

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OSAS'LI HASTALARDA KOGNİTİF DURUM, OTONOMİK
FONKSİYON, DEPRESYON VE METABOLİK
SENDROMUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bengü ERTAN

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OSAS'LI HASTALARDA KOGNİTİF DURUM, OTONOMİK
FONKSİYON, DEPRESYON VE METABOLİK
SENDROMUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bengü ERTAN

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Oğuz Osman ERDİNÇ

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Bengü ERTAN'a ait "OSAS'lı hastalarda kognitif durum, otonomik fonksiyon, depresyon ve metabolik sendromun araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 03.03.2014

Jüri Başkanı Prof.Dr.OĞuz Osman ERDİNÇ
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Belgin Demet ÖZBABALIK ADAPINAR
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye DoÇ.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŐAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım ve Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR'a, Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a ve Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e ve Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Hülya YILMAZ'a, tezimin ilerlemesinde yardımcı olan Hemşire Hatice Gül ÖNDİKMEN'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ertan, B. OSAS'lı Hastalarda Kognitif Durum, Otonomik Fonksiyon, Depresyon Ve Metabolik Sendromun Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen desatürasyonu ile karakterize bir sendromdur. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına, gündüz aşırı uykululuğa, kognitif fonksiyon bozukluğuna, depresyon yatkınlığına neden olmaktadır. Bu nedenle yaşam ve uyku kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada polisomnografi ile OSAS tanısı konulan hastalarda kognitif durum, otonomik fonksiyon bozukluğu, depresyon ve metabolik sendromun araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda sempatik deri yanıtı (SDY), istirahatte ve derin solunum sonrasındaki R-R interval (RRIV) değişkenliği, Hamilton Depresyon Ölçeği, MoCA testi, Epworth Uykululuk Skalası, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği kullanıldı. Hastaların metabolik sendrom (MS) tanısı için bel çevresi, arteriyel tansiyonu, açlık kan şekeri ve HDL değerleri ölçüldü. Çalışmada hasta grubu 25 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubu 30 bireyden oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,2 \pm 6,2$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,5 \pm 12,2$ 'dir. Hasta grubunda 9 (%36) hastada orta, 16 (%64) hastada ağır OSAS mevcuttur. Çalışmada SDY latans, RRIV ve derin solunum sonrasındaki RRIV değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı sonuç bulunmadı. Hasta bireylerin bel çevresi, vücut kitle indeksi, Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği ve Hamilton depresyon ölçeği değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Metabolik sendrom ve kognisyon değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: OSAS, otonomik fonksiyon, kognisyon, depresyon, MS

ABSTRACT

Ertan, B. Investigation of Cognitive Status, Autonomic Function, Metabolic Syndrome and Depression in Patients with OSAS. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Specialisation Thesis of Medicine, Eskişehir 2014. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by blood oxygen desaturation and recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep. Sympathetic activation, cognitive impairment, susceptibility to depression, daytime sleepiness are potentiated by increased sensitivity of both peripheral and central chemoreceptors by both hypoxemia and hypercarbia which is the reason of repetitive sleep apnea episodes. In this study we aimed to investigate cognitive status, autonomic dysfunction, depression and metabolic syndrome in patients with OSAS. The sympathetic skin response, RR interval variability at rest and after deep breathing, Hamilton Depression Scale, MoCA test, Epworth Sleepiness Scale and Pittsburgh Sleep Quality Scale were used. For patients diagnosed with metabolic syndrome, waist circumference, blood pressure, fasting blood glucose and HDL were measured. Our study was performed on 25 patients with diagnosis of OSAS and 30 normal individuals. The mean age of patients is 50.2 ± 6.2 and $43,5 \pm 12,2$ in the control group. 9 (%36) moderate OSAS, 16 (%64) severe OSAS patients were performed in this study. SSR latency, RRIV and deep breathing after RRIV values between patient and control groups were not significant. In patients, waist circumference, body mass index, Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Scale and Hamilton Depression Scale values were statistically higher than the control group. Metabolic syndrome and cognitive impairment were evaluated. There was no difference between the two groups.

Key Words: OSAS, autonomic function, cognition, depression, MS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	3
2. 1. 1.Tanımı	3
2. 1. 2. OSAS İçin Tanımlamalar	3
2. 1. 3. Tarihçe	4
2. 1. 4. Risk Faktörleri	4
2. 1. 5. Epidemiyoloji	7
2. 1. 6. Patogenez	7
2. 1. 7. Klinik Bulgular	7
2. 1. 8. Fizik Muayene Bulguları	10
2. 1. 9. Tanı	10
2. 1. 10. OSAS'da Tedavi	14
2. 1. 11. OSAS'ın Sonuçları	15
2. 2. Sempatik Deri Yanıtı	22
2. 2. 1.Tanım	22
2. 2. 2. Sempatik deri yanıtı kayıt yöntemi	23
2. 2. 3. Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları	24
2. 3. Kalp Hızı Değişkenliği	25
2. 4. Metabolik Sendrom	25
2. 4. 1. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Metabolik Sendrom Birlikteliği	26
2. 5. Obstrüktif Uyku Apnesinin Psikiyatrik Sonuçları	29

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3. 1. Gereç	35
3. 2. Yöntem	36
3. 2. 1. Sempatik Deri Yanıtı ve RRIV ölçümü	36
3. 2. 2. Epworth Uykululuk Ölçeği	37
3. 2. 3. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği	37
3. 2. 4. Hamilton Depresyon Ölçeği	40
3. 2. 5. MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	40
3. 3. İstatistiksel Analizler	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AF	Atrial fibrilasyon
AHI	Apne Hipopne indeksi
ASDA	American Sleep Disorders Association
ATP III	The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
AV	Atrioventriküler
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CPAP	Continuous positive airway pressure
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM IV-PC	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IVth edition- Primary Care Version
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EUS	Epworth uykululuk skalası
HAD	Hastane Anksiyete ve Depresyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICD-10	International Classification of Diseases, Tenth Revision
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders
IDF	International Diabetes Federation
İR	İnsülin Rezistansı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik obstüktif akciğer hastalığı
KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MS	Metabolik sendrom
NE	Norepinefrin

NF-kb	Nükleer factor kappa-light –chain-enhancer of activated B cells
Non-REM	Non-rapid eye movements
OSAS	Obstruktif Uyku Apne Sendromu
OSS	Otonom sinir sistemi
PAI	Plazminojen aktivator inhibitör
PAP	Pozitif havayolu basıncı
PHT	Pulmoner hipertansiyon
PSG	Polisomnografi
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid eye movements
RRIV	R-R interval değışkenliği
SaO2	Oksijen saturasyonu
SDY	Sempatik deri yanıtı
SVO	Serebrovasküler olay
ÜSY	Üst solunum yolu
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
5-HT	Serotonin

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Obstrüktif Apne	12
1.2. Santral Apne	13
1.3. Mikst Apne	13
1.4. OSAS Tedavi Algoritması	15

TABLOLAR

	Sayfa
1.1. Epworth uykululuk ölçeği	8
1.2. OSAS Semptomları	9
1.3. OSAS Sınıflaması	14
1.4. OSAS Sonuçları	21
1.5. IDF (International Diabetes Federation- 2005 MS tanı kriterleri	26
1.6. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği	37
1.7. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi	39
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında SDY Latans, RRIV Mean, Hiperventilasyon sonrası RRIV Mean Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	42
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Beden Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	43
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında MoCA Testi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	44
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Epworth Uykululuk Skalası, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Hamilton Depresyon Ölçeği Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	44
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Metabolik Sendrom Varlığının Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	45
4.6. Orta ve Ağır OSAS Gruplarında SDY Latans, RRIV Mean, Hiperventilasyon sonrası RRIV Mean Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	45
4.7. Orta ve Ağır OSAS Gruplarında Beden Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	46
4.8. Orta OSAS ve Ağır OSAS Gruplarının Epworth Uykululuk Skalası, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Testi Ortalama Değerleri Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	47

4.9. Orta OSAS ve Ağır OSAS Gruplarının Epworth

Uykululuk Skalası, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Testi Ortalama Değerleri Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir sendromdur (1). Pek çok semptomu non-spesifiktir ve başka nedenlere bağlı olabilir. Major semptomları, gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne ve yüksek sesli horlamadır (2). Young ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OSAS prevalansı erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 oranında saptanmıştır. Türkiye’de ise Köktürk ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OSAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak ön görülmüştür (1). Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için kullanılan altın standart tanı aracı polisomnografidir (PSG) (3). Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için ise değişik ölçekler geliştirilmiştir (4). Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir (5). Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları ile uyku kalitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır (6).

OSAS’nda altın stardart tedavi yöntemi de pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisidir (7).

OSAS’nun otonomik sistem üzerindeki etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olmaktadır (8).

Otonomik sistemdeki değişiklik, elektrofizyolojik veya biyokimyasal parametrelerle ölçülebilir sempatik ve parasempatik disfonksiyon olarak tanımlanmalıdır. Otonomik değişiklik pek çok elektrofizyolojik testle değerlendirilebilir; sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRIV) bunlardan ikisidir (9).

OSAS’ın nörokognitif ve duygu durum disfonksiyonları ile bağlantıları olduğu çalışmada belirtilmiştir. OSAS hastalarının bildirdiği başlıca yakınmalar mental duyarlılık azalması, iş performansı, araç sürüş güvenliği,

eğitim ve günlük ev işleri üzerinde önemli negatif sonuçlardır (10). Uykunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin kognitif ve afektif disfonksiyon patogenezinde belli bir derecede sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (11).

Metabolik sendrom (MS) eşitli komorbiditelerin bir araya gelmesi ile oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalık görünümündedir. Erişkin OSAS olgularının çoğunluğu MS bulgularından yakınmaktadır (12). OSAS'nın bazı bulguları, uyku apnesinin MS'un bir parçası veya manifestasyonu olduğunu göstermektedir (13).

Çalışmamızın amacı OSAS hastalarında elektrofizyolojik çalışmalarla, anketlerle, fiziksel ölçüm yapılarak ve kan değerlerinin ölçülmesi ile otonomik fonksiyon bozukluğunun, uyku bölünmelerinin ve oksijen desaturasyonunun depresyona, düşük uyku kalitesine, metabolik sendroma eğilimi ve kognisyonda azalmaya neden olup olmadığının ile araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanımı

OSAS, uyku sırasında oluşan solunum durma epizodları, uyku fragmentasyonu, oksijen desaturasyonu ve gündüz artmış uykululuk hali ile şekillenen klinik bir tablodur (14). Hastalık erişkin yaş grubunda ve erkeklerde daha sık olup, prevalansı %4-5 arasında değişmektedir (15).

