken, arka kısmında % 100 civarındadır (30). Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Jel tabakası olarak adlandırılan dış tabaka daha viskoz ve kalın bir tabakadır. Sol tabaka denilen alttaki tabaka ise daha ince ve jel tabakasına göre daha seröz bir yapıdadır. Silyalar sol tabaka içindedir. Fakat uçları jel tabakası ile temas halindedir (33,34) (Şekil 3).

Siliyer vurumun ilk hareketi itici bir hareket olup üstteki jel tabakasını ileriye doğru taşır. Daha sonra, silya sol tabakası içinden kıvrılarak tekrar ilk durumuna geri

döner. Optimum şartlarda silyalar; düşük viskoziteli perisilyer katmanda transvers olarak senkronize, longitudinal olarak metakronize şekilde hareket ederler (19,35).



**Şekil 3.** Normal Siliyer Siklus Diyagramı (Ballenger JJ. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery)

Üç tip mukosilier hareket tanımlanmıştır. Bunlar; mukusun dakikada 0,84 cm hızla hareket ettiği düzenli mukosilier hareket, mukusun dakikada 0,3 cm hızla hareket ettiği düzensiz mukosilier hareket ve mukusun 0,3 cm'den daha düşük hızla hareket ettiği mukostatik mukosilier harekettir. Silyalar, hareketlerini aynı anda ve aynı yöne doğru yaparlar. Hareket hızı saniyede ortalama 15 vuruştur (32,36). Silya hareketleriyle jel tabakası ve içindeki partiküller nazofarinkse doğru itilirler. Buna mukosilier klirens denir. mukosilier klirens paranasal sinüslerin de temizlenmesini sağlar. Mukusun seröz kısmını seröz bezler, muköz kısmını ise goblet hücreleri üretir. Seröz salgı burnun esas salgısını oluşturur ve içinde bulunan başlıca madde glikoproteinlerdir. Glikoproteinler goblet hücreleri tarafından üretilir ve mukusun viskoz ve elastik olmasını sağlar. Mukus içinde ayrıca antikorlar, nörotransmitterler, immünglobulinler ve lökositler de bulunmaktadır. Bu sebeple mukus mekanik temizliğin yanı sıra enfeksiyonlara karşı korunmada da immünolojik görev üstlenmektedir (3).

Nazal mukus tabakası 10-15 µm kalınlığında olup silyalar tarafından ortalama 6 mm/dk'lık hızla devamlı olarak hareket halinde olup 10-20 dakikada bir yenilenmektedir (36). Mukus üzerinde tutulan mikroorganizmalar bu mukus hareketi ile farinkse doğru taşınıp yutularak mide ve barsaklarda etkisiz hale getirilir (32).

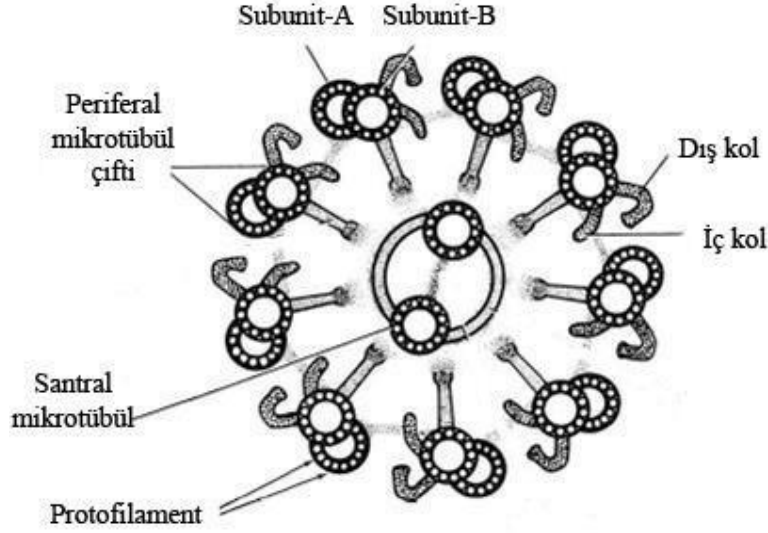
Erişkinde her gün yaklaşık 600 – 1800 cc mukus salgılanır. Mukus %96 oranında su ve %3- 4 oranında glikoproteinlerden oluşur. Mukosilyer klirens; üretilen mukusun miktarı, içeriği, silyer hareketin etkinliği, mukozal geri emilim ve sinüs ostiumunun durumuna bağlıdır. Silyer aktivite için en uygun pH 6.5-8.5 arasındadır. 6.5 altındaki pH'da silyer aktivite çok yavaşlar (3).

Mukosilyer hareketin normal olması için uygun şartların oluşması lazımdır. Bu şartları belirleyen etmenler; normal ventilasyon, nem, ısı, ozmotik basınç ve Ph'dır. Sinüslerin havalanması için normal burun solunumu şarttır.

Havanın nem oranı, alveollerde oksijen ve karbondioksit değişimini önemli ölçüde etkiler. Silyalar en etkin %85 nemlilik oranında çalışır ve en iyi gaz değişimi bu ortamda gerçekleşir (35). Silyer fonksiyonun sinüslerin temizlenmesinde ve kronik inflamasyonun önlenmesinde önemli bir rolü vardır (37). Ayrıca lokal debrisleri ve sekresyonları temizler (25). Bozulmuş silyer fonksiyon nazal, paranazal gibi üst ve alt solunum yollarında akut veya kronik enfeksiyona yol açabilir (2,38). Burun uç kısmı, posterior orofarengeal duvar, larenks ve terminal bronş dalları haricinde tüm solunum yolunda silya bulunmaktadır (30) (Şekil5).

Silyalar hücre yüzeyinin saç benzeri uzantıları olup, çevresindeki sıvıların hareketini sağlar. Silyanın çapı yaklaşık 0,25 µm olup uca doğru incelik. Silya, bir çift santral mikrotubulun çevresinde bulunan 9 çift mikrotubulden oluşur. Her bir mikrotubul çifti, Subunit A ve B adı verilen iki yapıya sahiptir. Dyenin kolları, bir mikrotubulun subunit A" sından sonraki mikrotubulun subunit B sine doğru uzanır (2)(Şekil 4). Silya hareketi için gerekli olan enerji dyenin kollarında bulunan mitokondrilerdeki adenosin trifosfataz (ATPaz) enzimi ile ATP'nin yıkılması sonucu sağlanır (32,39).





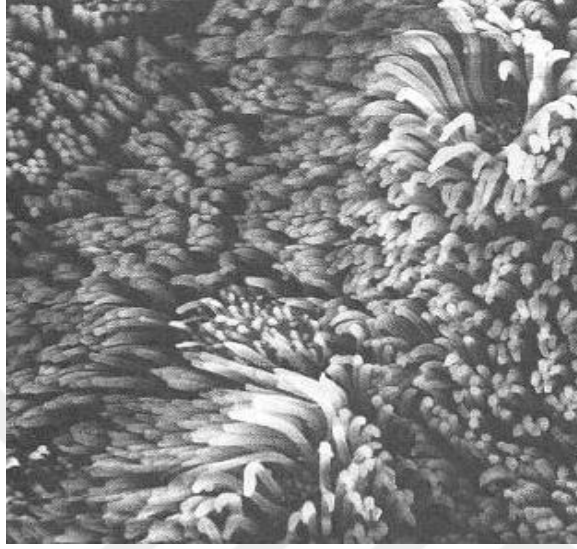
**Şekil 4.** Silyanın Aksiyel Kesiti (DON W. FAWCETT THECELL)

Nazal mukus nazal kaviteyi bir tabaka olarak örter ve inhale edilen partiküller mukusa çarparak yapışır. Mukus tabakası, silyaların koordineli hareketi ile burundan nazofarenkse doğru hareket ettirilir. Mukusun en önemli iki rolü havadaki partikülleri yakalama ve transfer etmektir (28).

Silyalar optimal 35-40<sup>0</sup>C'de hareketlidir. Bu sıcaklıkların altında veya üstünde atım frekansları düşer. Mukosilyer transport alt konkanın ön kısmında 1mm/dak iken alt konkanın posteriorunda 8- 10 mm /dakikadır (28).

Nazal mukus içinde; mast, nötrofil, eozinofil ve goblet hücreleri tarafından salgılanan immünolojik aktif maddeler bulunur. Bunlar glikoproteinler, lizozim, laktoferrin, IgG, histamin, prostoglandin, IgE, IgA, IgM gibi (19).Virüsler ve bakteriler silyalarda bozulmaya yol açabilirler. Bakteriler arasında H. influenzae, S. Pneumonia ve S. aureusun spesifik toksinleri ile epitelyal hücre kaybına yol açar (5). Virüsler silyalı hücrelerin mikrotübüllerinde bozukluk oluşturup mukus akımını bozar (19).

Alerjik rinitde allerjenle karşılaşınca artan bir mukus sekresyonu vardır. Bu artış, allerjenle karşılaşınca salgılanan mediyatörler sayesinde bu olur. Bu hastalarda siliyer atım frekansı da artar (19).



**Şekil 5.** Nazal Epitelin Elektron Mikroskopik Görüntüsü (Gray's Anatomi)

#### 2.1.4.2. Nazal Mukosilier Aktiviteyi Etkileyen Faktörler

Nazal mukosiliyer klirens nem, sıcaklık, sigara, hava kirliliği, oksijen terapisi, anestetik madde, solunum yolu hastalıklarından ( Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, astım) etkilenir (2,40)(Tablo 1).

**Tablo 1.** Nazal Mukosiliyer Klirensi Olumsuz Etkileyen Faktörler

Fizyolojik	Hipoksi, Dehidratasyon, Ph değişiklikleri, Allerjik rinit
Anatomik	Septum deviasyonu, Nazal polip, Yabancı cisim
Enfeksiyon	Bakteriyel, Viral
İlaçlar	Fenilefrin, Atropin, Lidokain, Antihistaminik, Epinefrin,
Çevresel	Sigara, Nem ve ısıdeğişiklikleri, Travma
Konjenital	Kartagener sendromu, Primer siliyer diskinezi, Kistik fibrozis Young's sendromu, Nazal asilya sendromu

Ksilometazolin nazal mukozada dekonjesyona neden olmakla birlikte aynı zamanda silier hücre kaybı, goblet hücre artışı ve enflamatuvar hücre infiltrasyonuna sebep olmakta; mukozada kalınlaşmaya yol açmaktadır (41). Atropin ve antihistaminikler silier aktiviteyi olumsuz yönde etkiler. Atropinin dehidratasyon yapıcı etkisi salgı bezleri üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Antihistaminikler, histaminin etkilerini ortadan kaldırmanın yanında antikolinerjik etkileri ile de hem salgı bezlerinin aktivitesini azaltır ve hem de vazodilatasyonu engellerler (19,40).

Mukosiliyer hareketin normal olması için uygun şartların oluşması gerekir. Nazal silier hareketi bozan en önemli faktörlerden biri mukozadaki kuruluktur. Silyalar en etkin olarak %85 nemlilik oranında çalışırlar. Nem oranı %70'in altına düştüğünde mukosiliyer hareket azalmaktadır (42).

Sigara dumanı silyaların sayısını azaltarak mukosiliyer klirens süresini uzatmaktadır (42). Hava sıcaklığının 10 °C'nin altında ve 45 °C'nin üzerinde olması silier hareketin zayıflaması hatta durmasına neden olur. Eğer sıcaklık farklılığı uzun süre devam etmezse bozulan mukosilier aktivite tekrar normale döner. Optimal silier hareket için ideal sıcaklık 18-37 °C olmalıdır (32). Silyaların hareketini azaltan diğer bir faktör de oksijen saturasyonunun düşük olmasıdır. Yapılan çalışmalarda oksijenizasyonun artırılması ile Silya hareketinin %30-50 oranında hızlandığı saptanmıştır. Hipoksinin mukosiliyer transportu bozması özellikle süperatif sinüzitte daha da önem kazanmaktadır. Sinüs ostiumunda obstrüksiyon olması durumunda sinüs içindeki oksijen, vaskularitesi artmış sinüs mukozası tarafından sürekli emildiğinden hipoksi daha da artmaktadır. Hipoksinin artması ve bunun sonucunda pH'nın düşmesi ile silier aktivite bozulmakta ve bakterilerin çoğalması için uygun ortam oluşmaktadır. Optimal siliyer hareket için ideal pH değeri 7-8'dir. pH'nın 8,5 olduğu alkali ortamda siliyer hareket durmakta, 6,4'un altında ise azalmaktadır (36). Böylece; oluşan kısır döngüde siliyer disfonksiyon, hipoksi ve bakteri proliferasyonu süreklilik kazanmaktadır (32).

İzotonik tuzlu solüsyonlar mukosiliyer transport için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Ancak, %5'in üzerinde ve %0,2'nin altındaki yoğunlukta olan tuzlu solüsyonlar siliyer paralizye neden olur. Mukus yapısının belli bir denge içerisinde olması normal fizyoloji için önemlidir. Sekresyonun azaldığı veya ortamın kuru olduğu ve bu kuruluşun seromüköz bezler ve goblet hücreleri tarafından kompanse edilemediği

durumlarda mukus daha kıvamlı hale gelir ve sol tabakası inceler. Bu tabakanın incilmesi jel tabakasının silyalar ile yakın temasına neden olarak onların hareketini engeller (43). Hipersekresyon durumlarında mukus kompozisyonu dengede kalırsa, yüzeyde bir jel tabakası devam eder. Bu sadece yüzeyde kalan silyaların sıvıyı hareket ettirmesine imkan verir. Fakat mukusun farklı yönlerdeki transportu yüzey jel tabakasının yapışıklığı ve intak silier aktivitenin sınırlı gücü nedeniyle engellenir. Böylece, normal fonksiyon gören silyalı mukozaya rağmen sekresyonun transportu yavaşlar ve hatta tamamıyla durur. Eğer mukus birikintisi aspire edilirse normal transportun hemen başladığı görülür. Sekresyonun kompozisyonundaki farklılaşma nedeniyle mukus viskozitesindeki değişiklik kalın bir jel tabaka oluşturarak sinüs ostiumu boyunca pasajı engeller. Kalınlaşmış jel tabakası ve oksijen azlığı Silya hareketlerini azaltır. Bu da mukus retansiyonuna neden olur (33). Eğer mukus viskozitesi sürekli fazla ise ostiumda biriken sekresyonların tekrar sinüs içine dönmesi ile sinüs içinde koyu bir sekresyonun birikmesine neden olmaktadır (36). Enfeksiyon durumunda mukoza ve submukozadaki bezlerin salgıladığı mukus akışkan karakterini yitirdiğinden ekspektoran ve mukolitikler mukusu parçalayıp akışkanlığını artırmak ve vizkositesini azaltmak amacıyla verilebilirler (44). Havadaki nemin düşük olması, dehidratasyon ve mukus yapımındaki azalma viskozitenin artmasına neden olan başlıca faktörlerdir (32).

Kistik fibrozlu hastalarda nazal sekresyon viskoz ve koyu kıvamlı olduğundan mukosiliyer klirens bozulmaktadır. Bazı genetik bozukluklara bağlı olarak da mukosiliyer fonksiyon bozulabilir. Kartegener sendromu primer olarak silya, Young sendromu ise primer olarak mukus anormalliklerine bağlı konjenital hastalıklardır. İmmotil silya sendromunda derecelerde siliyer hareket bozukluğu mevcuttur. Silyaların yapısal bozukluklar içinde en sık rastlanılanı Dynein kollarının sayısal olarak azalması veya hiç olmamasıdır. Dynein kollarında bulunan enzim, kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürüp silier harekete neden olduğundan, bu uzantıların olmaması veya azalması halinde gerekli enerji sağlanamamaktadır (42).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar mukozayı etkileyerek mukosilier transportu bozmaktadır (36). Yapılan invitro çalışmalarda Pseudomonas aeroginosa ve Haemophilus influenzae'nın silier hareketi azalttığı saptanmıştır (42). Viral enfeksiyonlar hücresel nekroz meydana getiren bakteriler için uygun bir ortam

hazırlamaktadır. Viral rinosinüzit vakalarında genellikle başlangıçtan 24-48 saat sonra bakteriyel mikroorganizmalar saptanmaktadır. Bu nedenle viral enfeksiyonlarda akut dönem sonrası subakut dönemde tedaviye antibiyotiklerin de eklenmesi gerekebilir (32). Diyabet hastalarında da nazal membranda kuruma, nazal mukus viskozitesinde artış ve küçük damar patolojileri nedeniyle nazal mukosilier klirens normal popülasyona göre farklılık göstermektedir (45).