2.1.2. OSAS İçin Tanımlamalar

Apne: 10 saniye veya daha uzun süre solunumun durması şeklinde tanımlanmaktadır. 3 tip apne vardır (16);

1. Obstrüktif apne: Solunum durmasının nedeni, üst solunum yollarındaki obstrüksiyondur. Solunum çabasının sürmesine rağmen, üst solunum yollarında hava akımı sağlanamamaktadır.
2. Santral apne: Merkezi sinir sisteminden solunum kaslarına giden sinyallerin azalması sonucu solunumun durmasıdır.
3. Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmemesidir.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq\%30$ azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda $\geq\%4$ 'lük düşme olmasıdır.

Arousal: Mikrouyanıklık da denilebilen, genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişikliklerle daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Apne Hipopne indeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama "Solunum Sıkıntısı indeksi" olarak da isimlendirilmektedir. Bu ölçeğin 5'ten büyük olması halinde uyku apne sendromundan bahsedilir (17).

2.1.3. Tarihçe

İlk klinik tanımı 1972'de Guilleminault tarafından yapılmış ve tanı kriterleri belirtilmiştir. Aslında tarihi insanlık kadar eskidir. Tarih kitapları M.Ö. 360 yılında, büyük İskender döneminde Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan şişman Dionysius'un OSAS'nun tüm belirtilerini taşıdığını, sık sık uyukladığını, horladığını hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığını yazar (18).

Bilimsel anlamda OSAS'nun tanımlanması ilk kez 1956 yılında Sidney Burwell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Burwell ve arkadaşları gündüz aşırı uyuklayan, şişman bir vakayı Pickwickian sendromu olarak tanımlamışlardır (19, 20). Pickwickian terimi ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yazılan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da kullanılmıştır (20). Gastaut ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda üst solunum yolu obstrüksiyonunun uyku apne sendromunun en sık nedeni olduğunu göstermişlerdir (21). Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılmıştır. Holland'ın tanımına göre; polisomnografi, gece boyunca uykuda bir çok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasını belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir (20). Lugaresi ve Kuhl 1970 yılında trakeostominin faringeal obstrüksiyonu by pass ederek obstrüktif uyku apnesi için önemli bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (20). Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında nazal CPAP kullanımına başlanması ise obstrüktif uyku apne tedavisini tümüyle değiştirmiştir (21).

2.1.4. Risk Faktörleri

Yaş: OSAS prevalansı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (5). Apne hipopne indeksi (AHI) seviyeleri ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı gösterilmiştir (22). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır (23). Ancak 65 yaşından sonra OSAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (24).

Cinsiyet: 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 1/7-1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysaki 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da yüksek prevalans saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (25). Young ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, uykuda solunum bozuklukları prevalansı AHI>5 olmak kaydıyla, kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır (26). OSAS ile ilgili risk faktörleri yaşla önemli ölçüde değişmektedir. Orta yaş popülasyonda, OSAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağıında ise önemsizdir (27).

OSAS'lu kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OSAS'na karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenapozal kadınlarda östrojen ve progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (28). Ancak OSAS'lı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (29).

Obezite: Obezitenin OSAS için majör risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur (30-32). Özellikle santral obezite ÜSY çevresinde yağ birikimi ile ÜSY açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS'na eğilimi arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kilo artışının, gündüz uykululuk hali ve horlama alışkanlığında yükselmeye neden olduğunu göstermiştir (33). OSAS'lu olguların % 75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelmeye sağlamaktadır (34). Tüm obezler uyku apneik değildir ve OSAS'luların 1/3 ü obez değildir (35).

Boyun Çevresi: OSAS'nda boyun çevresi önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi ÜSY'ndaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması ÜSY'nda adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OSAS'lu

olgularda OSAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (36). OSAS'lularda lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipoz dokunun hava yoluna basısı nedeniyle lateral daralma meydana gelmektedir. Aynı zamanda nedeni bilinmemekle beraber bu olgularda lateral farengeal duvarların kalınlığı da artmaktadır.

Etnik Köken, Irk: Bazı ırklarda (Güney Pasifik adalarında) kalıtsal bir obezite nedeniyle OSAS'nun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu insanlarda artmış OSAS prevelansının sık rastlanan brakisefaliye bağlı olabileceği sanılmaktadır (37). Kripke ve ark. San Diego'da 355 erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, etnik kökenin oksijen desatürasyonu için vücut kitle (VKI), cinsiyet ve yaştan bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir (38).

Singapur'da 2298 kişiyle yapılan çalışmada, en yüksek prevelans Hint kökenlilerde gözlenmiştir. Bunu Malay kökenliler ve Çinliler takip etmiştir. Cinsiyet, yaş, VKI, boyun çevresi ve hipertansiyon için düzeltmeler yaptıktan sonra etnik farklılığın etkisi anlamlı kalmıştır (39).

Genetik faktörler: Bazı ailelerde OSAS insidansının ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir (40). Ailesinde OSAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Ayrıca ÜSY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (örneğin Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil x, Prader Willi sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (27,41).

Alkol, ilaçlar ve sigara: Alkol ve sedatif – hipnotik ilaçlar ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini arttırarak OSAS için bir risk teşkil ederler ve /veya OSAS'nu ağırlaştırırlar. Bazı çalışmalarda da alkol alımıyla OSAS ilişkisi saptanamamıştır (42). Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber hava yolu inflamasyonunu arttırarak OSAS'na eğilimi arttırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde horlama prevelansı daha yüksek bulunmuştur (42).

2.1.5. Epidemiyoloji

OSAS, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (4). Ancak metodolojik farklılıklar nedeni ile sonuçlar değişebilmektedir. Seçilen çalışma gruplarındaki farklılıklar, tanımlamadaki farklılıklar, uyku ve solunum monitörizasyonu sırasında seçilen teknik yöntemlerdeki farklılıklar nedeni ile prevalans değerleri değişebilmekte ve bu durum semptomatik ve asemptomatik hastalığın gerçek prevalans değerlerinin bulunmasını zorlaştırmaktadır (43).

Ülkemizde Köktürk ve ark (3). tarafından yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OSAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu tespit edilmiştir.

2.1.6. Patogenez

OSAS patogenezi ile ilişkilendirilen etkenler lokal anatomik, nörolojik ve vasküler etkenler ile aynı zamanda ailevi yatkınlığı içerir. Faringeal hava yolunun kollapsı OSAS için temel etkindir. Uyku boyunca üst hava yolunun açıklığını sürdüren üst solunum yolu dilatör kaslarını da içeren şekilde kas tonusu azalır. Bunun sonucu üst solunum yolu boşluğunu daraltacak ve direncini arttıracak şekilde bu kaslar gevşer. Bozuk üst solunum yolu refleksi de rol oynuyor olabilir. Bazı olgularda artmış ailevi OSAS varlığı anormal kraniyofasiyal özellikler ile ilişkili olabilir. Çocuklarda üst solunum yolu daralmasına neden olan kraniyofasiyal disostozis ve adenotonsiler büyüme önemli etkenlerdir.

Nörolojik etkenler anormal solunum kontrolü sonucu azalmış medüller solunum nöronları çıktısını içerir. Diğer bir nörolojik etken ise hipertansiyon ve kardiyak aritmilerin oluşumuna katkıda bulunan uyku ile ilişkili solunum olayları sırasında otonomik aktivasyondur (4).

2.1.7. Klinik Bulgular

OSAS' ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

Horlama : OSAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir.

Tanıklı apne : OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir.

Gündüz aşırı uykululuk hali : Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OSAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uykululuk hali hafif-ağır dereceli OSAS'lı hastalarda olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir (3).

Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için değişik ölçekler geliştirilmiştir (4). Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir (5) (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Epworth uykululuk ölçeği

Otururken, okurken
Televizyon izlerken
Toplulukta hareketsiz otururken (toplantı, tiyatro, cami gibi)
1 saati aşmayan araba yolculuğunda yolcu olarak seyahat ederken
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken
Birisiyle oturup sohbet ederken

Tablo 1.1. Epworth uykululuk ölçeği (devamı)

Öğle yemeğinden sonra sakin otururken
Trafikteki kısa süreli durduğunuzda (kırmızı ışık) 'iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu?' sorularına hastaların;
0= asla yok 1= hafif derecede var 2= orta derecede var 3= ileri derecede var, seçeneklerinden biriyle yanıt vermesi istenir.

Epworth uykululuk ölçeğinde toplam 10 veya daha fazla puan, artmış gündüz uykululuk halini ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halinin varlığını düşündürmektedir (44).

Tablo 1.2. OSAS Semptomları

Majör Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama	Uykuda boğulma hissi
Tanımlı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uyku hali	Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Uyanınca baş ağrısı	Ağız kuruluğu
Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomni	Noktürnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enürezis
Hafıza zayıflaması, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Karakter ve kişilik değişiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastro-özofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	

2.1.8. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede OSAS'ın kesin tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'ın üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromüsküler pek çok hastalıkta görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun nöroloji hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekir (46).

Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kalın ve kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir (47).

Fizik incelemede üst hava yolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, küçük bir orofarengial orifis, retrognati gibi) araştırılmalıdır. (36, 38).

Eşlik eden hastalıkların (kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OSAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler (46). Ancak fizik muayene bulgularının hiç birisi hastalık tanısı için şart değildir (47).

Uyku sırasında yatak başı gözlemleri çok önemlidir. Özellikle sırt üstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler (46).

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 (%50-60 sensitivite ve %60-70 spesifite) . Bir çok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (46).

2.1.9. Tanı

Tanıda, hasta ve hasta yakınından ayrıntılı klinik öykü almak önemlidir. Hastanın gündüz uykululuğunu değerlendirmede, EUS önemli bir metoddur. Hem klinik öyküsü destekleyen hem de EUS'dan 10 ve üzeri puan almış hastaları OSAS olarak isimlendirebilmek için laboratuvar çalışmaları ile

desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar basit bir oksijen saturasyonu ölçümünden, solunum derinliği, hızı ve ritmi ve nazal hava akım ölçümüne kadar pek çok testi içerir. Eğer bu çalışmalarda anlamlı bulgular saptanırsa hastalara bir uyku merkezine gönderilerek polisomnografi (PSG) yapılması önerilir (49).

OSAS tanısında kullanılan "altın standart" test yöntemi PSG'dir. Çalışma, gece boyunca devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan multiple fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılır (50).