Mukosilyer transportu bozan faktörler arasında intranazal anatomik varyasyonlar da vardır. Septum deviasyonlarının sinüzite neden olması; sadece mekanik olarak mukosilier transportu bozması ile değil, aynı zamanda burundan geçen hava akımının bozulmasıyla da açıklanmaktadır (32). Kuruluk mukus kıvamını artırarak silya hareketlerini zayıflatır (36). Böylece mukosilier transport kaybolmakta ve goblet hücrelerinde sekresyon azalmaktadır. Mukusun azalması ile koruyucu immünglobülinler ve enzimler de azalacağından rekürren enfeksiyonlar, kabuklanma ve kanama görülebilir (46).

### **2.1.5. NAZAL MUKOSİLİYER KLİRENS HIZINI ÖLÇME YÖNTEMLERİ**

NMKH'yı değerlendirebilmek için, geçmişten günümüze, pek çok farklı metod kullanılmıştır. Siliyer aktiviteyi ve siliyer atım frekansını değerlendirmek için vizüel teknik, stroboskopi, fotografik ve fotoelektrik yöntem gibi in vitro teknikler kullanılmıştır (47). In vivo tekniklerde sakarin, boyalar (bitkisel kömür tozu, metilen mavisi vb.), radyoopak teflon diskleri, alüminyum diskler ve radyoaktif maddeler kullanılmaktadır (20,47).

#### **2.1.5.1. Rinosintigrafi**

Radyoizotop görüntüleme yöntemiyle nazal mukosilier klirens hızı hesaplanabilir. Bu amaçla kullanılan radyoaktif maddelerin hareketi gama kamera yardımı ile görüntülenip daha sonra elde edilen verilerden mukosilyer klirens hızı mm/dk cinsinden hesaplanarak kaydedilir. Bu tekniği ilk olarak Proctor ve Wagner 1965 yılında İyot-131 ile işaretli MAA kullanarak uygulamışlardır (48). Geçmişte; Tc-99m, Cr-51, I-131 gibi radyoizotoplarla işaretlenen kolloid solüsyonlar, albümin mikrosferleri ve resin partikülleri rinosintigrafide kullanılmıştır. Günümüzde bu amaçla en sık Tc-

99m MAA kullanılmaktadır (49). Tc-99m MAA'nın daha çok tercih edilmesinin nedeni Tc-99m'in görüntüleme için uygun fiziksel özellikleri, düşük radyasyon dozu ve her nükleer tıp merkezinde jeneratör sistemi sayesinde kolaylıkla elde edilebilir olması ve MAA'nın ticari kitlerinin bulunması, kısa sürede ve yüksek oranda kolayca bağlanabilmesi sayılabilir (2,36). Rinosintigrafi; gerekli ekipmanların bulunduğu merkezlerde kolaylıkla uygulanabilen ucuz, kolay, objektif, non invaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Rinosintigrafide radyoizotop olarak en sıklıkla kullanılan Tc-99m'in kısa fiziksel yarı ömrü ve düşük gama enerjisi sayesinde, standart bir PA AC grafisinde alınan radyasyon dozunun ihmal edilebilecek derecede düşük dozda olması (0,2 mrad) bu testin en önemli avantajlarından (51).

Ayrıca; Tc-99m'in her nükleer tıp merkezinde rutinde bulunması, ucuz olması, farmakolojik yan etkisinin olmaması ve hazır kit şeklinde bulunan MAA ile kısa sürede ve yüksek oranda kolayca bağlanabilmesi en sık kullanılan radyoizotopik yöntem olmasını sağlamıştır (52,53).

Bunun yanında özel teknik donanım gerektirmesi, düşük dozda da olsa radyasyona maruziyet ve değerlendirmedeki standardizasyonun olmaması dezavantajları olarak söylenebilir.

#### **2.1.5.2. Sakkarin Testi**

Temel maddesi benzoik sülfinit olan sakarin, sakkarozdan daha tatlı olup içki, şekerleme, ilaç ve diğ macunu gibi ürünlerde tat verme amacıyla kullanılan yapay bir tatlandırıcıdır. Sakkarin testi ilk olarak Andersen tarafından 1974'te tanımlanmıştır (54). Bu yöntemde sakarin tabletin dörtte biri alt konkanın ön ucunun hemen arka kısmına konulur ve hastadan ilk tat duyusunu alana kadar sakarin olarak oturması hapşırma, burun çekme, yeme, içme hareketlerini yapmadan başını dik bir şekilde tutması ve öne eğmemesi istenir. Hastaya her otuz saniyede bir tat alıp almadığı sorularak kaydedilir. Hastanın şeker tadını algılamaya başladığı ana kadar geçen süre mukosilyer klirens süresi olarak hesaplanır. Normal sakkarin klirens süresi 9-17 dakika olup, 25 dakikanın üstü patolojik kabul edilir (55) Mukosilyer klirens süresinin 60 dakikayı geçtiği kişilerde ileri tetkik gereklidir (47). Ucuz, non invaziv ve her merkezde uygulanabilir olması nedeniyle sakkarin testi nazal mukosilyer fonksiyonu değerlendirmede en

yaygın kullanılan yöntem olmuştur. Ancak, hastanın tad alma duyusuna bağımlı subjektif bir test olması nedeniyle sadece tarama amaçlı kullanılması önerilir (4,40,41).

### **2.1.5.3. Boya Testi**

Anterior nazal kaviteye yerleştirilen metilen mavisi, çini mürekkebi, bitkisel kömür tozu gibi boya partiküllerinin nazofarinkste görülmesine kadar geçen süre ölçülür. Direk gözleme dayanan bir yöntemdir (5,47).

### **2.1.5.4. Floroskopik Yöntem**

Floroskopik yöntemde küçük teflon veya alüminyum diskleri kullanılarak nazal mukosilier klirens hesaplanır. Diğer yöntemlerde olduğu gibi diskler alt konkaya yerleştirilir ve floroskopi ile bu bir milimetre çapındaki disklerin hareketi izlenir. Hastaların, özellikle baş boyun bölgesinin X ışınına maruz kalması kullanımını sınırlayan en büyük dezavantajdır (47,55).

## **2.2. UYKU BOZUKLARI**

Uykuda solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum paternindeki değişikliklere bağılı olarak gelişen ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolardır (56). Uyku ilişkili solunum bozuklukları uluslararası dernekler tarafından OSAS ve santral uyku apne sendromu (CSAS) ve uykuyla ilişkili hipovekilasyon hipoksemik sendromlar olarak üç kategoriye ayırmaktadır (49). Bu hastalıklar içinde en sık görülen OSAS'dır. OSAS tanısı ve pozitif hava yolu basıncı tedavisinin seçimi, düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir (52).

Uyku solunum bozukluğunun iki temel mekanizması vardır; üst hava yolu darlığı ve solunum kontrolünün nöral disfonksiyonudur. OSAS üst solunum yolunda meydana gelen tıkanma nedeniyle olmaktadır (6,57,58).

Apne ve hipopne gelişiminde üst hava yolu anatomisi, üst hava yolu dilatör kasların intrafaringeal negatif basınç ve uyku sırasındaki karbondioksit artışına yanıtı, arousal başlangıcında solunum stimülasyonu ve solunum kontrol değişkenliği rol oynar (6,7,8).Amerikan Uyku Bilimi Akademisi (AASM) 2005 yılında uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasını yenilemiştir ( Tablo 2).

**Tablo 2.** Uyku Bozuklukları Sınıflaması

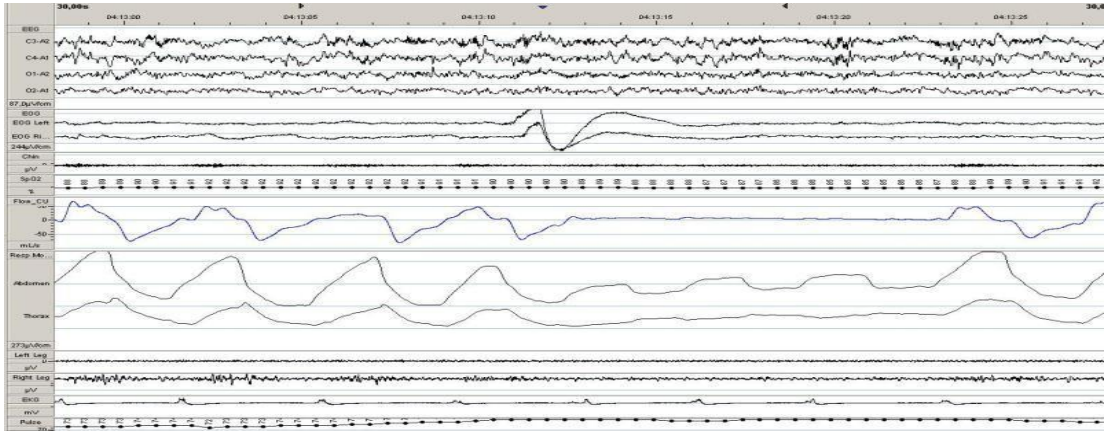
ICD-2 2005;
<b>Basit horlama;</b> Uyku solunum bozukluklarının (USB) 7. grubu olan izole semptomlar içinde horlama olarak sınıflandırılmıştır
<b>Üst solunum yolu rezistans sendromu;</b> varlığı tartışmalıdır. OSAS'ın bir paterni olarak tariff edilmiştir.
<b>Obstrüktif uyku apne sendromu</b>
<b>Santral uyku apne sendromu</b>
<b>Overlap sendromu;</b> Pulmoner parankim ve vasküler patolojilere bağlı uyku hipoventilasyonu, Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku hipoventilasyonu alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır.
<b>Obezite hipoventilasyon sendromu;</b> Nöromusküler ya da göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku hipoventilasyonu alt başlığı olarak sınıflanmıştır

### 2.2.1. UYKU BOZUKLUKLARI İLE İLGİLİ BAZI TERMİNOLOJİLER

*Apne:* Oronazal hava akımında 10 saniyeden uzun süren %90 yada daha fazla azalma olmasıyla birlikte sürenin %90 yada daha fazla amplitüd kriterlerini sağlaması (59).

*Obstrüktif Apne :* Hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değerinin % 90 ve daha altına düşmesiyle birlikte torakal ve abdominal solunum çabasının paradoksal olarak devam etmesidir (59)(Şekil 6).





**Şekil 6.** PSG’de Obstrüktif Apne.

*Santral Apne:* Hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değerinin % 90 ve daha altına düşmesiyle birlikte torakal ve abdominal solunum çabasının da olmaması (veya % 20 bazal değerinin altına düşmesi)dir (59).

*Mikst Apne:* Hava akım azalmasının “önce, santral apne gibi başlayıp daha sonra torako-abdominal çabanın geri gelmesine karşın hava akımının halen olmaması” halidir. Günümüzde artık OSAS gibi değerlendirilmektedir (59).

*Hipopne:* Hava akımında en az 10 saniye süren %50 den fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3 azalma ya da en az %30 luk düşme ile beraber oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma olmasıyla birlikte sürenin %90 yada daha fazlası amplitüd kriterlerini sağlaması (59).

*Respiratory Effort Related Arousal (Solunumsal Çaba İle İlişkili Arousal) (RERA):* En az 10 saniye süreyle artan solunumsal efor ve azalan nazal basıncın varlığında apne veya hipopne kriterlerine uymayan uykuda arousala yol açan solunumsal anormalliktir.

*Apne İndeksi:* Uykunun her saati başına apne epizotlarının 5 yada daha fazla olması.

*Arousal:* Uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

*Respiratory Arousal İndeks (RDI):* Uykunun her saati başına apne, hipopne ve solunumla ilişkili uyanmalar.

*Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS):* Uykuda horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı uykululuk semptomlarından biri ya da bir kaçının olması ve AHI nin 5 ve 5'in üzerinde olmasıdır.

*Santral uyku apne Sendromu (CSAS):* Obstrüktif komponent olmadan toplam AHI %50 sinin santral orjinli olması ve saatte %5 den fazla santral apne indeksi görülmesidir.

*Cheyne-Stokes solunumu (CSR):* En az 3 siklus boyunca siklik kreşendo-dekreşendo solunum paterni ile birlikte ya bu olay en az 10 dakika sürmeli yada birlikte uyku saati başına en az 5 santral apne ve hipopnenin varlığı ile karakterize durumdur (56,56,7,60-62).

## **2.2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)**

OSAS uyku esnasında tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (9).

### **2.2.2.1. Tarihçe**

Uyku apnesinin batı literatüründe ilk yer alışı 1666'da Aelinaus Yazıtları'ndadır. Türkiye'de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapılmıştır (12). Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir (63).

### **2.2.2.2. Epidemiyoloji**

OSAS, uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden oldukça sık rastlanan bir tablodur. OSAS prevelansı %2-4 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevelansı %1.8 olarak bildirilmiştir (64).

Bugüne kadar epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen 602 erkek ve kadın vaka PSG ile değerlendirilmiş; erkekte %24, kadında %9 oranında OSAS tespit edilmiştir.

Bu grupta gündüz aşırı uykululuk sırasıyla %22 ve %17, OSAS prevalansı da erkekte %4, kadında %2 bulunmuştur (7).

Young ve ark. çalışmasında orta yaşta bayanlarda ve erkeklerde apne-hipopne indeksi (AHI)  $\geq 5$  ve gündüz uykululuk hali ile tanımlanan OSAS prevalansı sırasıyla % 2 ve % 4 oranında tespit edilmiştir. 30-60 yaş arası horlaması olan 1490 katılımcı uyku labratuvarında çalışmaya alınmıştır. Erkeklerin % 24'ünde ve kadınların % 9'unda AHI  $\geq 5$  olarak; erkeklerin % 9' unda ve kadınların % 4 ünde AHI  $\geq 15$  olarak tespit edilmiştir (65).

### 2.2.2.3. Fizyopatoloji

OSAS oluşum mekanizmaları halen tam anlamı ile anlaşılamamıştır. Genel kabul gören mekanizma, Üst solunum yolu (ÜSY)'nun açıklığı ve stabilitesi inspirasyon sırasında ritmik olarak aktive olan orofarengial dilatatör kasların fonksiyonuna bağlıdır. Bu kasların oluşturduğu kuvvet ÜSY'de belirli bir alana uygulandığında ÜSY'yi kollabe etmekte, diyafram, interkostal kasların oluşturduğu negatif basınçla bu kollaps aşımaya çalışılmaktadır (66). Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de bireyler arasında farklılık göstermektedir (67,68).

### OSAS'ta obstrüksiyona neden olan 3 temel fizyopatolojik faktör (69)

1.Farenks bölgesindeki kasların tonusunun uyku sırasında azalması veya kaybolması

2.Inspirasyon sırasında oluşan intratorasik negatif basınç (Bernoulli fenomeni)

3.Üst solunum yolundaki anatomik değişikliklerdir

OSAS'lılarda MRG yöntemleri ile ÜSY'nin kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, antero-posterior çapa oranla daha dar olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni parafarengial yağ dokusunda artmaya ve müsküler farengial duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY'deki yumuşak doku hacmi OSAS şiddeti ile koreledir (67,70). Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezinde rol almaktadır (67). Dar bir ÜSY geniş bir

hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır (71).

OSAS'ta ÜSY'de hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır (1).

Farenks, kemik ve kartilaj yapısı içermeden 20'den fazla karmaşık kas yapısı ile ÜSY'nin kollabe olmaya en eğilimli bölümüdür. İnspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi ile beraber artan negatif hava yolu basıncı, farenksin kollapsını uyku sırasında kolaylaştırmaktadır (72). Uyku sırasında 5, 9, 10 ve 12. kranial sinirler ile motor korteks– talamus gibi üst yapılardan gelen farenks kaslarını inerve eden desenden motor uyarıların azaldığı ve farenks kas yapısının EMG aktivitesinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. OSAS'ı olmayan hastalarda uyku sırasındaki nöronal uyarılardaki azalmanın etkisi minimal olurken, duyarlı bireylerde inspiyum sırasındaki artan negatif basıncın etkisini yenmek için gereken farenks dilatatör kas tonusu sağlanamamaktadır. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastaların ÜSY kas aktivitesi, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Dar olan farenksi açık tutmaya çalışmak ya da azalmış kas kontraksiyonlarını oluşturmak için bunun bir telafi mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların uzun süredir horlayan hastalardan oluştuğu düşünülerek, horlama sonucu ÜSY'nda oluşan devamlı titreşimlerin bu dokularda nropatolojiye yol açtığı, horlayan hem hayvan hem de insanlardan alınan kas -sinir liflerinde hasar ve motor nöronda hızlı kapanan tip 2 fiberlerde artış histopatolojik olarak gösterilmiştir. Oluşan motor nöron hasarı sonucu OSAS'ın ortaya çıktığı ne sürülmektedir (58,67). ÜSY'de direnç artışı ile zamanla kaslarda yorgunluk ve hipertrofi gelişebilmekte, böylece hem anatomik hem de nörolojik faktörler etiyolojide ortak rol oynamaktadır (73).

Farenks açıklığına sağlayan dilatör kas refleksler başlıca transmural negatif basınç artışına, soğuk havaya, kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselme ve parsiyel oksijen basıncındaki düşmeye duyarlıdır. Uyku sırasında bu reflekslerde azalma olurken özellikle OSAS'lı hastalarda transmural negatif basınç ve kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmeye karşın daha belirgin duyarsızlaşma tespit edilmiştir (67,70). Sonuç olarak, OSAS'lı hastalar normal kişilere göre daha dar ve daha kolay kollabe olma eğiliminde olan bir hava yoluna sahiptir. dem, obezite ve genetik gibi çok sayıda faktör patogeneizde rol oynar (74).

#### 2.2.2.4. OSAS Tanı Kriterleri

OSAS tanımı aşağıdaki şekildedir. Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.

**Tablo 3.** OSAS Tanı Kriterleri (2005, Amerikan Uyku Bilimi Akademisi (AASM))

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

- Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gündüz uykululuk hali, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk veya insomniya şikayetleri
- Hastanın soluktutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanma
- Uyku sırasında gürültülü horlama, nefes kesilmeleri veya her ikisinde hasta yakın tarafından izlenmesi

##### B. Polisomnografide aşağıdakilerin gösterilmesi;

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

##### C. Polisomnografik kayıta;

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

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

**Tablo 4.** OSAS Ciddiyet Skorlaması

AHI	<5	Normal
	5-15	Hafif
	16-30	Orta
	>30	Ağır

AHI > 5 olan olgular OSAS olarak kabul edilmekle birlikte klinik önemi olan olgularda AHI > 20'dir. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHI < 20 olan gruba oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (69).

Osas ın majör semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

Horlama: Uyku esnasında yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofarengal pasajdan geçmesi ile oluşmaktadır. OSAS'ın en erken ve en sık semptomudur. Horlaması olan kişilerin %35'inde apne, apne tespit edilen olguların ise %75'inde horlama tespit edilmiştir (75). Bazı çalışmalar gürültülü horlamanın istatistiksel olarak uyku apnesi ve horlama birlikteliğini 7 kat artırdığı göstermiştir (76).

Tanıklı Apne: Hastanın yakınları tarafından fark edilen ve hastanın hekime başvurmasını sağlayan semptomdur. Apne epizotları genelde 10-60 saniye arasındadır, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta yakınları, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Yapılan bir çalışmada tanıklı apnenin, horlamaya göre OSAS'ın daha iyi bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (77).

Klinik olarak OSAS şüphesi bulunan ve BMI >35 olan 99 morbid obez hastanın katıldığı bir çalışmada AHI'nin tek prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır (78).

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Gündüz aşırı uykululuk hali olanlarda OSAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 olarak tespit edilmiştir (79). Uyku apneli hastalarda gündüz uykululuk hali epidemiyolojik çalışmalarda % 38-73 arasında bulunmuştur (80).

Diğer semptomlar: Nokturnal aritmi, atipik göğüs ağrısı, uykuda boğulma hissi ile uyanma ve nefes darlığı, sabah baş ağrıları, yorgun uyanma, depresyon, gece terlemeleri, noktürnal öksürük, reflü, noktüri, libido azalması, ağız kuruluğu sayılabilir. Uyku apneli hastalarda noktüri şikayeti retrospektif bir çalışmada % 49 olarak tespit edilmiştir (81).

#### **2.2.2.5. OSAS'a Eğilimi Artıran Faktörler**

*Yaş:* İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) OSAS prevalansının arttığı tahmin edilmektedir (82).

*Cinsiyet :* Genel popülasyonda OSAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır. Bu farklılığın; yağ dokusu dağılımı, üst hava yolları anatomisi ve kas fonksiyonu, solunum kontrolü, seks hormonlarının etkisi ve leptin düzeylerine bağlanmaktadır (83).

*Obezite :* Beden kitle indeksinde (BKI)'de 1 birimlik artış OSAS riskinde 4 katlık artış yapmaktadır. Yine kiloda % 10 artış OSAS gelişimi için 6 kat artışa yol açmaktadır (84).

*Sigara ve Alkol :* Wetter yaptığı çalışmada sigara içicilerde OSAS riskinin 3 kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir (85). Deneysel çalışmalara alkolün AHI'yi artırdığını göstermiştir (86).

*Anatomik Faktörler :* Boyun çevresi, OSAS için en güçlü belirleyici antropometrik ölçümlerden biridir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (87).

*Mekanik Faktörler :* Supin pozisyonda orofaringial alanın % 29 oranında daraldığı tespit edilmiştir. OSAS hastalarında supin pozisyona göre lateral pozisyonda yatmakla AHI yada RDI oranlarında % 40-50 oranında azalma olduğu edilmiştir (88).

#### **2.2.2.6. OSAS Komplikasyonları**

OSAS'ın tedavi edilmemesi durumunda sonuçları ciddidir (Tablo 3). Unutkanlıktan ölüme kadar giden geniş bir spektrum karşımıza çıkar (1,6,90).

**Tablo 5.** OSAS Komplikasyonları

Kardiyopulmoner	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Pulmoner hipertansiyon Kardiyak aritmiler Aniölüm Overlaps sendromu Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrıları Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Endokrinolojik	Libido azalması Empotans
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk, unutkanlık Depresyon ve anksiyete
Diğer	Gastroözefageal reflü Sekonder polistemi İşitme kaybı Glokom Entürezis nokturna
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıpla İş gücü kaybı ve evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma
Ölüm	



### **2.2.2.7. Fizik Muayene**

Fizik muayenede OSAS'nun kesin tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak üst solunum yolu problemlerinin, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromuskuler birçok hastalıkla birlikte görülmesi nedeniyle, bu olguların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gereklidir (91). Hastaların tümüne mutlaka ayrıntılı bir kulak burun boğaz (KBB) muayenesi yapılmalıdır (92). Fizik muayenede üst havayolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septum deviasyonu, tonsil hipertrofisi, elongate uvula; küçük bir orofarengeal orifis, retrognati, v.b ) araştırılmalıdır (93). Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, dil ve oral kavite ilişkisine dayanan ve zor endotrakeal entübasyon ihtimalini belirlemek için kullanılan Mallampati sınıflaması önerilmiştir. Mallampati sınıflamasında orijinalinde 3 kategori olmasına rağmen Friedman dilin ağız içindeyken uykudaki nötral pozisyonuna daha yakın olduğunu düşünerek ek bir sınıf daha ekleyerek sınıflamayı modifiye etmiştir (94) (tablo 6).

OSAS'ın bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (85,95).

### **2.2.2.8. Tanı Yöntemleri**

#### **Radyolojik Tanı Yöntemleri**

Radyolojik tanı yöntemleri, OSAS'ta anatomik görüntüleme yanı sıra ÜSY'nin fonksiyonel değişimlerini ortaya koyarak hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hastalarda üst havayolundaki daralmanın yerinin ve derecesinin belirlenmesi tedavide izlenecek yolun planlanması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (96).

Sefalometrik inceleme: Lateral baş-boyun grafisinin standardize edilmiş şeklidir. OSAS etyolojisinde önemli yer tutan kraniofasiyal anomalilerin incelenmesinde önemlidir. Film bas nötr pozisyonda, dişler oklüze, dil dişlere dokunur haldeyken ve ekspiryum sırasında çekilmelidir. Başın nötr pozisyonu dış kantustan tragusa çizilen

hayali çizginin (Frankfurt düzlemi) yere paralel olması ile sağlanabilir. Grafi elde edildikten sonra anatomik referans noktaları arasındaki mesafeler ve açılar ölçülerek analiz tamamlanır (95,97).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi (BT), üst havayolunun incelenmesinde oldukça yararlıdır. Dinamik BT çalışmalarında, retropalatal bölgenin, uyku apneli hastalarda primer daralma bölgesi olduğu saptanmıştır (98,99).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, üst havayolunu oluşturan yumuşak dokuların değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir (100). Son yıllarda yapılan çalışmalarda “Sine MR” tekniği kullanılarak üst havayollarındaki hareketler, kollaps ve değişen hacimler ölçülerek fonksiyonel bozuklukların tanımlanması mümkün olmaktadır (101).

### **Endoskopik Tanı**

Nazofarengolarinoskopi ile nazal girişten itibaren nazal mukoza, konkalar, nazofarenks, yumuşak damak dorsal yüzü, lateral farengeal duvarlar, orofarenks, hipofarenks, dil kökü, supraglottik ve glottik bölge endoskopik olarak incelenir. Bu muayene sırasında nazal ve nazofarengeal obstrüksiyonların yanı sıra dil, tonsil ve yumuşak damak hipertrofileri tespit edilebilir. Endoskopik muayenenin OSAS düşünülen hastalarda yatar pozisyonda yapılması anatomik darlık bölgelerinin tespiti için daha uygundur (102).

Negatif intralüminal basınç esnasında üst havayolu çapının değerlendirilmesi OSAS'lı hastalarda üst havayolu kapanmasının patofizyolojisinin anlaşılması için önemlidir. Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapılması), üst havayolunda kollapsa neden olarak uykuda oluşan apneyi taklit eder. Bu nedenle, OSAS'lı hastalarda üst havayolunun kollabe olmaya yatkınlık derecesini ve kollapsın meydana geldiği yeri tespit etmek için endoskopik görüntü eşliğinde Müller manevrası yapılmalıdır (102). ÜSY'de hangi seviyenin tedavi edilmesi gerektiğinin kararında yararlı olabilir. Dolayısıyla Müller manevrası esnasında hipofarengeal kollapsı olan birine sadece orofarenks cerrahisi yapmanın yararı olmayacaktır (59).

## Yardımcı Tanı Yöntemleri

OSAS düşünülen olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir . Bunlar arasında akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, kan ve idrar tetkikleri, arteryal kan gazı, ekg, ekokardiyografi, yaşam kalitesi anketleri ve gündüz uykululuğun değerlendirilmesi tetkikleri yer almaktadır (103).

Gündüz uykululuğunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan, türkçe standardizasyonu yapılmış olan “Epworth Uykululuk Ölçeği” (Epworth Sleepiness Scale)’dir. Toplam sekiz durum tarif etmekte ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenmektedir. Her bir durum için en yüksek puan 3 olup 10 puanın üstü aşırı gündüz uykululuğu olarak kabul edilmektedir (104) (Tablo 6). 10’ un üzerinde PSG endikasyonu vardır.

**Tablo 6.** Epworth Uykululuk Ölçeği

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

0 ile 24 arasında değişen toplam puanda, 10 yada daha fazla puan almışsa hastanın uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir.

- 0.....hiçbir zaman uyuklamam
- 1.....nadiren uyuklarım
- 2..... sıklıkla uyuklarım
- 3..... her zaman uyuklarım

### 2.2.2.8.1. Polisomnografi (PSG)

Uyku bozukluklarının tanısı için altın standart yöntem olan polisomnografi (PSG); uykusirasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyotta, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi olarak tanımlanabilir (105).

Uyku evrelerini skorlayabilmek için polisomnografide hava akımı, oksijen satürasyonu, efor parametreleri, vücut pozisyonu, elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), ekstremiteler ve çene için elektromiyogram (EMG) kanallarının kullanılması önerilir (59,105,106)(Tablo 7).

PSG uygulaması yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), düşük ışık koşullarında kayıt yapabilmeye kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odanın boyutu 15 m<sup>2</sup> den küçük olmamalı, ısı ve havalandırma sistemi kişiyi rahatsız etmeyecek düzeyde, oda ışık düzeni ise tam karanlık sağlayabilecek durumda olmalıdır (89).

**Tablo7.** Polisomnografik Parametreler

Polisomnografi Parametreleri
REM uyku dönemini saptamak için elektrookülogram(EOG)
Nokturnal myoklonileri saptamak için anterior tibial kasın elektromiyogram(EMG)
Submental EMG
Kardiyak ritm bozukluklarını saptamak için elektrokardiyogram(EKG)
Uyku dönemlerini saptamak için elektroensefalogram(EEG)
Oksijen satürasyonunu saptamak için pulse oksimetri
Ağız ve/veya burun ucuna yerleştirilen ısıya duyarlı termistörler ile semikantitatif olarak veya buruna takılan nazal kanülle oro-nazal hava akımı
Abdomen ve göğüs duvarı hareketlerinin icelenmesi
Uykuda pozisyonu saptamak için pozisyon sensörü

Standart bir polisomnografi kaydında en az 16 kanal kullanılmakta ve kayıt hızı tetkik özelliğine göre 10-30 mm/sn arasında değişmektedir.

**PSG Endikasyonları ( 2 0 0 5 AASM raporuna göre aşağıdaki durumlarda ) :**

- Uykudaki solunum bozuklukları
- USB tanısında

CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda

USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde

- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'da) USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkiliepilesiler
- Huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon
- Sirkadiyen ritmbozuklukları

**2.2.2.9. OSAS Tedavisi**

OSAS'ta tedavi esas olarak iki ana başlık altında toplanabilir (107-109,110-114).

Genel Önlemler:

1. Risk faktörlerinin giderilmesi
2. Eşlik eden hastalıkların tedaviedilmesi
3. Trafik ve iş kazaları konusundauyarma

Spesifik Tedaviler:

1. İlaç tedavisi
2. Ağız içi araç tedavisi
3. Cerrahi tedavi
4. Pozitif havayolu basıncı tedavisi (CPAP, APAP, BPAP)

## Genel Önlemler

### 1. Risk Faktörlerinin Giderilmesi

*Kilo verilmesi:* Obezite OSAS'ta çok önemli bir risk faktördür. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo veren obez OSAS'luların semptomlarında belirgin düzelmeler gözlenmiştir (115). Obez kişilerin zayıflaması konusunda bireylerin cesaretlendirilmesi, uygun diyet önerileri, farmakolojik ve cerrahi tedavi yaklaşımları ile OSAS tedavisine yardımcı olacaktır (116).

*Sigaranın bırakılması:* Sigara, kişinin uyku kalitesini bozar, üst solunum yollarında ödem ve inflamasyona bağlı direnç artışına neden olur. Sigaranın bırakılmasıyla uyku kalitesinin arttığı ve solunumsal olayların azaldığı saptanmıştır (116).

*Alkolün Bırakılması:* Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastaların alkol kullandıkları zaman horlama ve apne indekslerinin arttığı gösterilmiştir (117). Alkolü bırakmaları konusunda psikolojik ve gereğinde farmakolojik destek sağlanmalıdır.

*Sedatif İlaçların Kullanılmaması:* Sedatif ilaç kullanımı, üst solunum yolu kas tonusunu sağlayan sinirlerin aktivasyonunu azaltarak kollapsı artırır (118). Bu nedenle, OSAS'lı hastalarda sedatif kullanımından kaçınılmalıdır.

*Uyku Hijyeninin Sağlanması:* Uyku hijyeni, uykuya geçisi engelleyen, yavaşlatan her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaktır. Vardiyalı işler gibi kronik uykusuzluğa neden olacak risk faktörlerinin mümkünse ortadan kaldırılması önerilir (116). Bireyin uyku kalitesinin düzeltilmesi için, evde uygun bir yatak odasının olması gerekir. Yatağa sadece uyuyacak derecede yorgun olduğunda gidilmeli, uykululuk halini belirleyecek bir "eşik saati" saptanmalı, yattıktan hemen

sonra ısıklar söndürülmeli, yatak odasında kitap okumak ve televizyon seyretmek gibi uyandırıcı aktiviteler yapılmamalı, her gün aynı saatte uyanmalı ve kişi gün içerisinde uyumamalıdır.

*Supin pozisyonda yatılmaması:* OSAS'ı olan bir bireyde sırt üstü ve yan yatması sırasında apne sıklığında farklılık olup olmadığı polisomnografik olarak araştırılmalıdır. Sırt üstü yattığındaki AHI, yan yatıştan %50 fazlaysa buna "pozisyonel OSAS" denir. Bu hastalar, pozisyon tedavisinden büyük yarar gördüklerinden gece kıyafetlerinin sırtına cep dikilerek içine tenis topu konulur. Hasta sırt üstü yattığında rahatsız olacağı için, bu şekilde yatma önlenmiş olacaktır (118).

## **2. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi**

OSAS'a eşlik eden hastalıklar tedavi edilmelidir. Hipotiroidide üst solunum yollarında mukopolisakkarit madde depolanarak havayolunu daraltır, hipoksiye duyarlılık azalır ve iskelet kaslarında myopati gelişir. Bu olaylar sonucunda hipotiroidisi olan kişilerde OSAS'ın kötüleştiği gösterilmiştir. Tiroid hormon replasmanı ile bu durumun düzeldiğini belirten çalışmalar vardır (119).

## **3. Trafik ve İş Kazaları Konusunda Bilgilendirilmesi**

Trafik ve iş kazalarının görülme sıklığı OSAS'lı hastalarda 2-7 kat artmaktadır. Gündüz aşırı uyku hali nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmakta, bu nedenle kaza yapma riskleri artmaktadır. Hastalar, trafik kazaları ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmeli; tedavi olana kadar araç kullanmaları engellenmelidir (120).