Temel protokol elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG)'dir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir.

Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır:

- EEG
- EOG
- EMG (EMG- submentalis)
- Oro-nasal hava akışı
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen saturasyonu
- Elektrokardiyografi (EKG)
- EMG (EMG- tibialis anterior)
- Vücut pozisyonu

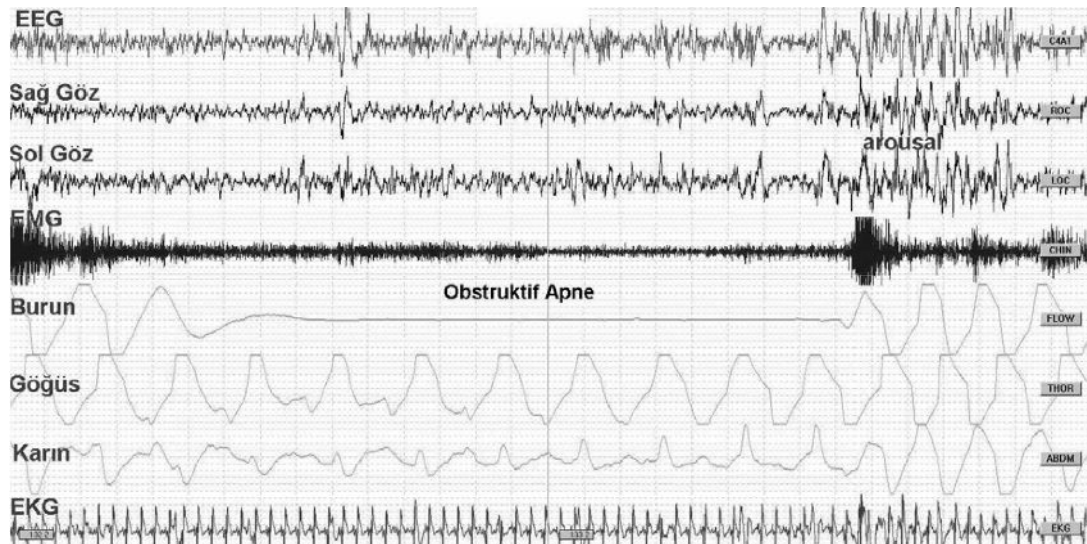
PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam olarak karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 metrekareden küçük olmamalıdır. Oda, olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir (51, 52).

Polisomnografi kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır.

Uyku evrelerinin dağılımını ve uyku etkinliğini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu “ilk gece etkisi”dir. Pek çok kişide uyku laboratuvarında geçirdiği ilk gecede ortamın yabancı olması, pek çok kablonun bağlanmış olması, izleniyor olmaktan rahatsızlık duyulması gibi sebeplerle uyku etkinliği düşük, uyku latansı uzamış bulunabilir. Daha doğru sonuçlar elde etmek için kişinin ortama ve bağlanan kablolarla alıştığı kabul edilen üçüncü gecede kayıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak PSG laboratuvarları yoğun çalışan, randevu listeleri kalabalık laboratuvarlar olduğundan genellikle tek gecede değerlendirmeleri yapılmaktadır (52).

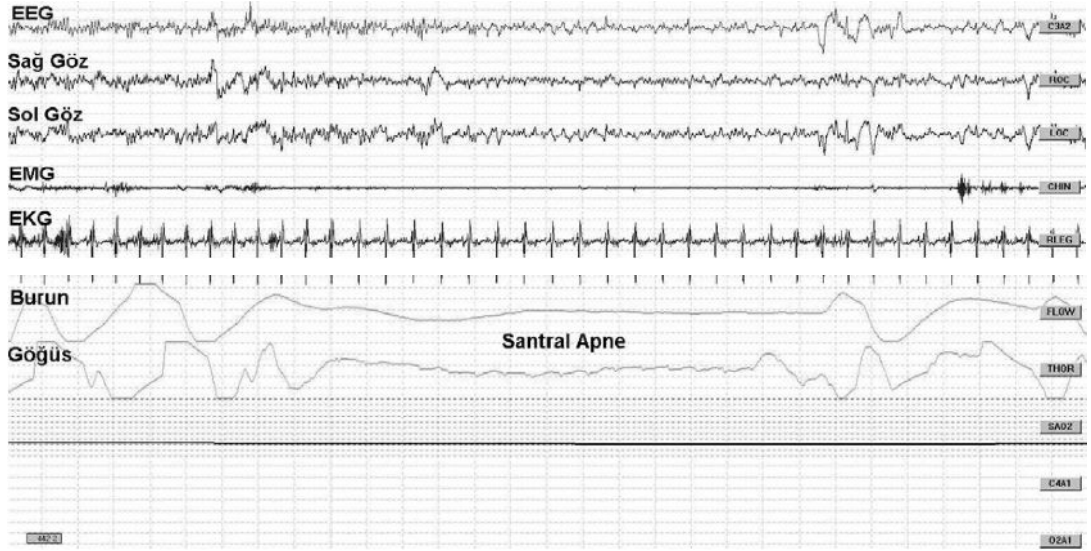
Uykuda saat başına düşen apne sayısı 5'in üstünde ve 7 saatlik uyku süresince apne periodlarının 30'un üzerinde olduğu durumlarda uyku apne sendromu olarak kabul edilmektedir. Bir saatlik uykuda ortaya çıkan apne ve hipopne sayısı 5-15 ise hafif, 15-30 ise orta, 30 ve üzerinde ise ileri derece uyku apne sendromu olarak değerlendirilir.

Obstrüktif apne, solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır (Şekil 1.1).



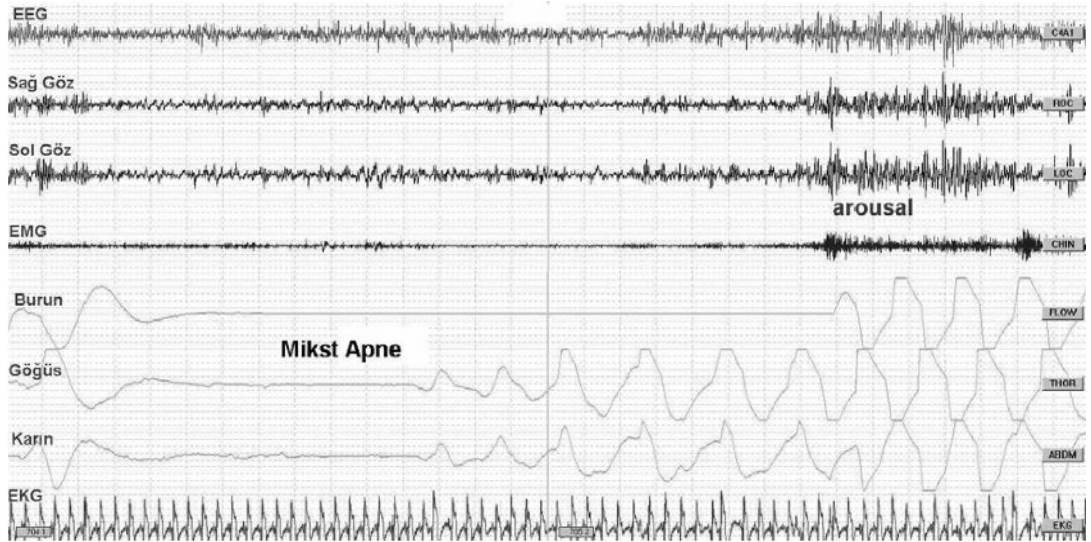
Şekil 1.1. Obstrüktif Apne.

Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Santral Apne

Mikst apne başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Mikst Apne.

Uyku apne sendromlu hastalarda PSG'de; yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1,2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır. Sık tekrarlayan apne (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopne,

arousallar ve oksijen desaturasyonu epizodları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler, paradoksal karın ve göğüs hareketleri dikkati çekmektedir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desaturasyon derecesi ve süresi artmaktadır. PSG ile belirlenen AHİ, hastalığın ağırlığının tek objektif göstergesidir (51, 53, 54, 55, 56, 57).

OSAS açısından klinik olarak önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla, AHİ dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 1.3'de görülmektedir (16, 54).