## **Spesifik Tedaviler**

### **1. Medikal Tedavi**

Üst solunum yollarının uyku sırasında dilatör kas aktivitesinin azalmasıyla kollapsa yatkın oluşu, bu kasları innerve eden motor nöronların stimülasyonunu sağlayan farmakolojik ajanların kullanılmasını gündeme getirmiştir. REM evresinde solunumsal olayların genel olarak daha sık gözlenmesi üzerine REM uykusunu azaltan farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmıştır. OSAS tedavisinde etkisi kanıtlanmış, yan etkileri olmayan bir ilaç bulunamamıştır (121).

Üst solunum yolu tonusuna etki eden ilaçlar: Protriptilin, paroksetin, fluoksetin, ondansetron, salmeterol, L-triptofan, Solunum uyarıcıları: Progesteron, teofilin, aminofilin, almitrin, naloksan, naltrekson, asetazolamid, medroksiprogesteron sayılabilir (109).

OSAS tedavisinde medikal yöntemlerin başarısı oldukça düşüktür. Ancak, hafif OSAS'ın tedavisinde, medikal yöntemler konusundaki araştırmalar gelecek için umut verici olabilir (108,122).

## 2. Ağız İçi Araç Tedavisi

Ağız içi araç (AİA)'lar, basit horlamada, hafif-orta OSAS'ta ve PAP tedavisini tolere edemeyen veya reddeden ağır OSAS'lılarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Dil tutucu, mandibuler ilerletici, yumuşak damağı kaldırıcı, yanı sıra PAP cihazı ile birlikte kullanılabilen AIA çeşitleri vardır (123,124).

## 3. Cerrahi Tedavi

Obstrüktif lezyon, üst solunum yolu boyunca burundan epiglot düzeyine kadar herhangi bir yerde olabilir. Standart bir cerrahi tedavi şekli yoktur (125). Hastanın yaşına, muayene bulgularına ve PSG sonuçlarına göre farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanabilir (Tablo 8). Ancak burun tıkanıklığı yapan patolojisi olan hastalarda polisomnografik inceleme öncesinde obstrüksiyonun giderilmesi önerilir.

**Tablo 8.** Basit Horlama ve OSAS'ta Uygulanan Cerrahi Tedaviler (126)

<b>Nazal</b>	Septoplasti, Konka cerrahisi, Nazal valv cerrahisi
<b>Orofarenks</b>	Adenoidektomi/tonsillektomi, Anterior palatoplasti, Lateral palatoplasti, Cahali farengoplasti, Uvulopalatal flep,Uvulopalatoplasti, Uvulopalatofarengoplasti(UPPP)
<b>Dil, Dil Kökü, Hyoid Ameliyatları</b>	Dil rökü rezeksiyonu - Midline glossektomi, Radyofrekans ile dilkökü küçültme operasyonları, Genioglossus ilerletme ameliyatları, Hyoidin asılma prosedürleri,
<b>Maksillo-Mandibular İlerletme Ameliyatları</b>	
<b>Trakeostomi</b>	



### 2.2.2.9.1. PAP Tedavisi

PAP tedavisi OSAS'ta altın standarttır. İlk olarak 1981 yılında Colin Sullivan tarafından kullanılmıştır (63). Başlangıçta cihazlar çok büyük ve gürültülüken son 20 yıldaki teknik gelişmeler sonucunda cihazların ağırlıkları, gürültüleri azalmış ve özel aksesuarlar (filtre, rampa ayarlayıcısı, otomatik kaçak kompanzasyonu, ısıtıcı ve nemlendirici aparatı, v.b) eklenmiştir (11).

#### 2.2.2.9.1.1. CPAP Tedavisi

Yüksek devirli bir jeneratör içeren CPAP cihazı, sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayarak ayarlanabilir basınçta hava akımı oluşturmaktadır. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığıyla hastanın üst solunum yollarına sürekli pozitif basınçlı hava verir. Bu basınç, 2-20 cm H<sub>2</sub>O arasında ayarlanabilir ve 20-60 lt/dk akım verebilir. Tüm bir siklus boyunca basıncı sabit tutmak için cihaz, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspiryumda basınç düştüğü ölçüde akımı artırarak üst solunum yolunda sürekli ve sabit bir basınç sağlamış olur (11)( Şekil 7).



**Şekil 7.** CPAP Cihazı

---

### **2005 Amerikan Uyku Bilimi Akademisi'ne (AASM) göre CPAP Tedavisi Endikasyonları ;**

1- AHI>15 olması,

2- AHI>5 ve buna ilave olarak ek hastalık ( hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı, insomnia, ruhsal bozukluk, aşırı uykululuk) bulunmasıdır

---

#### **2.2.2.9.1.2. BPAP Tedavisi**

BPAP tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygulanır. Ekspirasyonda geçerli olan basınca “expiratory positive airway pressure” (EPAP), inspirasyonda geçerli olan basınca “inspiratory positive airway pressure” (IPAP) adı verilir. BPAP cihazları ile ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulanmaktadır. Bunun nedeni, uyku sırasında havayolu rezistansının ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazla olmasıdır. OSAS'ta alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda ( KOAH, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu, vb.) ve CPAP tedavisinin tolere edilemediği, yüksek basınç karşı nefes vermekte zorlananlarda BPAP tercih edilmelidir (11,127).

---

### **2005 Amerikan Uyku Bilimi Akademisi'ne (AASM) göre BPAP Tedavisi Endikasyonları**

1- CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar

2- OSAS ile birlikte alveoler hipoventilasyona yol açan hastalıkların olması ( KOAH, obezite hipoventilasyon sendromu, restriktif akciğer hastalıkları, vb.)

3- 15 cmH<sub>2</sub>O üzerinde CPAP basıncı uygulanması gereken hastalardır

---

### 2.2.2.9.1.3. Diğer PAP Tedavileri

*Otomatik CPAP cihazı:* Tedavi sırasında gerekli olan basınç; hem aynı gece içinde, hem de farklı gecelerde büyük değişiklikler gösterebilir. Gecenin başlangıcında verilen yüksek basınç maske kaçaıklarına, ağzın açılmasına, basınç intoleransına ve tedaviye uyumunun azalmasına neden olmaktadır. Hastalara, tüm gece değişik basınç uygulanması durumunda, gereksiz yere yüksek basınç kullanımını ortadan kalkacağı için uyumun artacağı düşünülerek otomatik CPAP cihazları (APAP) üretilmiştir. CPAP cihazı verilme kriterlerine ek olarak, pozisyonel OSAS, REM ile ilişkili OSAS, yüksek basıncı tolere edemeyen veya sabit basınç cihazlarıyla CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (128).

*Otomatik BPAP:* BPAP endikasyonu olan hastalarda konforu artırmak üzere tasarlanmış oldukça yeni bir tedavi modalitesidir. Cihazdaki “otomod” özelliğine dayanılarak ve hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar. Maskeden hava kaçağı saptandığında IPAP’ı azaltır. Horlama, apne ve hipopne saptandığında EPAP’ı artırır (129).

*BPAP S/T cihazı:* Uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromu olan hastalarda, spontan solunumun ve tetikleme gücünün yetersiz olması durumunda tercih edilir (90).

*BPAP S/T AVAPS cihazı:* “Average Volume-Assured Pressure Support” (AVAPS), hastaya sabit bir tidal volüm sağlanması amacıyla otomatik olarak değişen basınç desteği vermektedir. BPAP S/T, titrasyonunda yeterli tidal volüm sağlanamadığı veya uykuda solunum bozukluklarının ortadan kaldırılamadığı hastalarda kullanılır (130).

*Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV) cihazı:* Ayarlanan bir solunum hızında, ekspiryum sonu pozitif basıncına ek olarak hastanın ihtiyacına göre inspiryumda da uygun pozitif hava yolu basıncı vererek Cheyne Stokes solunumunu kontrol altına alır (130).

#### **2.2.2.9.1.4. CPAP ve BPAP Titrasyonu**

CPAP tedavisi uygulanması planlanan hastalar, tanı konulduktan sonra bir gece daha titrasyon için uyku laboratuvarında yatırılır. CPAP titrasyonunda en çok önerilen yöntem tüm gece manuel titrasyondur. PSG eşliğinde CPAP uygulanarak apne, hipopne, horlama ve oksijen desatürasyonunun ortadan kaldırıldığı basınç saptanır. Bu basınç, 4-12 cmH<sub>2</sub>O arasında değişir. CPAP titrasyonunun amacı, uyku sırasındaki solunumsal olayların tamamen ortadan kalktığı uygun basıncı bulmak olarak hastaların tedaviye uyumunu arttırmaktır. CPAP titrasyonuna 4 cm H<sub>2</sub>O basıncı ile başlanır, hastanın nörofizyolojik uykusu beklenir, 5 dk'dan kısa olmayan aralarla 1 cm H<sub>2</sub>O basınç yükseltilir. Otuz dakika süreyle herhangi bir solunumsal olayın olmadığı basınç saptanmaya çalışılır. İlk REM dönemine girilmesi beklenir, supin pozisyonda REM'de solunumsal olayın olmadığı basınç saptanır. Titrasyon için 15 cmH<sub>2</sub>O basıncın üstüne çıkmak gerektiğinde, ekspiryum gücünü olabileceği için titrasyona BPAP ile devam edilir. BPAP titrasyonunun amacı CPAP titrasyonu ile aynıdır. IPAP 4 cmH<sub>2</sub>O, EPAP 4 cmH<sub>2</sub>O 'ten fazla bir basınçla titrasyon işlemine başlanır, basınç giderek artırılır. Apne ve hipopnelerin kaybolduğu, oksijen desatürasyonlarının kalktığı ve uyku yapısının normale döndüğü basınç saptanır (106). IPAP ve EPAP arasındaki fark en az 3 cmH<sub>2</sub>O basınç olacak şekilde 12 cmH<sub>2</sub>O'ye kadar artarak devam edilir. EPAP 11 cmH<sub>2</sub>O'ü geçmemelidir (131).

#### **2.2.2.9.1.5. PAP Tedavisinin Etkinliği**

PAP tedavisi ile geçirilen ilk gecede arousallar ve uyku bölünmeleri kaybolur. Tedavinin yaklaşık birinci haftası tamamlandığında uyku yapısı tamamen düzelmiş olur (132). Hastaların sosyal yaşantılarını olumsuz yönde etkileyen gündüz aşırı uykululuğu PAP tedavisi ile belirgin olarak azalır. Yapılan çalışmalarda, hastaların gündüz uykululuk düzeylerini değerlendiren Epworth uykuluk ölçeğinde almış oldukları puanlarda PAP tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (133). OSAS en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olan kardiyovasküler komplikasyonlar önlenebilir (134). Hipertansif hastaların kan basınçları PAP tedavisi ile daha kolay kontrol edilebilirken, inme ve ölümcül aritmi gibi ciddi komplikasyonlar önlenebilir (135).

### 2.2.2.9.1.6. PAP Tedavisine Bağlı Gelişen Yan Etkiler

PAP basıncı tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bazı hastaların son derece basit ve kolay önlenabilir yan etkiler sonucu tedavilerini bıraktıkları görülmüştür. Yan etkiler ortaya çıktığı zaman hasta-hekim işbirliği çok önemlidir (15) ( Tablo 9).

**Tablo 9.** PAP Tedavisine Bağlı Ortaya Çıkan Problemler ve Çözüm Önerileri (15)

Nazal Problemler	
Nazal konjesyon Rinore, rinit Burun kuruluğu Epistaksis	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Topikal nazal steroid, nazal dekonjestan, eşlik eden yakınmalar varsa antihistaminik ilaçlar verilebilir.</li><li>➤ Nazal ıpratropiyum bromid kullanımı</li><li>➤ Isıtıcı-nemlendirici kullanımı</li><li>➤ Nazal salin solüsyon ile yıkama, ısıtıcı-nemlendirici kullanımı</li></ul>
Maske İle İlgili Problemler	
Hava kaçağı sonucunda konjunktivit, rahatsızlık hissi Ağız kuruluğu Cilt lezyonları	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Maske değiştirilebilir</li><li>➤ Ağız açık uyuma varsa çene bandı önerilir, cihaza nemlendirici hazne takılabilir</li><li>➤ Burun yastıkçığı şeklinde maskeler önerilir, değişik maske çeşitleri kullanmak, Çeşitli bariyerler kullanılarak, maskenin cilde teması önlenir, yanıt alınamazsa başka bir maskeye geçilir</li></ul>
Diğer sorunlar	
Basıncı intoleransı Aerofaji Soğuk havada rahatsızlık Klostrofobi	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Rampa ünitesi kullanımı, yatak başı yükseltilebilir, PAP cihazı değiştirilebilir, başlangıç basıncı düşük başlanabilir</li><li>➤ Basıncı düşürmek, BPAP a geçmek</li><li>➤ Nemlendirici hazne önerilebilir</li><li>➤ Psikoterapi önerilir</li></ul>

### 2.2.2.9.1.7. PAP Tedavisine Uyum

Uyum, OSAS tanısı almış ve PAP tedavisi uygun görülmüş hastalardan bu tedaviyi kabullenip gereken sürede düzenli olarak kullananların toplam hasta sayısına oranını ifade eder. PAP tedavisine uyumdan bahsedebilmek için hastanın her gece en az 4 saat süreyle ve gecelerin en az%70'inde cihazı kullanması gerekmektedir. Hastaların ilk aylarda %10'u, 5 yıllık izlemde ise %30'u tedaviyi terk etmektedir (136). Yapılan çalışmalarda PAP tedavisine uyum oranlarının %40-80 arasında değiştiği bildirilmiştir. En yüksek tedavi uyumu gösteren hastaların ağır OSAS'lılar, gündüz uykululuk hali fazla olanlar ve cihazdan semptomatik yarar görenler olduğu bildirilmiştir (13). PAP tedavisi verilen hastaların erken dönemde yakından izlenerek desteklenmeleri PAP tedavisine uyumu artırır (136)(Tablo 10). OSAS tanısı olan 71 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada AHI yüksek olanların uyumlarının daha yüksek olduğu gözlenmiş ve PAP tedavisi için doğru endikasyonun uyumu arttırdığı belirtilmiştir (137).

**Tablo 10.** Hastaların Tedaviye Uyumlarını Arttırmak İçin Sunulan Öneriler (105)

Hastaların tedaviye uyumlarını arttırmak için sunulan öneriler
1-Hastaların OSAS ve PAP tedavisi hakkında bilgilendirilmesi
2-Hastanınneşinin tedaviye dahil ederek bilgilendirilmesi
3-Hastaların PAP cihazı ile 2-3 gece hastanede izlenmesi,
4-PAP cihazları yardım hattı kurulması
5-Hastaların erken ve düzenli takibi
6-Yan etkilerin erken tespit edilerek çözümlenmesidir.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Planı

Bu prospektif kontrollü çalışmada, 45 gönüllü birey hasta grubu olarak ve 16 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Ancak, hasta grubunda 34 gönüllü birey çalışmayı tamamlayabildi.

Çalışmaya Mayıs 2015 ile Kasım 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezine horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apne gibi çeşitli şikayetler nedeniyle başvuran hastalara yapılan değerlendirme ve polisomnografi(PSG) sonucunda tedavi amacıyla–PAP cihazı kullanması önerilen gönüllülerhasta grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine rutin muayene amacıyla gelen sağlıklı gönüllü bireyler seçildi.

Test öncesinde hasta ve kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun muayeneleri yapıldı. Beden-kitle indeksi (BKİ) değerleri hesaplandı. Malignite hastaları, diabetes mellitusu olan hastalar, dehidrate hastalar, hamileler, nazosilyer fonksiyonu etkileyen ilaç kullananlar, nazal anatomik patolojisi olanlar, daha önce nazal cerrahi uygulanan hastalar, sigara kullananlar, kronik otitis mediası olanlar, kronik sinüziti olanlar, allerjik riniti olanlar ve akut enfeksiyon tablosu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılanlara testin nasıl yapılacağı ve ne kadar süreceği konusunda bilgi verilerek hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Rinosintigrafi, hasta grubunda PAP kullanımından önce ve bir aylık düzenli PAP kullanımından sonra olmak üzere iki kez aynı tarafa yapılırken kontrol grubunda ise bir kez yapıldı. Çalışma grubundaki 45 hastadan 36 tanesinde her iki nazal mukosilyer klirens hızı ölçümü tamamlanabildi. PAP öncesi rinosintigrafi yapılan 4 hasta PAP tedavisini kullanmadığı için 5 hastada tedavi sonrası ikinci ölçüme gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. PAP tedavisi öncesi ve sonrası test yapılan 2 hastada uygun sintigramlar elde edilemediği için bu hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol grubundaki bireylere;

Horlama var mı?

Tanıklı apne var mı?

Sabah dinlenmeden uyanırmısınız?

Uyku esnasında boyun ve ensede terleme var mı?

Sabah ağız kuruluğu var mı?

Gündüz aşırı uykululuk var mı? şeklinde sorular sorularak hastalar değerlendirildi. Bu sorulara hayır cevabı veren ve Epworth Uykululuk Ölçeği'ne (Tablo 6) göre toplam 5 ve 5'in altında puan alan bireyler çalışmaya dahil edildi. Bu koşullara uyan 16 kişiye kontrol grubu olarak rinosintigrafi yapıldı. Bu çalışma için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı ( 15.04.2015 tarihli 95 sayılı YBÜ Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurul kararı)

### **3.2. Polisomnografi**

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezinde, hastalar değerlendirildikten sonra randevu verilerek bir gece uyku laboratuvarına polisomnografi testi yapılmak üzere çağrıldı. Gece saat 20:00'da laboratuvara gelen hastalar hazırlanarak ortalama saat 23:00'te kayıta başlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne 44 kanallı bilgisayarlı polisomnografi sistemi Compumedics Voyager Digital Imaging E series (Compumedics®, Melbourne, Victoria, Australia) ve Alice 5 system (Respironics, PA, USA) ile tüm gece PSG yapıldı. PSG'de 4 kanal elektroensefalogram (EEG), 2 kanal elektrookülogram (EOG), 1 kanal submental kas elektromiyogramı (EMG) ve 2 kanal her iki bacak anterior tibial kas EMG'leri kaydedildi. Hava akımı nazal-oral termistör ile, nazal basınç nazal kanül ile, solunum eforu torakoabdominal "piezoelektrik" kemerlerle, vücut pozisyonu toraks kemerine eklenen vücut pozisyonu sensörü ile ve oksihemoglobin saturasyonu, parmak probu ile kaydedildi.

Uyku evreleri ve uykuda solunumsal olaylar AASM 2012 skorlama kriterlerine göre manuel olarak skorlandı. Buna göre; hava akımında en az 10 saniye süre ile %90 ya da daha fazla azalma olması, apne olarak, hava akımında, en az 10 saniye süre ile



%30 ya da daha fazla azalma olması ve beraberinde SpO<sub>2</sub>'de en az %3'lük düşüş olması ya da arousal ile sonlanması ise hipopne olarak skorlandı. Hastaların 5 tanesi BPAP, 29 tanesinde APAP cihazını kullandı.

### **3.3. Rinosintigrafi**

#### **3.3.1. Hasta Hazırlığı**

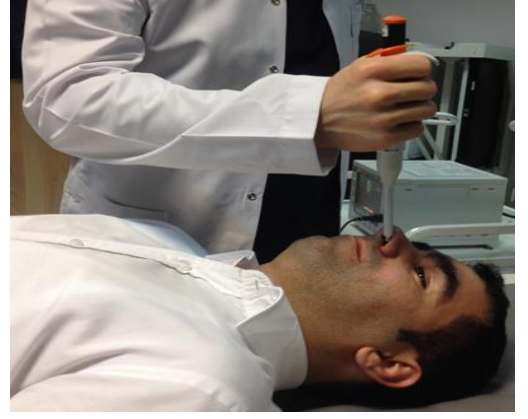
İncelemenin günün aynı saatlerinde aynı ortam koşullarında yapılması için gayret sarf edildi. Ortam sıcaklığı gama kamera odasındaki klima ile sabit tutuldu. Rinosintigrafi çekimlerini yaptığımız saatlerde gama kamera odasında ölçülen hava sıcaklığı 20-24 °C arasında idi. Nem ölçer cihazı kullanılarak yapılan ölçümlerde ortamdaki nem oranı yaklaşık %31 ile %33 arasında bulundu. Olgular çekim odasında yarım saat bekletildikten sonra tetkik yapıldı. Çekim öncesi, hastalardan işlem boyunca sırt üstü yatmaları, çekim boyunca başlarını hareket ettirmemeleri, konuşmamaları, hapşürmemaları ve öksürmemeleri istendi.

#### **3.3.2. Sintigrafik Görüntüleme**

Rinosintigrafi, hastanemiz nükleer tıp anabilim dalında bulunan düşük enerjili genel amaçlı LEGP kolimatör takılı çift başlı gama kamera cihazı (Infinia-General Electric Medical Systems) kullanılarak yapıldı. Dedektör hasta sırt üstü yatar durumda baş kısmını lateralden görece pozisyona getirildikten sonra nazal spekulum yardımıyla alt konka ön ucunun ~1 cm posterioruna 15 mikrolitre içinde 15-30 µCi Teknesyum-99m Makro Albumin Agregat (Tc-99m MAA), mikropipet (Şekil 8) aracılığıyla damlatıldı ve rahat bir şekilde burundan nefes almaları söylendi (Şekil 9). 128x128 matrikste, 2 zoom değerinde, 30 saniyede bir görüntü olmak üzere 20 dakika boyunca toplam 40 adet dinamik görüntü alınarak sintigrafik görüntüleme gerçekleştirildi (Şekil 10).



**Şekil 8.** Testte Kullanılan Mikropipet



**Şekil 9.** Tc-99m MAA'nın Uygulanışı



**Şekil 10.** Rinosintigrafide Kullanılan Gama Kamera

### 3.3.3. Kullanılan Radyofarmasötik

Çalışmamızda kullanmak üzere hazır kit halinde temin ettiğimiz insan serum albumin makroagregat (MAKRO-ALBUMİN), her bir vial içinde 2 mg Makroagregat (2-4 milyon partikül) şeklinde human albümin ve yardımcı madde olarak sodyum klorür, kalay klorür dihidrat, askorbik asit ve glikoz içermektedir. Ticari kit steril, apirojen, nitrojen basıncı altında kurutularak dondurulmuş bir üründür (Şekil 11). 2-8 °C’de muhafaza ettiğimiz kit, bağlanma öncesinde oda ısısına kadar yükseltildikten sonra bölümümüzde günlük taze sağımla elde edilen radyoizotop (1 mCi Tc-99m perteknetat) ile karıştırılıp 10 dakika oda sıcaklığında bekletilerek kullanıma hazır hale getirildi. Hazırlanan preparat 6-8 saat stabil olup biyolojik yarı ömrü 2-9saat arasında değişmektedir. Çalışmamızda radyofarmasötik vücuda enjekte edilmediğinden ve çok düşük dozda 1-2 damla şeklinde buruna ekzojen yolla uygulandığından herhangi bir yan etki gözlenmedi.



Şekil 11. Tc-99m MAA'nın Preparatı

### 3.3.4. Veri Toplama

Enerji penceresi, Tc-99m izotopu için (140 KeV) %20 aralığına ayarlanarak Gama kamera sisteminde sadece Tc-99m'den gelen gama ışınlarının 112 ile 168 KeV aralığında algılanması sağlandı. Geometrik etkinliğin artırılması amacıyla dedektör olabildiğince hastaya yaklaştırıldı. 128x128 matrikste, 2 zoom değerinde, 30 saniyede bir görüntü olmak üzere 20 dakika boyunca toplam 40 adet dinamik görüntü alınarak veri toplama işlemi gerçekleştirildi (Şekil 10).

### 3.3.5. İşleme

Elde edilen ardışık görüntülerde buruna damlatılan partiküllerin nazofarinkse doğru olan hareketi sinemodda izlenerek aktivitenin harekete başladığı ilk görüntü (nazal kavitede en yoğun nokta) ile ulaştığı son noktaya (nazofarinks) işaret konularak bu iki nokta doğrusal bir çizgi ile birleştirildi ve aradaki mesafe bilgisayar programıyla milimetre (mm) cinsinden hesaplandı.

Elde edilen ardışık sintigramlardan radyoizotopun hangi görüntüde nazofarinkse geçtiği sıralı görüntüler ve zaman aktivite eğrileri kullanılarak süre tespit edildi. Mesafe süreye bölünerek nazal mukosilier klirens hızı mm/dk cinsinden hesaplandı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

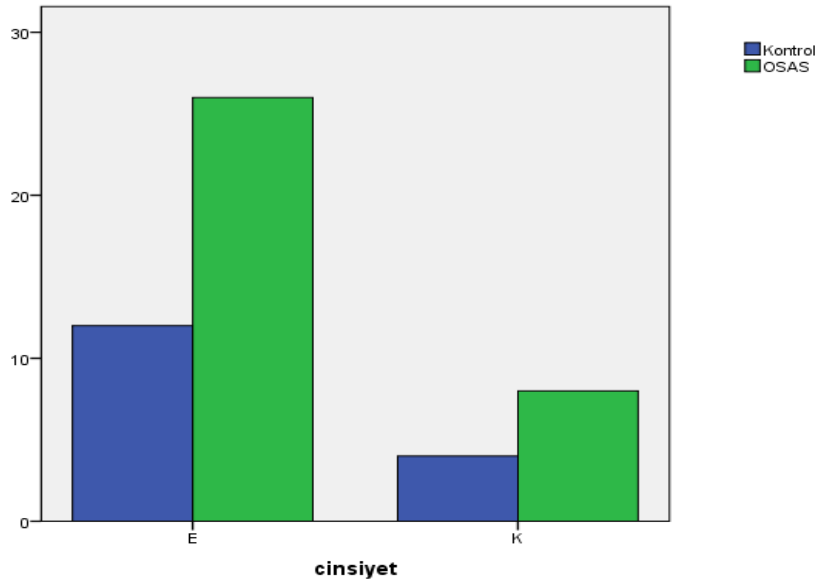
Tüm olgu verileri SPSS, version 20.0 for Windows; SPSS, Chicago, III, USA programı aracılığı ile bilgisayara kaydedildi. İkili oluşturulan grupların ölçümle belirlenmiş karakterlerinin ortalamaları açısından aralarında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile, ölçümle belirlenmemiş olanlar ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile karşılaştırıldı. Çapraz tablolarda 2x2 düzeninde beklenen frekans 5'den küçük olduğu durumlarda Fisher Exact Probability test kullanıldı. Hasta grubun cihaz tedavisi öncesi ve sonrası mukosilyerklirens hızları Wilcoxonsignedrank testi ile karşılaştırılmıştır. Aritmetik ortalamalar ve standart deviyasyon ( $x \pm SD$ ) ki-kare testi ile saptanmıştır. Apne-hipopne indeksi ve mukosilyerklirens hızı parametreleri Pearson korelasyon testi ile karşılaştırılmıştır. Bütün testlerde  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Hasta grubundaki 34 kişinin yaş ortalaması  $51.38 \pm 11.80$  (30-73yaş ) iken kontrol grubundaki 16 kişinin yaş ortalaması  $35.25 \pm 11.53$  (21-63yaş) olarak bulundu. Hasta grubundakilerin 26'sı Erkek ve 8'i Kadın, kontrol grubundakilerin ise 12'si Erkek ve 4'ü Kadınlardan oluşmaktadır(Grafik 1).

Hasta grubunun BKİ ortalaması  $30.97 \pm 6.78$  ( min: 21.69, max: 55.83) ve kontrol grubunun BKİ ortalaması  $25.97 \pm 6,92$  ( min: 17.07, max: 39.47) bulundu. Kontrol grubunun Epworth Uykululuk Ölçeği skala ortalaması  $0.94 \pm 1.181$  (min: 0, max: 3) bulundu.

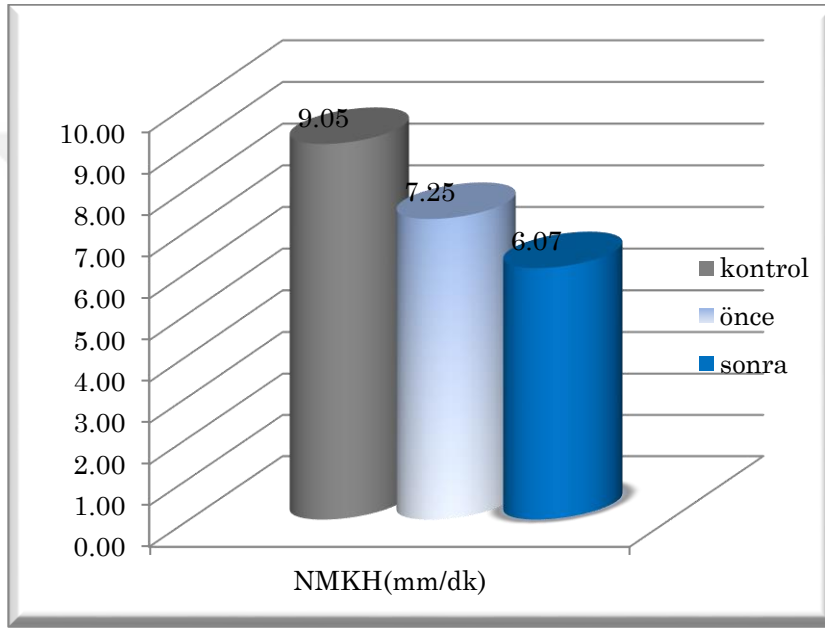
**Grafik 1.** Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılım



PAP tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi nazal mukosilyer klirens hızı ortalama  $7.25 \pm 3.13$  mm/dak (min: 3.18 mm/dak, max: 15.32 mm/dak) olup tedavi sonrası nazal mukosilyer klirens hızı ise ortalama  $6.07 \pm 3.94$  mm/dak olarak (min: 0.00 mm/dak, max: 16.18 mm/dak) bulundu (Tablo 9) (Grafik 2). Kontrol grubunda, nazal mukosilyer klirens hızı ortalama  $9.05 \pm 3.21$  mm/dak (min: 3.45 mm/dak, max: 13.67 mm/dak) olarak bulundu(Tablo 9-10-11) (Grafik 2).

Çalışmadaki PAP tedavisi öncesindeki, PAP tedavisi sonrasındaki ve Kontrol grubu ortalama mukosilyer klirens hızlarının karşılaştırılması Grafik 2’de gösterilmektedir (Grafik 2).

**Grafik 2.** PAP Tedavi Öncesi, PAP Tedavi Sonrası ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosilier Klirens Hızlarının Karşılaştırılması (mm/dk)



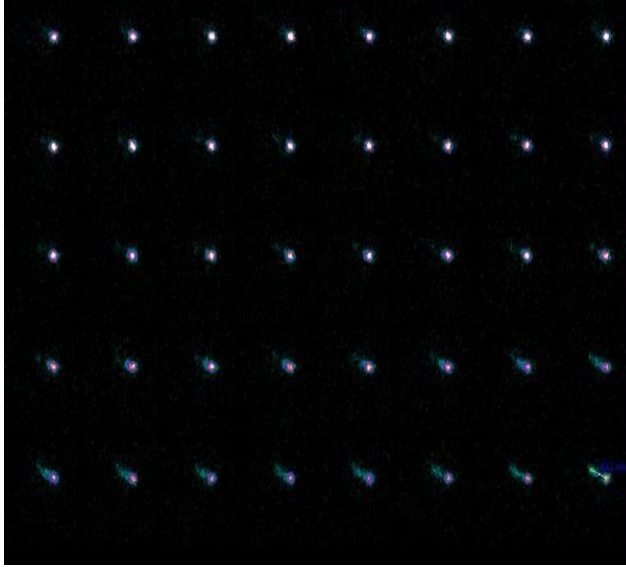
Hastaların PAP tedavisi sonrasındaki ortalama nazal mukosilyer klirens hızı, PAP tedavisi öncesindeki sonuçlarla karşılaştırıldığında klirens hızının istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü ( $p < 0.05$ )(Tablo 11) (Grafik 2).

**Tablo 11.** PAP Tedavisi Öncesi ve Sonrasının Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması

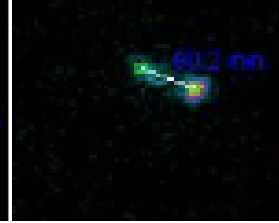
	Pap tedavisi öncesi ±SD	Pap tedavisi sonrası ±SD	p
NMKH(mm/dk)	7.25 ±3.13	6.07 ±3.94	0.048 (<0.05)

NMKH: Nazal mukosilyer klirens hızı, PAP: Pozitif havayolu basıncı

PAP tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA'nın nazofarenkse doğru hareketinin seri dinamik görüntüleri gösterilmektedir (Şekil 12-14).

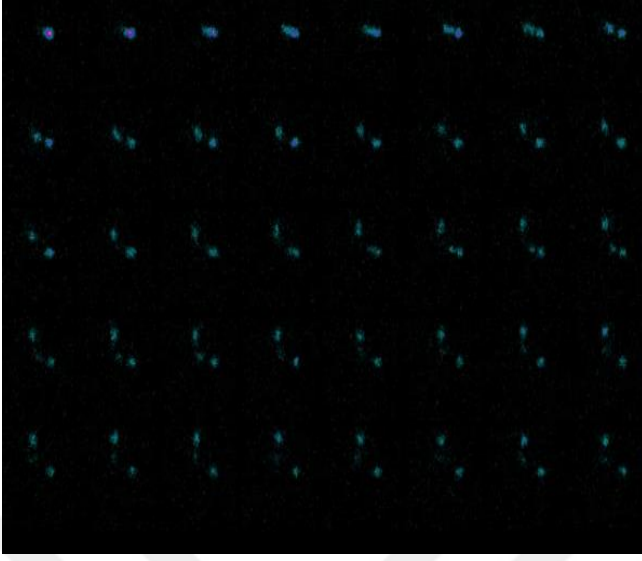


**Şekil 12-1**

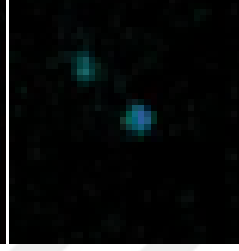


**Şekil 12-2**

**Şekil 12-1.** PAP tedavisi öncesi alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA'nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri, **Şekil 12-2.** Seçilmiş bir dinamik görüntünün büyütülmüş görüntüsü.