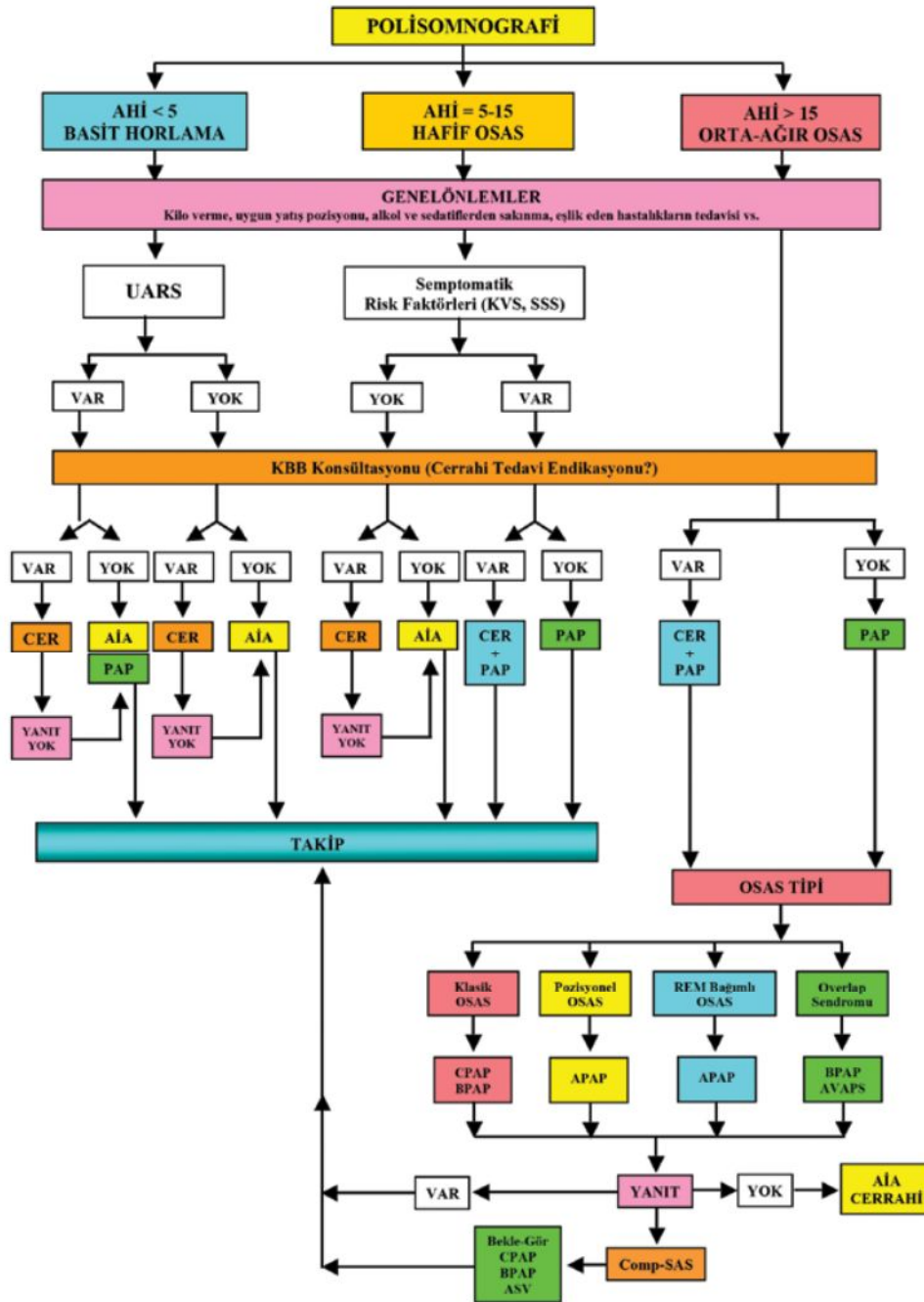
Tablo 1.3. OSAS Sınıflaması

AHİ	OSAS Derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

PSG çalışmasında apne saptanan hastaların çalışma protokollerine CPAP titrasyon çalışması da eklenir. Nasal CPAP uygulamasının, OSAS hastalarında üst solunum yollarında retropalatal ve retroglossal başta olmak üzere hava yollarını genişleterek, bozulmuş solunum olaylarını, bunlara bağlı arousal durumlarını ve oksijen saturasyonunu önemli ölçüde düzelttiği bilinmektedir (51, 55).

2.1.10. OSAS'da Tedavi

OSAS tedavi algoritması şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 1.4. OSAS tedavi algoritması.

2.1.11. OSAS'ın Sonuçları

OSAS'ın en büyük etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Apne uykuda görülen bir olay olmasına rağmen tekrarlayan hipoksik olaylar, sempatik aktivasyon, sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımının neden olduğu değişiklikler uyanık dönemlere de taşınmaktadır. Uyku apnesinin

otonomik sistem üzerinde olan etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olur. Sempatik vazokonstriksiyon da kan basıncında artışa neden olur. Yeni tanı almış normotansif OSAS hastalarında da uyanık oldukları dönemlerde sempatik aktivite artışı görülmektedir. OSAS hastalarında sıklıkla taşikardi, kan basıncında yükselme ve solunumla kalp hızı değişkenliğinde azalma görülür. Hipertansiyon (HT) gelişimine neden olan risk faktörlerinde artış olur. Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinin OSAS hastalarında yükselmiş olduğu bulunmuştur. OSAS hastalarında nitrik oksit üretiminde azalmaya bağlı olarak endotel disfonksiyonu gelişir. Apneye bağlı olarak gelişen tekrarlayan hipoksemi reperfüzyon hasarı serbest radikal düzeylerinde artışa neden olur. Üst hava yolu obstrüksiyonu sırasında kalp çok büyük bir mekanik yükü karşı karşıya kalır. Apne atakları sırasında intratorasik basınç 60-80 mmHg olarak ölçülmüştür (8). OSAS'de başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol ve sağ kalp yetmezliğidir (82).

OSAS'lı olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır ve ağırlığı OSAS'ın ağırlığı ile ilişkilidir (83). OSAS ve HT arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Wisconsin uyku çalışmasıdır. Bu çalışmada normotansif OSAS hastaları 4 yıl boyunca izlenmiş ve 4 yıl sonra da obezite ve diğer komorbitelerden bağımsız olarak yeni HT insidansı araştırılmıştır (8). Diğer hipertansif hastalardan farklı olarak, OSAS'lı olgularda gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir (84). OSAS'lı bir hasta hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca noktürnal hipertansiyona sahip olabilir veya hem gündüz, hem gece hipertansif olabilir. Bu da göstermektedir ki, OSAS'lı hastalarda uyku boyunca sık tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri gündüz hipertansiyonunun varlığına da neden olmaktadır (81). Ayrıca, OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerileme saptanmaktadır (85). Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20'sine kadar yükselebilir ve apnenin sona ermesi ile

birlikte en yüksek değerine ulaşır. Uyku sırasında kan basıncındaki bu siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Ancak en çok kabul gören mekanizmalar sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur.

Apne epizodları sırasında veya bitiminde hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstrüksiyon sonucu sistemik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner. Normal kişilerin aksine OSAS'lılarda gece boyunca kan basıncında düşme izlenmez. Sistemik kan basıncı sık tekrarlayan ve derin oksijen desatürasyonu ile karakterize apneik epizodlar sırasında, arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması aşamasında pik yaparak, bazen 200/110 mmHg'yı bile aşacak kadar yükselebilir. OSAS'lı hastalarda sempatik aktive artışı yalnız uykuda değil, uyanık oldukları dönemlerde de görölmektedir. Bu da uyku sırasında apne sonucu görülen değişikliklerin, uyanıklık sırasında da kemo ve baro reseptörlerin duyarlılığında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu nokta OSAS'lılarda uyanırken de görülen hipertansiyonun patogenezi anlamada önemlidir. Hipoksi majör bir faktör gibi görünmemektedir. Çünkü oksijen tedavisi ile bu hastaların kan basıncında değişiklik olmamıştır. Obstrüktif apne sırasında sempatik aktivite ve katekolamin üretimi artmıştır. CPAP tedavisi veya trakeostomi ile katekolamin salınımı azalmaktadır.

Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, başka bir deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle araştırmalar vasküler endotelden salınan vazoaktif maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi, vasküler endotelden prostanoidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresel proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, angiogeneze ve vasküler tonüs değişikliklerine neden olmaktadır (83).

Pek çok çalışmada OSAS ve atrial fibrilasyon (AF) birlikteliği gösterilmesine rağmen OSAS'ın AF'ye neden olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Mekanik açıdan transmural basınçtaki şiddetli değişikliklerden kaynaklanan atrium ve pulmoner venlerdeki ani gerilmeler atrial dilatasyona ve sonuç olarak da atrial fibrilasyona neden olabilir. AF'ye neden olabilecek diğer nedenler, artmış sempatik aktivite, kan basıncındaki ani yükselmeler, hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve sistemik inflamasyon olarak sayılabilir. OSAS 'da gece sempatik aktivite artışının olduğu, bu durumun kan basıncını ve sol ventrikül basıncını artırdığı ve buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca üst solunum yolundaki daralmaya bağlı inspirasyon eforunun artmasına bağlı olarak negatif intratorasik basıncın arttığı ve bunun da sol ventrikül transmural basıncını artırdığı ve afterloadı artırdığı gösterilmiştir. Zorlu inspirasyon fazında artmış venöz dönüşün sağ ventrikülü şişirdiği, interventriküler septumu sol ventriküle doğru ittiği ve bunun da sol ventriküler diyastolünü zayıflattığı bildirilmektedir. Obesite, HT, diabetes mellitus (DM) gibi komorbid faktörlerin de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (8).

Uyku apnesi uzamış hipoksi epizodları ile karakterizedir. Bu periyodlar sırasında dalma refleksine benzer fizyolojik bir refleks görülür. Bu refleks sayesinde periferik sempatik vazokonstriksiyon olmakta ve periferik kan akımı azaltılarak oksijen, beyin ve kalp gibi hayati organlara gönderilmektedir (8). OSAS hastalarında noktürnal aritmiler oldukça sık (%50) görülmele beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi arteriyel oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkilidir, atropin ve oksijen verilmesi ile önlenir. OSAS'lılarda apne epizodları sırasında saptanan diğer bradiaritmiler 1-3.° atrioventriküler (AV) blok ve sinoatrial nodal bloktur. OSAS'lılarda kapalı havayoluna karşı yapılan inspirasyonun neden olduğu intratorasik negatif basınç artışı ile N. Vagus'un ve hipoksemi ile karotis cisimciğinin stimülasyonu bradikardi, AV blok ve asistoliden sorumlu mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

AHI > 50 olması, morbid obezite, REM uykusu ve ağır dereceli hipoksemi (%20'den fazla desatürasyonla birlikte) OSAS'lılarda noktürnal bradikardi veya bloklara zemin hazırlayan faktörler olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı gibi eşlik eden yapısal vasküler değişiklikler de bu tabloya katkıda bulunmaktadır. OSAS'lılarda en sık saptanan taşiaritmi ise prematüre ventriküler vurulardır. Bu tabloya neden olan en belirgin faktör ise ağır dereceli hipoksemidir. Arousal oluştuğunda ve vagal stimülasyon azaldığında, hipoksemi ve asidoz nedeniyle sempatik aktivite artışı ventriküler prematüre vurular, sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere neden olabilir. Ortalama noktürnal SaO₂ < 90 olan OSAS'lı grubun %82'sinde prematüre ventriküler vurular saptanırken, SaO₂ > 90 olan grubun %40'ında saptanmıştır. Bir başka çalışmada da, prematüre ventriküler vuruların ve diğer ventriküler aritmilerin direkt olarak oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkili olduğu ve desatürasyonun %90'dan, %60'a indiğinde aritmilerin 3 kat arttığı gösterilmiştir. OSAS'lı hastalarda kalp hızında görülen sıklık değişiklikler, kardiak pacing ile uygun olmayan tedavi sonucu gelişen hasta sinus sendromu ile karıştırılabilir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritm bozuklukları veya ani ölümler görülebilir (76). Marfan sendromlularında da OSAS prevalansı artmıştır. Bu durumun kranial anomalilere ve üst hava yolundaki konnektif dokudaki gevşekliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. OSAS hastalarında intratorasik basınç değişikliğine bağlı olarak aortik transmural basınçtaki ani değişikliğin Marfan sendromunda sık görülen aort diseksiyonuna neden olduğu yönünde görüşler vardır (74). OSAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar varsa da OSAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OSAS'ın KAH üzerine etkisini ayırmak bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş, cins, obezite, hipertansiyon vs.) nedeniyle zordur. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Polisomnografik inceleme sırasında, daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda bile EKG'de iskemik değişiklikler veya angina tipi

semptomlar saptanabilir. OSAS'lılarda ST depresyonu rölâtif olarak sıktır ve CPAP tedavisi ile azalır. Bu depresyon OSAS'lılardaki miyokardiyal iskemi veya nonspesifik değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Önceden koroner arter hastalığı olanlarda ise apneik epizodlar sırasında bu tablo daha da belirginleşir.

OSAS pulmoner hipertansiyon (PHT) ilişkisi ilk kez 1956 yılında, morbid obezite, hipoksi, hiperkapni, pulmoner hemodinami ve sağ kalp fonksiyonlarında belirgin bozulması olan bir olguda tanımlanmış ve bugün uykuda solunum bozukluklarının en son tablosu kabul ettiğimiz "*Pickwickian* sendromu" olarak isimlendirilmiştir. Bu konudaki ilk yayınlarda her ne kadar ağır dereceli OSAS'lılarda PHT prevalansının yüksek olduğu bildirilmişse de, yeni yayınlarda PHT'nun az sıklıkla geliştiği, bunun OSAS'a değil, eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber mevcut veriler hala tartışma konusudur (83). Leptin yağ hücreleri tarafından üretilen ve metabolizma regülasyonunda ve solunumda önemli bir rol oynayan bir hormondur. Leptin seviyesi obez insanlarda ve obez olmayan OSAS hastalarında yüksektir. Hem obezlerde hem de OSAS hastalarında azalmış leptin aktivitesi leptin rezistansında artmaya neden olur. Yükselmiş leptin seviyeleri noktürnal hipoksemi ve karbondioksit retansiyonu ile ilişkili olabilir. Artmış leptin rezistansı solunum regülasyonunda bozulma, kardiyovasküler olaylar ve trombosit agregasyonu gibi olaylara neden olur. Nöropeptid Y vücut ağırlığı, enerji dengesi ve sempatik tonus üzerinde regülatuar rol oynayan hipotalamik bir peptiddir. Nöropeptid Y seviyeleri OSAS hastalarında artar ve CPAP tedavisi sonrasında ise düşüş gözlenir (74).

Normal kişilerde serebral kan akımı ve intrakranial basınç NREM uykusu sırasında azalır ve REM uykusunda artar (83). OSAS hastalarında ise uyku esnasında eş zamanlı yapılan intrakranial basınç, intraarteriyel basınç ve santral venöz basınç ölçümleri göstermiştir ki apne sırasında intrakranial basınç artar ve bunun sonucu olarak da serebral kan akımı azalır. Artmış intrakranial basıncın büyüklüğü apne süresi ile koreledir. Hiperkapni serebral otheregölasyonun bozulmasına neden olmaktadır (8). OSAS'lı

hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski de artmıştır. Ancak hastaların çoğunda obezite ve hipertansiyonun da olması nedeniyle etyolojik bağlantıyı kurmak oldukça zordur (8). Aynı şekilde SVO öyküsü olanlarda da OSAS prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (83). OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısına neden olabilir. Ancak hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu gelişen intrakranial basınç artışının sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedeni olduğu sanılmaktadır. OSAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apne ve arousallar sonucu otonom sinir sistemi aktivasyonunun motor aktivite artışına ve sonuçta noktürnal epilepsiye neden olabileceği ileri sürülmektedir (83).

OSAS aşırı uykululuğun sık bir nedeni olmasından dolayı otomobil kazası riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda OSAS'lu hastalarda kaza yapma riskinin sağlıklı erişkinlere göre 7 kat fazla olduğunu vurgulanmıştır (86).

OSAS sonuçları tablo 1.4'de verilmiştir.

Tablo 1.4. OSAS Sonuçları

1- Kardiyovasküler Sonuçları	5-Endokrin Sonuçları
Sistemik hipertansiyon	Libido azalması, empotans
İskemik kalp hastalığı	6-Nefrolojik Sonuçları
Sol kalp yetmezliği	Noktüri
Pulmoner hipertansiyon	Proteinüri
Sağ kalp yetmezliği	Noktürnal enürezis
Kardiyak aritmiler	7-Gastrointestinal Sonuçları
Ani ölüm	Gastro-özofageal reflü
2- Pulmoner Sonuçları	8-Hematolojik Sonuçları
Overlap sendromu	Sekonder polisitemi
Bronşial hiperreaktivite	9-Sosyoekonomik Sonuçları

Tablo 1.4.OSAS Sonuçları (devamı)

3- Nörolojik Sonuçları	Trafik ve iş kazaları
Serebrovasküler hastalık	Ekonomik kayıplar
Gündüz aşırı uyku hali	İş kaybı
Sabah baş ağrısı	Evlilik sorunları
Noktürnal epilepsi	Yaşam kalitesinin azalması
Huzursuz ve yetersiz uyku	10- Mortalite
4- Psikiyatrik Sonuçları	11- Diğer
Bilişsel bozukluk	İşitme kaybı
Anksiyete, depresyon	Glokom

2.2. Sempatik Deri Yanıtı

2.2.1.Tanım

Otonom sinir sistemi (OSS) her organ ve sistem için spesifik etkileri olan kompleks bir yapıdır. Bu nedenle OSS bozukluğunun tanısını koymak zordur. Tanıda kullanılan methodlardan biri de sempatik deri yanıtıdır (SDY) (87). SDY deri yüzeyinden kaydedilen potansiyel değişimin adıdır ve sudomotor aktiviteyi temsil eder. Polisinaptik refleks arkı aktivasyonunun bir sonucudur. Refleks arkı ile kolinerjik ekrin ter bezlerini aktive eder. SDY refleks arkının efferent kısmı spinal kordun T1-L2 kısmından kaynaklanıp paravertebral sempatik gangliyonda sonlanan nöronların miyelinli sempatik liflerinden oluşmaktadır. Postgangliyonik lifler miyelinsizdir ve ekrin ter bezlerini innerve ederler. Refleks arkının merkezi kısmı henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hipotalamus, beyin sapının ventrolateral kısmı, frontal lobun medial ve bazal kısımları ve temporal lobun medial kısmı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87).

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu 100 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. Her ne kadar Vigouroux (1879), Fere (1889) bu konudaki ilk gözlemleri bildirmişler ise de ilk defa Tarchanoff (1890), SDY'nin derideki ter bezleri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. 1904'te Veraguth, 'Das psychogalvanische reflex phenomen' adlı bir monograf yazmıştır. Bu

monograf birçok fizyolog ve psikoloğun ilgisini çekmiştir. Tanımlanan yöntemin, emosyonların ölçülmesinde kullanılabileceği yargısı, '*Psikogalvanik Refleks*' adı ile çok uzun süre psikiyatri, psikoloji ve hatta kriminoloji alanında kullanılmasına yol açmıştır. Daha sonraları buna galvanik deri refleksi adı verilmiştir. Bunun en önemli otonomik reflekslerden biri olduğu ve sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı kesinlik kazanmıştır. SDY'lerin klinik nöroloji alanına girmesi oldukça yenidir. Buna ait çalışmalar 1920'li yıllarda başlamakla beraber, 1960'lı yıllarda Sourek, insanda SDY'lerin klinik uygulamasını, klinik/anatomik korelasyonları en sistematik şekilde çalışan araştırmacıdır. Çok daha yenilerde elektrofizyolojik gelişmelerden yararlanmak üzere, Goadby ve Dowman(1973), Fagius ve Wallin (1980), Shahani(1984), disotonomik belirtilerle giden hastalarda SDY'leri ayrıntılı olarak incelemişlerdir (88).

2.2.2.Sempatik Deri Yanıtı Kayıt Yöntemi

SDY ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğuna göre, inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ısısı,el,ayak derisi üzerinde yaklaşık 32°C civarında tutulmalıdır. Kayıtlama deride, kılsız bölgeden yapılmalı ve referans elektrod ise deride kıllar olabilen bir bölüme konmalıdır. Rutinde en sık el ve ayaklar kullanıldığı için, buna göre tanımlama yapılabilir. Gümüş klorür disk elektrodlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına, ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır. Analiz zamanı 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmalıdır. Amplifikasyon durumuna göre değiştirilir. SDY'leri uyarmak için çok değişik uyarımlar kullanılabilir. Ancak bunlar içinde en pratiği, kol ve bacağın büyük mikst sinirlerinden birini uyarmaktır. Rektangüler tek elektrik şoklar ile sabit akım uyarımı verilir. 0,2-0,5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde şoklar kullanılır. Median, peroneal, sural ve supraorbital sinirler bipolar yüzeyel elektrik şoklarla uyarılır. Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. Stimülasyon düzenli, monoton

ve ardışık şekilde verilmemelidir. Bu durum SDY'lerde habitüasyona (alışmaya) yol açar. Düzensiz aralıklarla ve beklenmedik şekilde verilirse habitüasyona engel olunur (88).

2.2.3.Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları

SDY klinik nörolojide özellikle periferik nöropatili hastaların otonomik bozukluklarının tanımlanmasında kullanılır. SDY en çok diabetik ve üremik nöropatili hastalarda ince miyelinsiz liflerin lezyonlarının tanımlanmasında kullanılır.

Anormal SDY ayrıca familial amiloid nöropati, alkolik nöropati ve lepramatöz nöropatide görülür.

Tip 1 herediter motor ve sensoral nöropatili hastalarla yapılan bir çalışmada 15 hastanın 5'inde SDY yokluğu gözlenmiştir. SDY yokluğu ayrıca otonomik bozuklukları olan akut ve kronik inflamatuvar nöropatili hastalarda görülür.

Anormal SDY HIV(+) hastalarda, hastalığın asemptomatik erken dönemlerinde de görülür.

Karpal tünel sendromlu hastalarda da düşük amplitüdü SDY görülür.

Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki MS hastalarının %50'sinden fazlasında SDY anormallikleri bulunur.

Parkinson hastalığında SDY latansında uzama ve amplitüdde azalma gözlenmiştir.

ALS hastalarının %40'ında SDY yokluğu ve ayrıca latansda uzama ve amplitüdde düşme görülür.

Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Duchenne müsküler distrofi ve diğer distrofilerde de SDY anormallikleri gözlenmiştir.

Shwalen ve arkadaşlarının iskemik inme geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarda SDY latanslarında uzama ve amplitüdderde düşme görülmüştür.

Epileptik hastalarda da SDY değişiklikleri olduğuna dair raporlar bulunmaktadır (87).