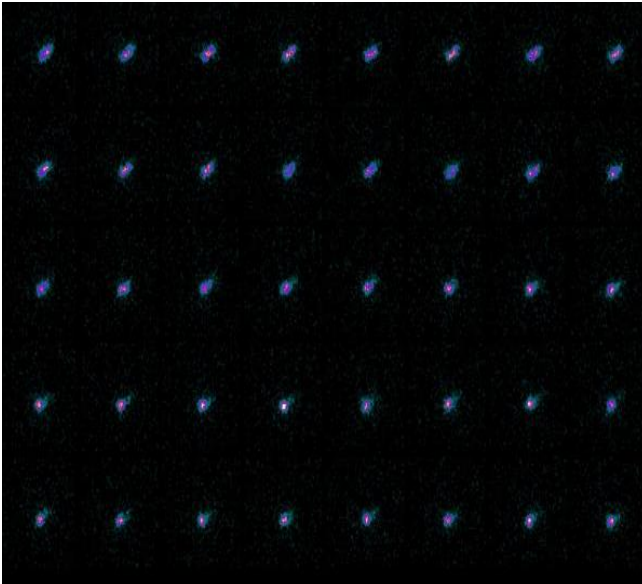


Şekil 13-1



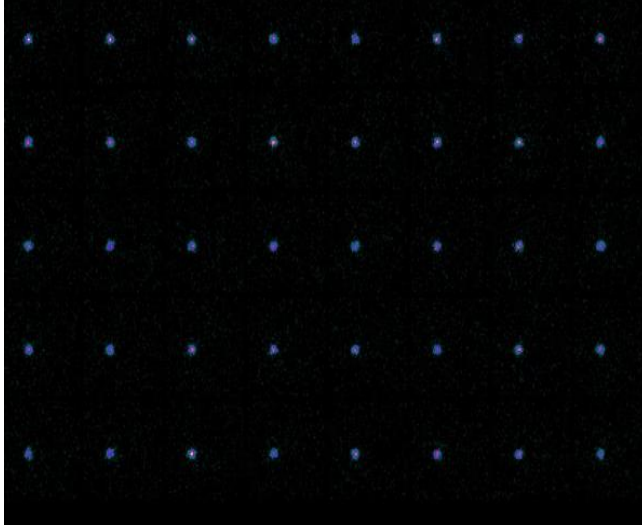
Şekil 13-2

Şekil 13-1. PAP tedavisi sonrası alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA'nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri, Şekil 13-2. Seçilmiş bir dinamik görüntünün büyütülmüş görüntüsü.



Şekil 14-1





**Şekil 14-2**

**Şekil 14-1.** PAP tedavisi öncesi alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc-99m MAA'nın nazofarenkse doğru hareketinin ardışık seri dinamik görüntüleri, **Şekil 14-2.** Aynı hastanın PAP tedavisi sonrası ardışık seri dinamik görüntüleri, alt konka ön ucunun 1 cm posterioruna damlatılan Tc 99m-MAA'nın nazofarenkse doğru hareket etmediği izlenmektedir.

Kontrol grubu ortalama nazal mukosilyer klirens hızı, hastaların PAP tedavisi öncesindeki klirens hızı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 12) (Grafik 2).

**Tablo 12.** PAP Tedavisi Öncesi ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosilyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması

	PAP tedavisi öncesi ±SD	Kontrol ±SD	P
NMKH(mm/dk)	7.25 ±3.13	9.05 ±3.21	0.07 (>0.05)

NMKH : Nazal mukosilyer klirens hızı, PAP : Pozitif havayolu basıncı

Kontrol grubunun ortalama nazal mukosilyer klirens hızı, hastaların PAP tedavisi sonrasındaki klirens hızı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13) (Grafik 2).

**Tablo 13.** PAP Tedavisi Sonrası ve Kontrol Grubunun Ortalama Nazal Mukosiliyer Klirens Hızlarının Karşılaştırılması

	PAP tedavisi sonrası ±SD	Kontrol ±SD	P
NMKH(mm/dk)	6.07 ±3.94	9.05 ±3.21	0.01 (p<0.05)

NMKH : Nazal mukosiliyer klirens hızı, PAP : Pozitif havayolu basıncı

Çalışmadaki her olgunun PAP tedavisi öncesindeki, PAP tedavisi sonrasındaki ve ortalama etkin basınç değerleri Tablo 14’te gösterilmektedir-

**Tablo 14.** Hasta Grubundakilerin PAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası Nazal Mukosiliyer Klirens Hızları ve %95 Etkin Basınç veya EPAP Değerleri

Olgu	PAP Tedavisi öncesi NMKH(mm/dk)	PAP Tedavisi sonrası NMKH(mm/dk)	%95 Etkin Basınç veya Epap
1	10,86	6,56	8
2	6,49	6,08	9
3	10,49	16,18	9
4	8,3	11,46	8
5	9,39	10,62	9
6	4,41	6,02	10
7	4,46	4,71	9
8	3,18	2,54	11
9	15,32	6,61	10
10	4,36	7,95	9
11	5,14	5,53	10
12	12,7	9,90	11
13	7,26	8,19	9
14	5,18	0,00	8
15	4,96	0,00	11
16	6,57	7,61	9
17	4,32	3,39	10
18	7,12	4,81	12
19	10,36	13,7	9
20	10,33	8,83	9
21	5,64	4,42	8
22	4,53	3,75	12
23	4,96	0,00	9
24	8,65	4,01	12
25	4,8	6,70	7
26	4,5	0,00	11
27	4,72	7,83	12
28	6	6,24	9
29	6,3	0,00	11
30	10,7	11,60	7
31	6,71	4,11	7
32	4,44	3,98	10
33	14,5	8,65	9
34	9,16	4,52	8
Ortalama ±SD :	7.25 ±3.13	6.07 ±3.94	0.08

**NMKH:** Nazal mukosilier klirens hızı, **PAP:** Pozitif Havayolu Basıncı, **ePAP :** ekspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı,

**%95 Etkin Basınç:** Optimal ve başarılı titrasyon etkin kabul edilir. (Optimal titrasyon: AHİ <5 (en az 15 dk'lık kayıt boyunca, REM evresi ve supin pozisyon dahil), Arousal ve uyanılıklarla bölünmeyen kesintisiz ve kaliteli uyku, Başarılı titrasyon: Orta-Ağır OSAS için AHİ<15 veya hafif OSAS için AHİ'de %50 azalma (en az 15 dk'lık kayıt boyunca, REM evresi ve supin pozisyon dahil), Arousal ve uyanılıklarla bölünmeyen kesintisiz ve kaliteli uyku)

Hasta grubundaki ortalama nazal mukosilyer klirens hızı ile AHİ (min: 13.8, max: 101.9) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bu nedenle hastalar hafif, orta ve ağır OSAS şeklinde gruplandırılarak mukosilyer klirens açısından karşılaştırma yapılmadı.

Etkin PAP basınç değerleri ile PAP tedavisi sonrası ortalama mukosilyer klirens hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

OSAS uyku sürecince tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve oksijen satürasyonunda azalmalarla karakterize bir durum olup horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuğun eşlik ettiği bir tablodur (9,10). OSAS prevalansı %2-4 arasında değişmektedir (5). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise OSAS prevalansı %1.8 olarak bildirilmiştir (64). Apne ve hipopne gelişiminde üst hava yolu anatomisi, üst hava yolu dilatör kasların intrafaringeal negatif basınç ve uyku sırasındaki karbondioksit artışına yanıtı, arousal başlangıcında solunum stimülasyonu ve solunum kontrol değişkenliği rol oynar (6,8).

PAP tedavisi OSAS'ta altın standarttır (11). PAP tedavisinde temel olarak CPAP cihazları kullanılır. Yüksek devirli bir jeneratör içeren CPAP cihazı, sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayarak ayarlanabilir basınçta hava akımı oluşturur. Bu basınç, 2-20 cm H<sub>2</sub>O arasında değişecek şekilde ayarlanabilir ve 20-60 lt/dk akım verebilir (85).CPAP cihazları bütüncül siklus boyunca basıncı sabit tutmak için cihaz, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspiryumda basınç düştüğü ölçüde akımı arttırarak üst solunum yolunda sürekli ve sabit bir basınç sağlamış olur (63).

Hastalarda gece boyunca uykunun farklı evrelerinde havayolundaki basıncı ve hava akımını değiştirerek hasta uyumsuzluğunu ortadan kaldırmak için bir çok farklı PAP cihazı geliştirilmiştir (128-130). Hastalara, tüm gece değişik basınç uygulanması durumunda, gereksiz yere yüksek basınç uygulama zorunluluğu ortadan kalkıp hasta uyumunun artacağı düşünülerek otomatik CPAP cihazları (APAP) üretilmiştir (128). CPAP cihazlarından farklı olarak BPAP tedavisinde tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulamaktadır (129).

CPAP orta ve ağır OSAS lılarda önerilmektedir (2). PAP tedavisi uyku esnasındaki patolojilerin çoğunda düzelmeye sağlayarak uykuyu fizyolojik seviyelere getirmektedir. Bunun sonucunda hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmakta ve/veya önlemektedir (12). PAP tedavisinin, OSAS'a bağlı gelişen morbidite ve mortalite üzerine önemli oranda olumlu etkisinin olduğu gösterilmiş olmasının yanında diğer önemli olan nokta cihazın düzenli kullanımınıdır. Ancak, genellikle hastaların

cihazın uzun süreli ve düzenli kullanımını konusunda problemler yaşadığı bilinmektedir. Hastaların ilk aylarda %10'unun, 5 yıllık izlemde ise %30'unun tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir (13).

PAP tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bazı hastaların PAP cihazını kullanmamasında son derece basit ve kolay önlenabilir yan etkilerin katkısı olduğu görülmüştür. Bu yan etkilerin en önemli nedenlerinden bazıları; hava akımı ve basıncın artmasına bağlı olarak gelişen nazal konjesyon, rinore, rinit, basınç intoleransı ve klostrofobidir (14,15).

Nazal mukosilyer klirens, inhalasyonla alınan partiküllere karşı alt ve üst solunum yolunu koruyan en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Mukus sekresyonu ve silyer hareket mukosilyer klirensin en önemli iki parçasıdır. Mukosilyer klirens, silya ve mukus ile ilişkili primer veya sekonder patolojilerde olumsuz etkilenir. Silyer atım normal olsa bile mukusun yetersiz, kuru veya yoğun olması transportu bozabilir. Mukosilyer klirens defekt olduğunda, mikroorganizmalar hücre yüzeyi ile daha uzun süre temas ettikleri için penetrasyonları kolaylaşır. Bununla birlikte uzun süren solunum sistemi hastalıkları, sinüzit ve otitis media gibi sinonazal hastalıklar oluşabilir (138-140). Mukusun doğal yapısının bozulması da mukosilyer transportu etkilemektedir. Sekresyonun azaldığı veya ortamın kuru olduğu durumlarda mukus daha kıvamlı hale gelir ve sol tabakası inceler. Bu tabakanın incelenmesi jel tabakasının silyalar ile yakın temasına neden olarak onların hareketini engeller (43). Sekresyonun arttığı durumlarda mukus kompozisyonu dengede kalırsa, yüzeyde bir jel tabakası devam eder. Bu sadece yüzeyde kalan silyaların sıvıyı hareket ettirmesine imkan verir. Fakat mukusun farklı yönlerdeki transportu yüzey jel tabakasının yapışıklığı ve intakt silyer aktivitenin sınırlı gücü nedeniyle engellenir. Böylece, normal fonksiyon gören silyalı mukozaya rağmen sekresyonun transportu yavaşlar veya tamamen durur (44). Nazal mukosilyer klirens hızı, solunum sistemi mukosilyer klirens fonksiyonunun güvenilir bir göstergesi olup mukusun niteliği, silyer atım frekansı, silyer koordinasyon ve inspire edilen havanın türbülansı gibi faktörler mukosilyer klirensi etkilemektedir (139,141). Mukusun vizkoelastisitesindeki değişiklik ile mukosilyer transport hızı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Vizkozitenin artması silyer atım frekansını ve silyer vurunun etkinliğini azaltarak mukosilyer staza neden olabilir. Vizkozite ve elastisite arasındaki oranın klirens hızını

belirleyen en önemli faktör olduğu bildirilmiştir (142). Kartagener sendromu, primer siliyer diskinezi, Young's sendromu ve kistik fibrozis gibi konjenital anomalilerde mukosiliyer fonksiyon olumsuz etkilenir (55). Çalışma grubundaki 2 hastamızın tekrarlanan testlerinde ardışık sintigramlarda herhangi bir mukosiliyer aktivitesi gözlenmediği için çalışma dışı bırakıldı ve muhtemelsiliyer patolojiler açısından ileri tetkik önerildi.

Hava sıcaklığının 10 °C'nin altında ve 45 °C'nin üzerinde olması siliyer hareketin zayıflamasına hatta durmasına neden olur. Optimal siliyer hareket için ideal sıcaklık 18-37 °C olmalıdır (32). Silyaların hareketini azaltan diğer bir faktör de oksijen saturasyonunun düşük olmasıdır. Yapılan çalışmalarda oksijenizasyonun artırılması ile silya hareketinin %30-50 oranında hızlandığı saptanmıştır (36). Sağlıklı bireylerde yaş ve cinsiyetin mukosiliyer klirens üzerine etkisinin olmadığı tespit etmişlerdir (143-146). Bu çalışmadaki hasta ve kontrol grubu 18-65 yaş arasındaki erkek ve kadın gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Dehidratasyona neden olan durumlarda mukusun etkilendiği ve mukosiliyer transportun uzadığı bildirilmiştir (142). Bu çalışmada ölçümün yapıldığı ortamın nem oranı açısından ideal koşullar sağlandı. Dehidrate olabilme ihtimali olan ileri yaş hastalar, diabetes mellitusu olanlar ve romatolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Literatürde sigara içiminin mukosiliyer klirensi olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi bunun aksine olumsuz etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (147-149). Bizim çalışmamızda sigara içen bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Nazal mukosiliyer klirensin değerlendirilmesinde in vitro ve in vivo teknikler kullanılmıştır (150). İn vitro tekniklerden olan röntgenografi, stroboskopi ve foto elektron teknik gibi değişik yöntemler siliyer fonksiyon ve siliyer atım frekansını değerlendirmek için kullanılmıştır. Fakat, bu yöntemler pahalı ve rutin çalışmalar için uygun değildir. Elektron mikroskobu siliyer anomalinin tanısında en güvenilir incelemesidir. Faz-kontrast mikroskobuyla silya boyu ile beraber siliyer amplütüd, senkronizasyon ve siliyer atım frekansı da saptanabilir. Fakat hem elektron mikroskobu hem de faz kontrast mikroskobu respiratuar mukozadan biyopsi gerektiren invaziv tekniklerdir (49,51).

İn vivo tekniklerde sakkarin, boyalar (kömür tozu, indigo karmin, metilen mavisi), radyoopak teflon diskleri, alüminyum diskler, baryum sülfat ve radyoaktif maddeler kullanılmıştır (143,151,152). Sakkarin testi tarama amacıyla kullanılan basit ve ucuz bir yöntemdir (19,36,153). En büyük dezavantajı hastanın tad alma fonksiyonuna bağımlı olmasıdır. Bu nedenle subjektif bir testtir (153). Sakkarin testinin diğer bir dezavantajı ise sakkarinin mukus tabakasında çözünmesi nedeniyle akım çok hızlı olduğu için burnun farklı bölgelerinde hız ölçümünün mümkün olmamasıdır (31). Radyoaktif maddeler kullanılarak yapılan ölçümlerde ise kavitenin farklı bölümlerindeki hızlar saptanabilir (153). Prior ve arkadaşları (154) sakkarin testinde %15 yanlış pozitif ve % 10 yanlış negatif sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Sakkarin ve rinosintigrafi sonuçları arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (22,153).