2.3. Kalp Hızı Değişkenliği

Bir EMG laboratuvarında EMG aygıtını kullanarak, belki de yapılabilecek tek kardiyovasküler test, kalp atışı değişkenliğinin ölçülmesidir. Daha özel terim ile buna R-R interval değişkenliği (RRIV) adını veriyoruz. RRIV kalbin otonom başlıca parasempatik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvaziv testlerden biridir (89). Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing ve ark. tarafından kullanılmaya başlanmıştır (88, 89). Kalp hızını, sempatik ve parasempatik denge, hümoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokunun intrinsek ritmi sağlar.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken KHD'de düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. KHD'de azalmanın ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (90).

Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir. İnspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır (88). RRIV'yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Biz çalışmamızda Stalberg tarafından tanımlanan yöntemi kullandık. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen "atım= event pulse" bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulsar arasındaki zaman farkı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır:

$$\frac{RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}}{\text{Ortalama RR}} \times 100$$
 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) (91).

2.4. Metabolik Sendrom (MS)

The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IDF (International Diabetes Federation)- 2005 ayrı ayrı MS tanı kriterleri oluşturmuşlardır (Tablo 1.5) (92).

Tablo 1.5. IDF (International Diabetes Federation)- 2005 MS tanı kriterleri (92).

Bel çevresinin erkekte 94 cm, kadında 80 cm 'ye eşit veya üzerinde olmasıyla birlikte, hastada aşağıdaki 4 kriterden 2 tanesinin bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı koyulur:
a) Kan trigliserid ≥ 150 mg/dl olması veya artmış olan trigliserid için ilaç tedavisi alıyor olmak,
b) Kan HDL kolesterol erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl 'nin altında olması veya düşük olan HDL için ilaç tedavisi alıyor olmak,
c) Sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg 'ya eşit veya üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak.
d) Açlık kan şekerinin 100 mg/dl' ye eşit veya üzerinde olması ya da Tip 2 Diyabet tanısı bulunması

MS patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, metabolik kökenli, birbiri içine geçmiş faktörlerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkmaktadır. Abdominal obezite ve İnsülin rezistansı (İR) varlığı bu sendromun esas belirleyicileri olmuştur (93). Genetik yatkınlık, fiziksel inaktivite, yaşlılık, inflamatuvar ve hormonal disregülasyon gibi faktörlerde MS gelişimine katkıda bulunur (94). MS prevalansı ülkeler ve coğrafyalar arasında da farklılıklar göstermektedir. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezitenin epidemik hale gelmesi nedeniyle prevalans giderek artma eğilimindedir (95). Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar için çok sayıda riskin bir arada olduğu klinik bir durumdur. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda MS'un DM, kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (96).

2.4.1. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Metabolik Sendrom Birlikteliği

MS çeşitli komorbiditelerin bir araya gelmesi ile oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalık görünümündedir. Erişkin OUA olgularının çoğunluğu MS bulgularından yakınmaktadır (12). OSAS'nın bazı bulguları,

uyku apnesinin MS'un bir parçası veya manifestasyonu olduğunu düşündürmektedir. Son 20 yıl içinde OSAS'lı hastalarda metabolik disfonksiyonun çeşitli tiplerinin varlığı saptanmış ve 1990'lı yılların sonunda OSAS ile MS arasındaki ilişki nedeniyle "sendrom Z" olarak isimlendirilmiştir (13).

MS, OSAS hastalarında sıklıkla bulunur. Son yıllarda obezite prevalansında artışa paralel olarak MS prevalansında da artış olmuştur (97). Obezite MS'un ana belirleyici bulgularındandır ve aynı zamanda OSAS gelişiminde de bilinen risk faktörüdür (77). OSAS ile özellikle android tip santral obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransının varlığı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. MS'lu hastalarda abdominal ve boyun bölgesinin yağlanması OSAS ve restriktif akciğer hastalıklarına predispozisyon yaratır (98). OSAS'daki uyku bölünmeleri ve intermittan hipoksi ile tekrarlayan obstrüktif olaylar, MS'da görülen çeşitli kardiyometabolik bulguların gelişimini tetikleyen patogenetik mekanizmaları aktifleştirir (97).

OSAS'daki intermittan hipoksinin tekrarlayan epizotlarını takiben reoksijenasyon gerçekleşir ve iskemi-reperfüzyon etkisine yol açar. Bunun sonucunda da reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. ROS inflamatuvar yolu kontrol eden NF-kb (nükleer factor kappa-light -chain-enhancer of activated B cells) gibi transkripsiyon faktörleri upregüle eder. OSAS'da görülen uyku bölünmeleri ve baskılanması, nörohumoral yolu etkiler, sistemik inflamasyonu aktive eder ve oksidatif stres duyarlılığını artırır (100). NF-kb inflamatuvar yoldaki bazı genlerin transkripsiyonunda anahtar rol oynar ve MS ile atheroskleroz patogenezinde rol oynar (101). NF-kb aktivasyonunun OSAS ve kardiyometabolik riskler arasında anahtar rolü vardır. Artmış oksidatif stres NF-kb 'yi stümüle eder ve inflamasyonu ortaya çıkarır. Kontrol gruplarına göre OSAS'lı hastaların dolaşımdaki nötrofil ve monositlerde artmış NF-kb bağlanma aktivasyonuna sahip olduğu ve CPAP tedavisi ile şiddetli OSAS'larda bunun düzeltilebildiği saptanmıştır (102). OSAS'da en çok çalışılan sitokinler TNF-alfa ve IL-6 dır. Obez kişilerde beyaz yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu TNF-alfa ve IL-6 nın kaynağıdır. MS'da dolaşımdaki hücrel adezyon molekülleri artmaktadır (103). OSAS'lı

hastalarda da dolaşımdaki soluble hücresel adezyon moleküllerinin artmış olduğu veya dolaşımdaki monosit ekspresyonunun arttığı ve bunun herikisinin de CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır (104). Protrombik faktörlerden fibrinojen ve PA-1, MS'un en önemli bileşenlerindedir. Fibrinojen inflamatuvar uyarıya cevap olarak karaciğerden sentezlenir. OSAS'lı hastalarda fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. PAI-1 yağ kökenli bir protrombotik faktördür ve OSAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak artmış olduğu gösterilmiştir (105). Batın bilgisayarlı tomografi çekimlerinde visseral yağ birikimi >100 cm² ise MS için tanısal bir bulgudur (106). Total vücut ağırlığı, VKI ve vücut yağ dağılımı OSAS ile koreledir. Vücut ağırlığının her 10 kg artışı OSAS riskini 2 kat arttırmaktadır. VKI'inde her 6 kg/m² artış obstrüktik uyku apne riskini 4 kat arttırmaktadır. Obezite ve OSAS arasında resiprokal bir ilişki vardır. Obezite sadece OSAS riskini artırmamakta, aynı zamanda uyku apnesi de kilo alımı ve obeziteyi arttırmaktadır. OSAS'nın visseral yağ dağılımı üzerine bağımsız etkisi vardır. OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin visseral yağ birikimini azalttığı gösterilmiştir (107). MS'un en önemli 2 parametresi İR ve abdominal obezitedir (106). İR DM'un belirleyicisidir. Eğer OSAS, İR şiddetini artırır bu dolaylı olarak diğer metabolik durumları (hipertansiyon, hipertrgliseridemi ve viseral obezite gibi) etkiler. OSAS, İR ve MS'un hepsi santral obezite ile ilişkilidir (108). Obezitenin anatomik/meکانik yük ve solunum kontrolü üzerine olan negatif etkisi nedeniyle üst havayolu kollapsı gelişiminde önemli etyolojik faktör olduğuna inanılmaktadır. Visseral yağ metabolik olarak aktif bir dokudur ve fazla miktarda proinflamatuvar veya vazoaktif maddeler üretir. Bunlar da metabolik ve vasküler fonksiyonların regülasyonunda önemli roller oynar (103). Sleep Heart Health çalışmasında 6440 erkek ve kadında yapılan çalışmada OSAS subgrupları arasında total kolesterol açısından farklılık olmadığı saptanmış. Ancak AHI ile HDL arasında ters bir orantı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle gençlerde AHI ile trigliserid düzeyleri arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır (109).

2.5. Obstüriktif Uyku Apnesinin Nöropsikiyatrik Sonuçları

OSAS'ın nörokognitif ve duygu durum disfonksiyonları ile bağlantılı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Azalmış mental duyarlılık iş performansı, araç sürüş güvenliği, eğitim ve günlük ev işleri üzerinde önemli negatif sonuçlar oluşturabilir. OSAS'da kognisyon üzerine yapılmış çalışmaların büyük kısmı dikkat ve uyanıklık üzerine yoğunlaşmıştır, çünkü bunlar OSAS hastalarının bildirdiği başlıca yakınmalardır (10).

OSAS'ın, özellikle de yaşlı popülasyonda varlığı, OSAS'a bağlı kognitif bozukluk ile daha sık rastlanan nörokognitif bozukluklar arasındaki ortak noktaları teşhiste problem yaratabilir. Bu nedenle nöropsikologlar ve diğer sağlık çalışanlarının, teşhislerinin özgünlük ve duyarlılığını artırabilmeleri ve doğru tedavi önerilerinde bulunabilmeleri için OSAS'ın kognitif fonksiyonlar üzerindeki olası etkilerinden haberdar olmaları önemlidir (10).

Anksiyete, bir yaşamsal duygudan, obsesif kompulsif bozukluğa, panik atak, yaygın anksiyete vb. gibi pek çok tanı grubuna veya ilaç ya da hastalıkla ilişkili belirtilere kadar pek çok durumla ilişkilendirilmektedir. Depresyon için de benzer durum söz konusudur. Depresyon, bir belirtiyi, bir dizi depresif bozukluğu, depresif moodla birlikte uyum bozukluğunu, fiziksel hastalık veya kullanılan ilaçlarla ilişkili sendromları akla getirir (110).

Bedensel hastalığı olanlarda depresyon, morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir klinik sendromdur. Bedensel hastalığı olan bireylerde depresyon çok sık gözlenmesine rağmen, tanı ve tedavisi çoğu kez gözden kaçmaktadır. Bunun en sık nedeni bedensel hastalığa bağlı ortaya çıkan semptomlar ile depresif semptomların birbiri üzerine örtüşmesidir. Özellikle somatik semptomların, yakınmaların büyük bir kısmını oluşturması alttaki depresyonun atlanmasını kolaylaştırmaktadır (111).