Bitkisel kömür tozu çözünmeyen bir madde olduğu için mukus örtüye yapışarak hareket eder (155). Çözünebilir maddeler, mukusun sıvı tabakası ile etkileşime girerek mukosilyer klirens süresini etkileyebilir. Bitkisel kömür tozu ve sakkarin partikülü kullanılarak erişkinlerde yapılan bir çalışmada ve mukosilyer klirensin ölçülmesinde bitkisel kömür tozunun daha uygun olduğu bildirilmiştir (156). Radyoopak teflon diskleri kullanılarak mukosilyer klirens ölçüldüğü yöntemin en önemli dezavantajları pahalı olması ve hastanın fazla miktarda radyasyona maruz kalmasıdır. Bu yöntemde tespit edilen mukosilyer klirensin sakkarin testindeki klirens süresiyle korele olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni, çözünmeyen teflon disklerinin aksine sakkarinin mukusun hem jel hem de sol fazında çözünmesi olabilir (19,143,152). Rinosintigrafi objektif bir yöntem olduğu için klinik araştırmalar açısından daha değerlidir (49,51,55,141,150). İngels ve arkadaşları (157) rinosintigrafi ve sakkarin boya testini kullanarak aynı hastalarda farklı zamanlarda iki kez ölçüm yapmışlar ve rinosintigrafideki sonuçların daha tutarlı olduğunu bildirmişlerdir. Quinlan ve arkadaşları (1969) (138) Tc-99m ile işaretlenmiş resin partiküllerini kullanmışlardır. Bunun dışında Cr 51 veya I-131 ile işaretli çeşitli radyofarmasötikler (kolloid solüsyonlar, resin partikülleri ve albümin mikrosferleri gibi) rinosintigrafi için önerilmiştir. Tc-99m mukusta çözünmemesi, yarılanma ömrünün 6 saat olması nedeniyle nazal mukozadan çok az miktarda emilir (157,158). Rinosintigrafi ile nazal mukosilyer transport hızı objektif olarak, mm/dk cinsinden hesaplanabilir (33). Objektif olması, kolay uygulanabilir olması, radyasyon dozunun düşük olması, yan etkisinin olmaması, hastalar tarafından kolay tolere edilmesi, ucuz, non invaziv ve tekrarlanabilir olması avantajları olarak bildirilmiştir

(137). Bunun yanında özel teknik donanım gerektirmesi, düşük dozda da olsa radyasyona maruziyet ve değerlendirmedeki standardizasyonun olmaması dezavantajları olarak söylenebilir.

Pubmed de yaptığımız literatür taramasına göre OSAS nedeniyle CPAP kullanan hastalarda nazal mukosilier klirensi değerlendirmek için yapılmış az miktarda çalışma bulunmakla birlikte bu çalışmaların tamamının subjektif bir test olan sakkarinle yapılmış olduğu ve objektif bir yöntem olan rinosintigrafi testiyle yapılan çalışma olmadığı görülmüştür (159-162). Bizim çalışmamız objektif bir yöntem olan rinosintigrafi ile yapılan ilk çalışmadır.

Literatürde radyoizotopik yöntem kullanılarak hesaplanmış nazal mukosilier transport hızı sağlıklı bireylerde değişkenlik göstermekte olup 5-20 mm/dak arasında değişmektedir (141). Kao ve ark.(144) benzer bir çalışmada bu hızı 4,4 mm/dk olarak hesaplarken, Quinlan ve ark.(138) 7 mm/dk, Karja ve ark. (163) 9 mm/dk, Cingi ve ark.(164) 13,2 mm/dk, Proctor ve ark. (148) 6 mm/dak, Çermik ve ark.(150) 11.43 mm/dak, Kaya ve ark.(158)  $5.7 \pm 2.2$  mm/dak olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerde, NMKH literatür ile uyumlu olup ortalama  $9.05 \pm 3.21$  mm/dak'dır. Literatürdeki sonuçlardaki farklılık testlerin yapıldığı ortamların ve ölçüm yöntemlerinin standart olmayışından kaynaklanabilir.

Hava akımı, türbülanstaki değişim ve basınç artışının nazal mukoza yapısına ve fonksiyonuna olan etkileri çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre artan hava akımı histopatolojik değişimlere neden olarak mukosilier klirensi etkilemektedir. Septum deviasyonlarının sinüzite neden olması; sadece mekanik olarak mukosiliyer transportu bozması ile değil, aynı zamanda burundan geçen hava akım paternini ve türbülansını da bozmasıyla açıklanmaktadır (32). Kuruluk nedeniyle mukusun kıvamı artarak silya hareketleri zayıflar (36). Böylece mukosilier transport azalmakta ve goblet hücrelerinden sekresyon azalmaktadır. Mukusun azalması ile koruyucu immün globülinler ve enzimler de azalacağından rekürren enfeksiyonlar, kabuklanma ve kanama görülebildiği bildirilmiştir (46). Hilding ve ark. (165) nostrilin tek taraflı obstrüksiyonundaki histopatolojik değişiklikleri, obstrükte tarafta goblet hücre popülasyonunda artma ve silyalı epitelde azalma olurken diğer tarafta epitel tabakasında kalınlaşma, çok tabakalı skuamoz epitel tabakasında artma ve goblet hücrelerinde azalmaolduğunu gözlemledi. Bu



sonuçla nazal akım değişimine bağlı olarak epitelin dinamik bir şekilde yapısının değiştiğini ortaya koymuştur. Constantinidis J. ve ark.(161) cpap kullanımını esnasında hava akımının artmasına bağlı olarak goblet hücre sayısının açıkça azaldığını, derin epitelyal tabakadaki ödem ve mononükleer hücrelerin ( lenfosit, monosit ve langerhans ) arttığını bulmuşlardır. Jang ve ark.(166) DSN'li hastalarda, artan hava akımı nedeniyle konkav tarafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu artarken glandların ve silyaların azalması sonucunda mukosilyer klirensin konveks tarafta normal olduğunu, konkav taraftaysa bozulduğunu tespit etmişlerdir. Hady ve ark. (31) DSN'li hastalarda, obstrüksiyon olup ayrıca restrikte mukozanın lokal kapasitesinin üzerindeki hava hacmini nemlendirmek zorunda kaldığını, aşırı lokal evoporasyon sonucunda mukus vizkozitesinin arttığını ve silyer hareketin bozulması nedeniyle mukosilyer klirensin uzadığını bildirmişlerdir. Ohashi Y. ve ark.(167) artan hava akımının klinik semptomlarla uyumlu olarak silya destrüksiyonuna ve mukozada staza neden olabileceğini söylemişlerdir. CPAP tarafından oluşturulan ventilasyon müköz membrandaki çözünürlüğü bozmakla birlikte, mukozada kuruma ve enflamasyona neden olmaktadır. Constantinidis J. ve ark (161) 3 aylık cpap kullanımından sonra hastaların nazal mukozalarından aldıkları spesmenleri histopatolojik ve elektron mikroskopik olarak incelemişler ve yüksek prizmatik epitelde düzleşme, bazal tabaka hücrelerinde düzensiz bir görünüm ve ayrıca mikrovililerde yapışma ve yığılma tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bunun yanında silyaların düzensizleştiğini, hücre çekirdeklerinin sınırlarının bozulduğunu, mitokondri sayısının arttığını ve sitoplazma içerisinde diffüz dağıldığını, düz endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinin belirginleştiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca mononükleer hücrelerin ve inflamasyonun arttığını tespit etmişlerdir. Saka ve ark. (159) cpap tedavisinin 3. ayında nazal bölgenin farklı anatomik bölgelerindeki mukozayı histopatolojik olarak incelediler ve fibrozis ve inflamasyonun anlamlı derecede arttığını ortaya koydular. Yine farklı histopatolojik çalışmalarda silyer epitelin ve inflamatuvar hücrelerin kümelenildiği ortaya koymuşlardır (161,168,169).

Literatürde nazal pasajdan geçen hava akımındaki artış ve azalışların mukosilyer klirens üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin tek taraflı burun tıkanıklığı olan hastalarda tıklı olan tarafta klirensin uzadığını buna karşın açık olan tarafta klirensin bariz bir şekilde hızlandığını bildirmişlerdir (170). Bunun aksine ise

total larenjektomililerde nazal havayolu aktif kullanılmamasına rağmen mukosilyer klirensin hızlandığını rapor etmişlerdir (171).

Kısa süreli cpap kullanımının mukosilier klirens etkileri konusunda literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Luciana R. De Oliveira ve ark.(162) 20 dakikalık CPAP cihazı kullanımından önce ve sonra sakkarin kullanarak yaptıkları çalışmada–sakkarin nazal transit zamanının azaldığını bildirmişler ve CPAP kullanımının nazal mukosilier klirensi akut olarak arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Literatürde uzun dönem CPAP kullanımının nazal mukosilier klirens hızlarına etkisi konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır (7,8). Bossi R. ve ark.(168) ağır OSAS nedeniyle 1-6 aylık sürelerle CPAP kullanan hastalarda sakkarinle yaptıkları çalışmada nazal mukosilier klirens süresinin CPAP kullanımıyla anlamlı oranda değişmediğini bildirmişlerdir. Saka ve ark. (159) 3 aylık CPAP kullanan hastalarda sakkarinle yaptıkları çalışmada CPAP kullanımının mukosilier transport zamanını artırdığını göstermekle birlikte istatistiksel olarak bu artışın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuç literatürde bizim sonuçlarımızla uyumlu olan tek çalışmadır. Ancak bizim çalışmamızın farkı objektif bir test olan Tc-99m MAA ile yapılmış olmasıdır. Biz çalışmamızda OSAS nedeniyle 1 aylık çeşitli PAP tedavileri uygulanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama NMKH'sını karşılaştırdık. Tedavi öncesi NMKH ortalama  $7.25 \pm 3.13$  mm/dak olup tedavi sonrası NMKH ortalama  $6.07 \pm 3.94$  mm/dak ölçüldü. Çalışmamızda PAP tedavisi sonrasındaki ortalama NMKH'ları PAP tedavisi öncesindekilerle karşılaştırdığımızda mukosilyer klirens hızının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını bulduk ( $p < 0.05$ ).

Mohammed D. AlAhmari ve ark.(172) sakkarinle yaptıkları çalışmada mukosilyer klirensin basınç artışına bağlı olarak uzadığını tespit ettiler. Basınç artışı, hem nazofaringeal semptomların artışıyla hemde nazal inflamasyon markırları olan MPO ve IL-6 artışı ile koreleydi. Bizim çalışmamızda ise Etkin PAP basınç değerleri ile PAP tedavisi sonrası ortalama mukosilyer klirens hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Passali ve ark. (173) hafif ve orta OSAS grubundaki hastalarda klirensin bozulduğunu bulmuşlardır. Fakat bu çalışmada ağır OSAS grubu yer almamaktadır. Deniz M. ve ark. (174) 122 OSAS hastası ve 49 sağlıklı bireylerden oluşan çalışmalarında hastaları AHİ indekslerine göre hafif (5-15), orta (16-30) ve ağır ( $30 <$ )

olmak üzere 3 gruba ayırdılar ve bu grupları nazal mukosilier klirens açısından kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Bu hastalarda sakkarinle yaptıkları çalışma sonucunda hafif osas grubuyla kontrol grubunda hızları benzer, ağır osas grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma buldular ( $p < 0.05$ ), orta grupta ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit ettiler. Ağır OSAS'lı hastalarda klirensin azalmasını oksijen desatürasyonuna bağlamışlardır. Çalışmamızda hasta grubundaki ortalama nazal mukosiliyer klirens hızı ile AHİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Bu nedenle hastalarımızı AHİ ağırlık derecesine göre hafif, orta ve ağır şeklinde gruplara ayırmadık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre OSAS lı hastalardaki mukosiliyer klirens hızı sağlıklı bireylere göre daha yavaş olmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. 1 aylık PAP tedavisi sonrasında mukosiliyer klirens hızının PAP tedavisi öncesine göre daha da yavaşlamış olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Bu sonuç, literatürdeki OSAS hastalarında mukosiliyer klirensin hızının azaldığını bildiren çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (160,174). Ayrıca, bu çalışmada pap tedavisi sonrası 5 hastada mukosiliyer klirensin tekrarlanan rinosintigramlarda hiç olmadığı tespit edildi. Bu sonuca göre PAP kullanımını bazı bireylerde mukosilier klirensi aşırı derecede etkilemiş ve tamamen durdurmuş olabilir.

## 6.SONUÇ

Biz bu çalışmada, OSAS'lı hastalarda mukosilyer klirensi ve OSAS'ta en etkili tedavi olan PAP tedavisinin mukosilyer klirens hızı üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Mukosilyer klirens hızını objektif ve duyarlı bir yöntem olan rinosintigrafi ile değerlendirdik. OSAS'lı hastalarda mukosilyer klirensin anlamlı oranda bozulmadığını ancak PAP tedavisi sonrasında klirensin önemli oranda olumsuz etkilendiğini tespit ettik. Bu olumsuz etkinin hava akımındaki artma, türbülans ve basınçdaki değişim nedeniyle oluşan nazal mukoza ve mukus yapısındaki değişikliklere bağlı olabileceğini tahmin etmekteyiz. Bu hastalarda burun içini nemlendirme veya verilen havanın nemlendirilmesi gibi alternatif uygulamalar faydalı olabilir. PAP cihazlarındaki teknolojik gelişim ilerledikçe solunum fizyolojisine daha uygun cihazların kullanılmasıyla bu olumsuz etki azaltılabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kesimci E, Bercin S, Kutluhan A, Ural A, Yamanturk B, Kanbak O. Volatile anesthetics and mucociliary clearance. *Minerva Anesthesiol.* 2008 Apr;74(4):107-11.
2. Pedro Plaza Valía, Francisco Carrión Valero, Julio Marín Pardo, Daniel Bautista Rentero, Carmen González Monte Saccharin Test for the Study of Mucociliary Clearance: Reference Values for a Spanish Population .*Arch Bronconeumol.* 2008 Apr;44(10):540-5
3. Tezel İ Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi ve Anatomisi. Paranasal Sinüs Cerrahisi. I. Baskı Bursa. Uludağ Üniversitesi Basımevi s: 1-7 , 1994.
4. Deniz M, Uslu C, Ogredik EA, Akduman D, Gursan SO. Nasal mucociliary clearance in total laryngectomized patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Dec;263(12):1099-104.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230– 1235,1993.
6. White DP, Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea, *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172:1363–1370
7. Gilmartin G.S, Daly RW, Thomas RJ, Recognition and management of complex sleep-disordered breathing, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005, 11; 485- 493
8. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, AyasN, Edwards JK, SchoryK,White DP, Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non- rapid eye movement sleep, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 945– 949
9. Davies RJO, S.J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J.* 1990; 3: 509–514
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al.; 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.