Psikiyatrik değerlendirilmesi için başvuru alan hekimin "olumsuz tanı" yerine ICD-10 (International Classification of Diseases, Tenth Revision) ya da DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterleri çerçevesi içinde bir tanı koyması pratikte o kadar kolay olmamaktadır. Bu durumu göz önünde bulunduran American Psychological Association, 1995 Ekiminde, ilk başvuru alan klinisyenlerin daha kolay tanı koyabilmesini

sağlamak amacıyla DSM IV-PC (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IVth edition- Primary Care Version) yayınlamış ve psikişik bozukluklar 9 kategoride toplanmıştır. Depresif duygulanım, anksiyete ve kognitif bozukluk bu kategoriler içerisinde yer almaktadır (112).

Depresyon varlığını değerlendirmek amacıyla Genel Sağlık Anketi-28, Hamilton Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, Zung Depresyon Ölçeği, Geriyatrik Depresyon Ölçeği, Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği ve DSM tanı sistemlerinden yararlanılmaktadır (111).

Anksiyete ve depresyon ayrı birer hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi birlikte de görülebilir. Depresyonu olan hastaların yaklaşık %85'inde anksiyete belirtileri vardır. Benzer şekilde anksiyete bozukluklarında %90 oranında depresif belirtiler görülür. Birçok postmortem ve nörolojik görüntüleme çalışmaları anksiyetesini ve depresyonu olan hastalarda prefrontal kortekste ve hipokampusta atrofi ve nöron kaybına işaret etmektedir (113).

Beyindeki subkortikal yapılar içinde talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi önemli nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem bellek ve duygudurum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir. Limbik yapılar içinde amigdala korku duygusu ve anksiyete oluşumunda en önemli role sahip olan nöroanatomik oluşumdur. Amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla iletişim kuran lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial nükleusu, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus, ventral tegmental alan lokus seruleus , pedinkülopontin nükleus , nükleus retikularis ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu normal ve patolojik anksiyete belirtilerinin oluşumunda rolü olan belli bağılı nöroanatomik yapılardır (114).

OSAS'da özel olarak etkilenen kognitif bölgeler, tedavi sonrası sağlanan gelişmeler ve kognitif bozukluğun etyolojisi konularında halen aydınlatılmamış önemli sorular bulunmaktadır. OSAS hastalarındaki psikomotor disfonksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, aşırı uyku halinin motor performansta yavaşlamaya neden olması, bunun da psikomotor işlevlerde bozukluk ile sonuçlanması olasıdır (10).

Uykunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin kognitif ve afektif disfonksiyon patogenezinin olan katkısı tam olarak anlaşılammıştır, ancak her ikisinin de belli bir derecede sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (11).

Uyku apnesindeki yaygın nöropsikolojik disfonksiyon kavramını mevcut verilerin desteklemediği, bazı kognitif alanlar etkilenirken diğerlerinin etkilenmediği vurgulanmalıdır. Uygulama fonksiyonlarının özellikle bozulması prefrontal korteksin etkilenme ihtimaline işaret etmektedir. Uykunun kesilmesi, aralıklı hipoksemi ve prefrontal korteks disfonksiyonu bağlantısını kuran inandırıcı bir model geliştirilmiştir. Esas olarak model uykunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin uyku ile bağlantılı onarım süreçlerinin etkinliğini azalttığını öne sürmektedir; bu da merkezi sinir sistemindeki fonksiyonel hemostazın bozulması ve beyinin belli bölgelerindeki nöron ve glia hücrelerinin yaşam sürelerinin değişmesi ile sonuçlanır. Bu model aynı zamanda prefrontal bölgenin uyku sırasındaki fonksiyonunu da ayrıntılandırmaktadır ve uykunun bölünmesine özellikle hassas olduğunu ve hipokseminin onarım işlemlerinin oluşabilmesi için uygun olmayan bir hücrenel ortam yarattığını öne sürmektedir (115).

Uykunun bölünmesi ve hipokseminin duygu durum üzerindeki spesifik etkisini araştıran yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır; depresyon ve anksiyetenin şiddetini gece oluşan hipoksemiden çok gün içi uyuklama halinin derecesi yansıtır (10).

Temel olarak NREM uykusunun biyolojik, REM uykunun ise psikolojik düzenlemelere hizmet ettiği düşünölmektedir. Özellikle ayrı ayrı gecelerde delta uykusu ve REM'in seçici olarak ortadan kaldırılmasıyla (deprivasyon) sonraki gün hissedilen yorgunluk, yoğunlaşma güçlüğü, algı ve bellekte giderek belirginleşen değişmeler, gerginlik, irritabilite gibi belirtiler uykunun işlevi konusunda bilgi vermektedir. Deprivasyon çalışmaları, bir başka noktayı da göstermiştir:

Delta ya da REM deprivasyonundan sonraki gecede, neredeyse önceki gecenin eksiğini gidermeye çalışırcasına bu uyku dönemlerinin miktarı artmaktadır (rebound fenomeni) (116).

Uyanıklık boyunca rafe çekirdeklerinden başlayan serotonerjik aktivite giderek artmakta, talamus, hipotalamus ve frontobazal bölgeye yayılmaktadır. Özellikle posterior hipotalamusun ventrolateraline ulaşan bu aktivite, bir dizi peptid yapıda hipnojen nitelikli maddenin sentezine ve birikmesine yol açmaktadır. Uzun süre uyanık bırakılan hayvanların kanında ve beyin omurilik sıvısı (BOS) 'nda enkefalin, beta-endorfin, alfa-melanosit, delta oluşturan peptid, uykuyu kolaylaştıran madde gibi maddeler izole edilmiştir. Bu maddelerin başka hayvanda kana ya da BOS'a verilmesiyle uykunun başladığı gözlenmiştir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarında norepinefrin (NE) ve serotonin (5-HT) ile ilgili düzensizlikler olduğu bilinmektedir. Bulgular serotonin aktivasyonunun yeterli düzeyde olmaması, norepinefrin için ise aşırı aktivasyon olduğunu göstermektedir. Bu tür düzensizlikler depresyon ve anksiyete belirtilerinin oluşmasına yol açarlar (116).

Serotonin yetersizliği sonucu olarak depresyon, anksiyete, panik, fobiler, obsesyonlar, kompulsiyonların ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Anksiyete ve depresyon için ön plana çıkan serotonerjik reseptörler ise 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} ve 5-HT₂'di(98). NE, 5-HT salınımının üzerinde hem arttırıcı hem de azaltıcı bir rol oynar (117).

Depresyon ve anksiyetenin bazı türlerinde kortikotropin salıcı faktörün aşırı derecede salınabileceği ve "her iki bozukluğun ortak nedeni olan bir substrat" olarak etyolojide rol oynayabileceği belirtilmiştir (118).

OSAS'ın kardiyovasküler etkilerini araştıran araştırmacılar hastalığın vasküler yapı ve fonksiyonda değişimler oluşturduğunu ve bu değişimlerin hipoksik bireylerde sıkça görüldüğünü öne sürmüşlerdir (119). Kalp için geçerli olan aynı mekanizmalar beyin damarları için de geçerli olduğundan bu tip teoriler OSAS çalışan nöropsikologlar için de anlamlıdır. Hipoksi ani bir vazodilatasyona neden olur, bu da oksijenin gerekli dokulara dağılımı için koruyucu bir mekanizmadır. Araştırmacılar OSAS hastalarında bu koruyucu mekanizmanın çalışmadığını göstermişlerdir (120).

OSAS hastalarının hipoksemiye beklenen yanıtı vermemesinin olası bir nedeni şudur: Bu hastalar tek ve uzun bir hipoksi yerine tekrarlayan

hipoksemilere maruz kalırlar (saatte 5'ten fazla). Çok şiddetli vakalarda oksijen desatürasyonlarının sayısı saatte 100'ü geçebilir. Bu da her bir epizotta yaklaşık 4 saniyede normal nefes alamama anlamına gelir. Bu tekrarlayan hipoksemik ataklara karşı gelişen cevabın koruyucu olup olmadığını tahmin etmek olanaksızdır. Ancak bu tekrarlayan ataklardan damar yapısının bir miktar hasar aldığı söylenebilir. Apne araştırmacıları vaskülopatinin OSAS'ın direkt bir sonucu olabileceğini öne sürmektedirler (10). OSAS hastalarında görülen hipokseminin vaskülopatiyeye neden olabilecek bir takım otonomik, humoral ve nöroendokrin cevaplar ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir. Periferik damarlardaki sempatik vazokonstrüksiyon artışı, kan basıncı ve dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ile sonuçlanır ve bunların her ikisi de damarlar üzerinde negatif bir etki yaratır (121). Bir çalışmada CPAP'ın sempatik aktivite ve kan basıncı artışını önemli oranda azalttığı bulunmuştur (122).

Vaskülopatinin ikinci mekanizması pressör etki ile ilgilidir. Hipoksemi güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelinde artışa neden olur. Endotelinin uzun süreli hipertansif etkileri vardır ve OSAS hastalarında artmıştır. Artmış vazokonstrüksiyon kan basıncı üzerinde ani değişimler oluşturur, bu durum kronikleştiğinde ise kan damarlarında kalıcı hasar oluşturabilir.

Damar hasarını açıklayan 3. mekanizma endotel disfonksiyonudur. Endotel hücreleri damar duvarlarını döşer ve hipoksemiye cevap olarak nitrik oksit üretirler. Nitrik oksit vazodilatör olarak görev yapar ve damarları yukarıda bahsedilen konstrüktör etkilere karşı korur. Bozulmuş endotel fonksiyonu hipertansiyon ve ateroskleroz ile karakterizedir. Uyku apneli kişilerin koruyucu nitrik oksit düzeyleri düşük olduğundan, vazodilatasyon daha az olmaktadır. Ortaya atılan diğer bir mekanizma ise artmış kan basıncı değişkenliği ile birlikte kardiyovasküler değişkenlikteki azalmadır. Kardiyovasküler sistem değişkenliğindeki düzensizlik kardiyovasküler disfonksiyon ve kalp hastalığına zemin hazırlayabilmektedir. OSAS hastalarındaki tüm bu olayların kan damarlarının yapısı ve fonksiyonu üzerinde derin ve uzun süreli etkilerinin olduğu düşünülmektedir (10).

Küçük damarlar hipertansiyon ve vaskülopati mekanizmalarına genel olarak daha duyarlıdır. Son zamanlarda elde edilen veriler apne şiddeti ile beyindeki küçük damar iskemik hastalığı arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir (123) .