- J. Clin Sleep Med 5:263–276, 2009.
11. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient knows what's best! Sleep Med 2004; 5:221-222
  12. Barış YL, Artvinli M, et al: Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airway obstruction in obese patient. Path. Resp. 1973; 9: 630-35
  13. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP A prospective study. Eur Respir J 2004; 24: 461-465
  14. Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. Sleep Med Rev 2007;11:195-207
  15. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. Chest 2007; 132:1057-1072
  16. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:284-90
  17. Huizing EH, de Groot JAM. Functional reconstructive nasal Surgery. Studgart-New York :Thieme, 2003: 7-108
  18. Randall DA. The Nose and Sinuses. In: Lee KJ, ed. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1999:747-90
  19. Önerci M. Paranasal sinüslerin anatomisi. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Kutsan Ofset Ankara. 1999;1-13.
  20. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara; Güneş Kitabevi, 2004: 455-457.
  21. Çakmak Ö, Coşkun M, Çelik H, Büyüklü F, Özlüoğlu L. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. Laryngoscope 2003; 113:290-294
  22. Arıkan OK. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. In: Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıklar ıv eBaş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:427-19

23. Graney DO, Baker SR. Anatomy . In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CR, Richardson MA, Schuller DE, editors . Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby,1998: 757-69
24. Kayalı H. Özel Histoloji. Taş Matbaası, 1984:151-55
25. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinuitis. Laryngoscope. 1998 Apr;108(4 Pt1):502-7.
26. Goode RL, Pribitkin E. Diagnosis and treatment of turbinate dysfunction, 2nd Ed. Alexandria: American Akademy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery Foundation, inc. 1995.1-73.
27. Ozan E, Çolakoğlu N, Kuloğlu T, Burun Histolojisi Turkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics, 2009;2(2):11-5
28. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev. 2001 Sep 23;51(1-3):5-19.
29. Howard BK, Rohrich RJ. Understanding the nasal airway: principles and practice. PlastReconstr Surg. 2002 Mar;109(3):1128-46.
30. Ballanger JJ. Clinical anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Ballanger jj, Snow JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th. ed. Willams and Wilkins,1996:3-19.
31. Ramis I, Lorente J, Rosello-Catafau J, Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. EurRespir J. 1996;9:202.
32. Meyerhoff W.L., Schaefer S.D.: Physyology of the nose and paranasal sinuses. Tekst book of otolaryngology, ed: Paperalla MM. V:1, 3153 WB. Saunders company, 1991.
33. Nuutinen J. Asymetry in the nasal mucociliary transport rate. Laryngoscope. 1996;106:1424-28.
34. Huizing EH, de Groot JAM. Functional Reconstructive Nasal Surgery. Thieme Medical Publishers, Stuttgart, Germany, 2003.
35. Kazkayası M, Ünal G, Çakmakçı E, Uzun H. İzotonik –hipertonik nasal

- irrigasyon. K.B.B veBaş Boyun Cerrahisi Derg. 1997March,7(3):188-191
36. Stammberger H., Posavuetz W. Functional endoscopic sinüs surgery. Concept, indications and result of the messerklinger technigue. Eur Arc Otorhinolarygol. 1990;247:63-76.
  37. Ridenour BD. The nasal septum. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St.Louis: Mosby, 1998:921-42
  38. Bannister LH. Cells and tissues. IN: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P,Dyson M, Dusek JE, FergusonMWJ, editors. Gray"s Anatomy. 38th. ed. London: Churchill Livingstone, 1995:17-90
  39. Robinson M, Bye PT. Mucociliary clearance in cy sticfibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002 Apr; 33 (4): 293-306. Review.
  40. A.Drake-Lee. The physiology of the nose and paranasalsinuses.In: G.K. Alan (ed). Scott- Brown's Otolaryngology (6th ed). Vol.1. Oxford. Butterworth-Hienemann, 1997, 1/6/1-1/6/21.
  41. Poyrazoğlu E, Güngör A, Basutcu S, Yıldırım Ş, Candan H. Ksilometazolin ve psödoefedrinin sıçan burun ve trake amukozasındaki etkileri. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi. 2001;8(3):194-198.
  42. Karcı B. Gunhan O. Sinuzitlerinpatofizyolojisi. Endoskopik Sinus Cerrahisi; İzmir, 1999.
  43. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery. Philadelphia, BC Decker, 199155. Weir N, Golding-wood DG: Infective rhinitis and sinusitis. Scott-Brown's Otolaryngology. Ed. Kerr AG. Butterworth-Heinemann, Oxford, 6th edt. Vol. 4, Chp. 8, p. 1 49. 1997.
  44. Tamı ta: Sinüzitli hastalarda enfeksiyonu temizlemek ve yinelemeleri önlemek için ikiyönlü bir yaklaşım. Modern Medicine. 1994;2(5):21-8.
  45. Yue W.L. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. The Journal of Laryngology and Otology. 1989;103:853-55.
  46. Nilgün K. Akut sinüzitte paranazal sinus bulgularının semptomlarla



korelasyonu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlıktezi, Isparta 2001

47. Rusznak C, Devalia JL, Lozewicz S, Davies RJ. The assessment of nasal mucociliary clearance and the effects of drugs. *Respir Med.* 1994;88:89-101.
48. Proctor DF, Wagner HN. Clearance of particles from the human nose. *Arch Environ Health.* 1965;11:366-71.
49. Di Guida D, Gali J, Calcagni ML, Corina L, Paludetti G, Ottaviani F, De Rossi G. Rhinoscintigraphy: A simple radioisotope technique to study the mucociliary system. *Clin Nucl Med.* 2000;25:127-30.
50. Stammberger H. *Functional Endoscopic sinus Surgery.* Philadelphia, BC Decker, 1991.
51. Englender M, Chamovitz D, Harell M. Nasal transit time in normal subjects and pathologic conditions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103:909-912.
52. Uslu H, Uslu C, Varoglu E, Demirci M, Seven B: Effects of septoplasty and septal deviation on nasal mucociliary clearance. *Int J Clin Pract.* 2004;58:1108-11.
53. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho Yj, Kao CH: The role of rhinoscintigraphy in the evaluation of nasal mucociliary clearance function in patients with sinusitis. *Nucl Med Commun.* 2000;21:1029-32.
54. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole Pj. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Archives of Disease in Childhood.* 1989;64:546-550.
55. Lale AM, Mason JD, Jones N. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol.* 1998;23:388-396.
56. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kursları, Poyraz TıbbiYayıncılık, Ankara, 2008; 423-427
57. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, *Sleep* 1999; 22: 667-689

58. Flemons WW, Clinical practice. Obstructive sleep apnea, *N Engl J Med* 2002 Aug 15; 347(7):498-504
59. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL,2007.
60. Kuzniar TJ, Pusalavidyasagar S, Gay PC, Morgenthaler TI, Natural course of complex sleep apnea, a retrospective study. *Sleep Breath.* 2008; 12 (2): 135-139
61. Pusalavidyasagar SS, Olson E.J, Gay P.C, Morgenthaler TI, Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. , *Sleep Medicine* 7 ,2006) 474-479
62. Kushida CA, Morgenthaler T, Littner MR, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005, *Sleep.* 2005; 28:499–521
63. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862–86
64. Köktürk O, OSAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 193–201
65. Young T., Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing, what explains the gender difference in sleep disordered breathing *Sleep*, 1993. 16: 1-2
66. Rammes JE, D.W., Sauerland EK, Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J appl physiol: respirat environ exercise physiol*, 1978, 44
67. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
68. Kuna S, Rammes JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of Sleep Medicine.* 3.rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.
69. Köktürk O, K. N., Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1998. 46:288-300

70. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010;2:233-55.
71. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-53.
72. Morrison, D.L., et al., Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148: 606-11
73. Wynne, J.W. Obstruction of the nose and breathing during sleep. *Chest*, 1982; 82(6): p.657-8
74. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Aralık 2012
75. Kryger, M.H. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*, 1985: 555-62
76. Netzer, N.C. et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1999. 131: 485-91
77. Lindberg E. et al. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women a population-based study. *Respir Med*, 2007. 101(6): 1283-90
78. Endeshaw Y. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community dwelling older adults. *J Am GeriatrSoc*, 2006. 54: 1740-4
79. Redline, S. and K.P. Strohl, Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*, 1998. 19: 1-19
80. Chervin, R.D., Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2000. 118:372-9
81. Hajduk, I.A., et al., Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea- hypopnea syndrome a retrospective study. *Sleep*, 2003. 26: 61-4
82. Partinen M, Mc Nicholas T. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph*1998;10:63-74.
83. Susheel PP, H.S., Alan RS, Adult obstructive sleep apnea-pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007. 132:325-37

84. SF Güven, Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar2002
85. Wetter D.W. et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med, 1994. 154:2219-24
86. Tsutsumi W. et al. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. Psychiatry ClinNeurosci, 2000. 54:332-3
87. Davies RJO S.J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. EurRespir J 1990; 3: 509–514
88. Oksenberg A, K.I. Silverberg DS, Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. Chest 2000. 118:1018–1024
89. [www.toraks.org.tr/merkezi\\_kurslar.php.pid=108](http://www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108), Köktürk O, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar,2005
90. Uyku Hakkında Genel Bilgiler Türk Uyku Araştırmaları Derneği, [www.tsrs.org.tr](http://www.tsrs.org.tr)
91. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47:117-126
92. Öğretmenoglu O, Süslü AE, Yücel OT. Association of head and neck physical examination with obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 2005; 115: 1493- 1498
93. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep apnea: from the nose to the heart. J Am Board FamPract 2000; 15: 128-141
94. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep disordered breathing. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127:13-21
95. Çelik O. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas ve Boyun Cerrahisi, 2002: 964-984
96. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:931-68.

97. Kasey KL. Hypopharyngeal airway surgery. *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 164: 845–853
98. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983; 7: 437-445
99. Shepard JW Jr, Thawley SE. Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:711-716
100. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive esleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *AmJ Respir Crit Care Med* 2003; 168: 509-510
101. Abbott MB, Donnelly LF, Dardzinski BJ, Poe SA, Chini BA, Amin RS. Obstructive sleep apnea: MR imaging volume segmentation analysis. *Radiology* 2004; 232: 889- 895
102. Terris DJ, Hanasono MM, Liu YC. Reliability of the Müller maneuve randits association with sleep-disordered breathing. *Laryngoscope* 2000; 110: 1819-1823
103. Fırat H. Uyku apnesendomu tanısı. *ToraksDerneği2. Kıs Okulu*, Ankara, 2003
104. Izci B, Ardic S, Fırat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies
105. Köktürk O, PolisomnografiSkorlamadaYenilikler, *TürkToraksDerneğiOkulu*
106. Köktürk O, Polisomnografi ‘Uyku Evrelerinin Skorlanması’. *Uykuda Solunum Bozuklukları, Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar*, 2005
107. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev* 2008;12:33-47.
108. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003002.
109. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh *Pharmacotherapy*

- of obstructive sleep apnea. *TherAdvRespir Dis* 2008;2:375-86.
110. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.
  111. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J* 2006; 13:387-92.
  112. ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. [www.icsi.org](http://www.icsi.org) (6.Ed.), 2008.
  113. Hellenic Society of Sleep Disorders. Consensus statement on diagnosis and treatment of sleep-breathing disorders. *Pneumon* 2009;22:53-74.
  114. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J* 2011;18:25-47.
  115. Peppard PE, Young T, Patla M, Dempsey J, Scatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing *JAMA* 2000; 284: 3015- 3021
  116. StrolloP J Jr, Atwood CW Jr, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apneahypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia WB. Saunders Company 2005; 1053-1065
  117. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redmann JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909-913
  118. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medical tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119-124
  119. Kapur VK, Koepsell TD, De Maine J, Hert R, Sanblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Crit Care Med* 1998; 158: 1379-1383
  120. Orth M, Duchna HW, Leidag M, Widdig W, Rasche K, Bauer TT, Walther JW, ZeuwJ, Malin JP, G. WerninghausGS, Kotterba S. Driving simulator and neuro

- psychological testing in OSAS before and under CPAP therapy. *Eur Respir J* 2005; 26:898-903
121. Magalang UJ, Mador MJ. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. *ClinInChest Med* 2003; 24: 343-353
  122. CeylanA, Çelenk F, Tutar H. Tıkayıcı uyku apnesi sendromunda farmakoterapiler *KBB-Forum* 2007; 6(3)
  123. Ozmen OA. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome: oral appliances. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3:81-8
  124. Kurtulmus H, Cotert HS. Management of obstructive sleep apnea in an edentulous patient with a combination of mandibular advancement splint and tongue-retaining device: a clinical report. *Sleep and Breathing* 2009; 13:97-102
  125. Liebermann DE, Mc Carty RC, Hiiemae KM, Palmer JB. Ontogeny of postnatal hyoid and larynx descent in humans. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 117-128
  126. Köktürk O, Kemalolu Y. Obstrüktif uyku apne sendromu. Cerrahi tedavi. *Tüberküloz veToraks Dergisi* 2002; 50: 451-476
  127. Resta O, Guido P, Picca V, et al. Prescription of NCPAP and n BiPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two center study. *Respir Med* 1998;92:820-7.
  128. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 1998;92:208-15.
  129. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006; 92: 337-342
  130. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130:815-821
  131. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy

- S, Quan SF, Rowley JA. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-171
132. Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:68-79
133. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis *Arch Intern Med.* 2003; 163: 519- 520
134. Gordon P, Sanders MH. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2005; 60: 68-75
135. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea- hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 63: 344–348
136. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J.* 2008; 15:365-369
137. Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2008; 12: 365-367
138. Quinlan MF, Salman SD, Swift DL, Wagner HN, Proctor DF. Measurement of mucociliary function in man. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 13-23.
139. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. The role of rhinoscintigraphy in the evaluation of nasal mucociliary clearance function in patients with sinusitis. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 1029-32.
140. Grossan M. The saccharin test of nasal mucociliary function. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1975; 54: 415-7.
141. Huzing EH, Groot J. Functional reconstructive nasal surgery. *Stuttgart-New York: Thieme, 2003: 7-108.*
142. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *ClinOtolaryngol* 1998; 23: 403-13.



143. Yergin BM, Saketkhoo K, Michaelson ED, Serafini SM, Kovitz K, Sackner MA. A roentgenographic method for measuring nasal mucous velocity. *J Appl Physiol* 1978; 44: 964-8.
144. Kao CH, Jiang RS, Wang SJ, Yeh SH. Influence of age, gender, and ethnicity on nasal mucociliary clearance function. *ClinNucl Med* 1994; 19: 813-6.
145. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 167-73.
146. Passali D, Bianchini Ciampoli M. Normal values of mucociliary transport time in young subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 9: 151-6.
147. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, Mac William L, Cole PJ: Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax*. 1986, 41:519-23
148. Wanner A. State of the art. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Resp Dis*. 1977;116:73-125.
149. Agius AM, Smallman LA, Pahor AL: Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998; 23:227-230.
150. Çermik TF, Yüksel M, Kaya M, Üstün F, Salan A. Scintigraphic assesment of nasal mucociliary clearance in patients with nasal septal deviation using Tc-99m MMA. *Turkish J.Nucl Med* 2001; 10: 195-200.
151. Knops JL, Mc Coffey TV, Kern EB. Physiology, Inflammatory diseases of the sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26:517-534.
152. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Stierna P. Gram negative sinusitis: A bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol*. 1997;11:15-25. Kayalı H. Özel histoloji. İkincibaskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp FakültesiYayınları 151-155;1989.
153. Bruce W. Jafek, Brennan T. Dodson. Nasal Obstruction. In: Bailey BJ. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 3th ed. Philadelphia. 2001:294-308.
154. A.Drake-Lee. The physiology of the nose and paranasal sinuses.In: G.K. Alan (ed). *Scott- Brown's Otolaryngology* (6th ed). Vol.1. Oxford. Butterworth-

- Hienemann, 1997, 1/6/1-1/6/21.
155. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 335-7.
  156. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol* 1984; 97: 319-23
  157. Ingels K, Van Hoorn V, Obrie E, Osmanagaoglu K. A modified technetium-99m isotope test to measure nasal mucociliary transport: comparison with the saccharine-dye test. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 340-3.
  158. Kaya S, Ercan MT, Laleli Y. Measurement of nasal mucociliary activity in man with 99mTc-labelled resin particles. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 239: 267-72.
  159. Cem S. Erkan V. İbrahim H. F Ârat S. Alicura Sema Hücümenoflu İstemihan Akan Sadık A. Ayhan G. The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:2065–2067
  160. Mahmut D. Erdogan G. Ciftci Z., Alp R. Damla O. N., Aklime Isik., and Oral Burak Demirel, M.D. Nasal mucociliary clearance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Am J Rhinol Allergy* 28, e178 –e180, 2014;
  161. Constantinidis J, Knöbber D, Steinhart H, Julia Kuhn, Iro H (2000) Fine-structural Investigations of the Effect of nCPAP-mask Application on the Nasal Mucosa, *Acta Oto-Laryngologica*, 120:3,432-437
  162. Luciana R. De Oliveira, Claudia S. Albertini Yagi, Adelaide C. Figueiredo, Paulo H.N. Saldiva, Geraldo Lorenzi-Filho, Short-term effects of CPAP on nasal mucociliary clearance and mucus transportability in healthy subjects. *Respiratory medicine* (2006) 100, 183–185
  163. Karja B, Nuutinen J, Karjalainen P: Radioisotopic method for measurement of nasal mucociliary activity. *Arch Otolaryngol*. 1982; 108:99-101.
  164. Cingi C, Altın F, Çaklı H, Entok E, Gürbüz K, Cingi E: Scintigraphic evaluation

- of nasal mucociliary activity in unilateral chronic otitis media. *The Journal of Laryngology Otolaryngology*. 2005;119:443-447.
165. Hilding A. Experimental surgery of the nose and sinuses. *Arch Otolaryngol* 1932, 116:9–18
  166. Jang YJ, Myong NH, Park KH, Koo TW, Kim HG. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 421-4.
  167. Ohashi Y, Nakai Y. Reduced ciliary action in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1983; 397:3 – 9.
  168. Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrossetti U, Essects of long- term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2004: 14:1431–1434
  169. Schrodter S, Biermann E, Halata Z, Histologic evaluation of nasal epithelium of the middle turbinate in untreated OSAS patients and during nCPAP therapy. *Rhinology* 2004: 42: 153–157
  170. Deitmer T, Erwig H. The influence of nasal obstruction on mucociliary transport. *Rhinology* 1986; 24: 159 –62.
  171. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol*, 1983; 96: 167 – 73.
  172. Mohammed D. AlAhmari, Raymond J. Sapford, Jadwiga A. Wedzicha and John R. Hurst Dose response of continuous positive airway pressure on nazal symptoms, obstruction and inflammation in vivo and in vitro. *Eur Respir J* 2012; 40: 1180-1190
  173. Passali FM, Bellussi L, Mazzone S, and Passali D. Predictive role of nasal functionality tests in the evaluation of patients before nocturnal polysomnographic recording. *Acta Otorhinolaryngol ital* 31:103–108, 2011.
  174. Deniz M, Gultekin E, Ciftci Z, Alp R, Ozdemir DN, Isik A. Nasal mucociliary clearance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Am J. Rhinol*