Uyku apneli kişilerdeki serebral metabolizma ilk kez Kamba ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmacılar Manyetik Rezonans Spektroskopiyi kullanmışlar ve beyaz cevherdeki serebral metabolizmanın orta ve şiddetli uyku apneli hastalarda hafif apneli kişilere kıyasla daha az olduğunu göstermişlerdir. Takip eden başka bir çalışmada Kamba ve ark. gözlemlenen metabolik değişimin serebral beyaz cevhere özgü olduğu ve kortekste görülmediğini ve bu ilişkinin yaştan bağımsız olduğunu göstermişlerdir (124, 125).

Bu bulgulara benzer olarak bir başka çalışmada subkortikal beyaz cevher hiperintensitelerinin şiddeti ile hipoksemi düzeyi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Subkortikal gri cevher ve derin beyaz cevherde bu hiperintensitelerin varlığı, hipoperfüzyonun daha yaygın olduğu bu alanlardaki endotel hasarına işaret eder (123). Araştırmacılar OSAS'ın vasküler etkileri ve OSAS hastalarında bulunan subkortikal hiperintensitelerin varlığı konularında teorik modeller geliştirmektedir, ancak bu modellerin hiçbiri direkt olarak hastaların kognitif etkilerine değinmez.

Beynin küçük damarlarında oluşan hasarların birtakım fonksiyonel kognitif problemlere neden olabileceği düşünülmektedir. Birçok OSAS hastasında aşikar serebrovasküler hastalık bulunmaz, ancak yaş ve obezite gibi bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hastalarda serebrovasküler hastalık riski artmaktadır (121).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne horlama, gündüz aşırı uykululuk hali, tanıklı apne şikayetleri ile başvuran, uyku laboratuvarında PSG ile OSAS tanısı konulan ve American Academy of Sleep Medicine (AASM) uluslararası skorlamasına göre orta ya da ağır evre olarak evrelendirilen ve CPAP tedavisi endikasyonu bulunan OSAS hastaları incelenmiştir.

Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13 Mayıs 2011 tarihli 120 sayılı yazı ile onay alınmıştır.

Çalışmaya aşağıda belirtilen şartları taşıyan 25 hasta ile 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu 18 yaş üstü ve ilkokul mezunu olanlar arasından seçilmiştir.

Hasta grubunda yer alan olguların hepsinin ayrıntılı anamnezleri alınıp; fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcıların hepsinde diyabet, periferik damar hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, alkolizm, polinöropati ve ilaç kullanımı (antikolinergik, beta bloker vs.) gibi otonomik sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilecek her türlü faktör ekarte edilmiştir. Hastaların nöropatisinin ekarte edilmesi için hastalara tuzak nöropati ve polinöropati protokolüne göre EMG yapılmıştır ve nöropatisi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Psikiyatrik hastalığı, demansı, ateş yüksekliği ve enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip; testlerin yapılması konusunda onayları alınmıştır.

OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenme protokolü sempatik sinir sistemi için SDY, parasempatik sinir sistemi içinde hem istirahatte hem de derin solunum sırasında hesaplanan RRIV ile yapılmıştır. Hastalara hekim tarafından, yüz yüze, soru-cevap şeklinde Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) testi, Hamilton depresyon ölçeği uygulanmıştır. Cevaplarda beklenen kavramlar her hastaya aynı cümlelerle açıklanmıştır. Hastaların boyun çevresi, bel

çevresi, ağırlığı, boyu ve arteriyel tansiyonu ölçülmüştür. vücut kitle indeksi (VKI), ağırlık / boy² (kg / m²) olarak hesaplanmıştır. Metabolik sendrom değerlendirilmesi için hastalardan kan örneği alınarak açlık kan glukozu, HDL, trigliserit çalışılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Sempatik Deri Yanıtı ve RRIV ölçümü

Yapılan çalışmayla ilgili olarak çalışmaya başlanılmadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Çalışma Kasım 2012 – Kasım 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Medtronic marka EMG cihazı ile hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her iki üst ekstremitesinde SDY, istirahat halinde ve derin solunum sırasında elde edilen RRIV değerleri incelenmiştir. SDY, her iki üst ekstremitede yapılmıştır. Aktif elektrod sağ el avuç içine, referans elektrod el sırtına yerleştirilmiştir. Uyarı sol el bileğinde median sinir üzerinden 20-100 mA şiddetinde verilmiştir. SDY latansı için stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genelde negatif) başlangıcına kadar olan süre ölçülmüştür. Üç yanıt kaydedilip ortalaması SDY olarak kabul edilmiştir.

RRIV, değerlendirmesinde prekordiyal alana referans elektrodlar yerleştirilmiştir. Hastadan oturur pozisyonda önce istirahat sırasında kayıtlama yapılmıştır. Sonra 5 sn inspiryum ve 5 sn ekspiryum olmak üzere her 10 sn.de bir dakikada 6 kez olacak şekilde derin nefes alıp vermesi sırasında kayıtlama yapıldı. RRIV Stalberg tarafından tanımlanan yöntemle yapılmıştır. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen "atım= event pulse" bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulslar arasındaki zaman farkı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır: $RR_{maksimum} - RR_{minimum} / Ortalama\ RR \times 100$ (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm

tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) (126).

3.2.2. Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth uykululuk ölçeği uyku bozuklukları çalışmalarında günboyu uykululuğu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Hastanın farklı durumlarda nasıl kolaylıkla uykuya daldığını belirlemek için kendi kendine uygulanan, 8 sorudan oluşan bir ölçektir. Sorular 0-3 arasında skorlanır. Toplam skor 0-24 arasında değişir. Yüksek skorlar uykululuğu gösterir. Toplam skor 2-10 arasında normal kabul edilirken, 10'dan büyük değerler patolojik uykululuk belirteçidir (127, 128).

3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir (6). Pittsburgh uyku kalite ölçeği soruları tablo 1.6 ve ölçeğin değerlendirilmesi tablo 1.7'de verilmiştir.

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları:

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

Tablo 1.6. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği

5. Geçen ay içinde kötü uyudum çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1'den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
---	----------------	----------------------------	----------------------------	-------------------------------------

Tablo 1.6. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği (devamı)

<p>a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım</p> <p>b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım</p> <p>c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım</p> <p>d. Rahat nefes alamadım</p> <p>e. Şiddetli horladım veya öksürdüm</p> <p>f. Soğuk hissettim</p> <p>g. Sıcak hissettim</p> <p>h. Kötü rüya gördüm</p> <p>i. Ağrım oldu</p> <p>j. Diğer nedenler</p> <p>6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?</p> <p>7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanırken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?</p> <p>8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?</p>				
--	--	--	--	--

Tablo 1.6. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği (devamı)

	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne düşünüyorsunuz? Yorum				

Tablo 1.7. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi

	Soru ve sorunun puan karşılığı	Puan
Komponent 1 (subjektif uyku kalitesi)	9. soru puanı (0-1-2-3)	
Komponent 2 (uyku latansı)	2. soru: ≤ 15 dak=0, 16-30 dak=1, (uyku latansı) 31-60 dak=2, >60 dak=3 ve 5. soru a şikkı puanının (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	
Komponent 3 (uyku süresi)	4.soru: >7 saat=0, 6-7 saat=1, 5-6 saat=2, <5 saat=3	
Komponent 4 (uyku etkinliği)	(uykuda geçen süre/yatakta kalma süresi)x100 >%85=0, %75-84=1, %65-74=2, <%65=3	
Komponent 5 (uyku bozukluğu)	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j'nin toplam skoru 0=0, 1-9= 1, 10-18=2, 19-27=3	

Tablo 1.7. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi (devamı)

Komponent 6 (ilaç kullanımı)	6.soru puanı (0-1-2-3)	
Komponent 7 (gündüz fonksiyonları)	7.soru puanı (0-1-2-3) ve 8.soru puanı (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	
Toplam skor		

Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonra da 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.

3.2.4. Hamilton Depresyon Ölçeği

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale Williams (1978) tarafından dönüştürülmüştür. Depresif belirtileri olan kişilere klinisyen tarafından uygulanır. Ölçek, 17 maddelik 0-4 arasında puanlanır ve en yüksek 53 puan alınır. HAM-D düzeylerine göre depresyon şiddeti derecelendirildiğinde, 8-13 arası düşük, 14-18 arası orta, 19 ve üstü şiddetli olarak değerlendirilir (Kearns ve ark. 1982, Endicott ve ark. 1981). Ülkemizde ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Akdemir ve ark. 1996) (129).

3.2.5. MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

Nasreddine ve ark. (2005) tarafından hafif kognitif bozukluk (HKB) için özel olarak geliştirilen ve değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MoCA hızlı bir tarama testidir. Türkiye uyarlaması Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir (Selekler ve ark. 2010). MoCA testinde bellek görevleri, kısa süreli bellekten geri çağırma, beş kelimeyi öğrenme denemeleri (2 kez) ve beş dakika sonra gecikmeli hatırlama (5 puan); görsel-

mekansal beceri gerektiren görevler, saat çizme testi (3 puan) ve üç boyutlu küp kopyalama (1 puan); yürütücü işlemlere ait görevler, iz sürme testi-B formundan uyarlanmış ardışık rakam ve harf örüntülerini (1-A, 2-B, 3-C gibi) birleştirme (1 puan); sözel akıcılık (1 puan) ve iki maddeli soyut düşünme görevi (2 puan); dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği görevleri, ard arda çıkarma işlemi (3 puan) ve ileriye ve geriye doğru sayı uzamı (1'er puan); dile ilişkin görevler, görece daha az tanınan üç hayvan (aslan, gergedan, deve) resmini adlandırma (3 puan), karmaşık iki cümleyi söz dizimsel olarak tekrar etme (2 puan) ve son olarak zaman ve yer oryantasyonudur (6 puan). Ölçekte alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. Hasta ve kontrollerin toplam ve alt grup MoCA skorları karşılaştırıldı. Bilişsel bozukluk tanısı için toplam MoCA kesme değeri 21 puan altı olarak kabul edildi (138). MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Kontrol ve hasta grubuna test uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler 'SPSS for Windows 18' programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde oran (yüzde), nicel değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma veya ortanca (interquartile aralık) verilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arası farklılık incelemesinde ki-kare testi uygulanmıştır. Ölçümsel değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlar 'Student -T testi 'normal dağılım göstermeyen değişkenler 'Mann-Witney-U' testleri kullanılarak gruplar arası ölçümleri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için ($p < 0.05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubu 2 (%8) kadın ve 23 (%92) erkek olarak 25 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubu 18 (%60) kadın ve 12 (%40) erkek olarak 30 bireyden oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,2 \pm 6,2$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,5 \pm 12,2$ 'dir. Hasta grubunda 9 (%36) hastada orta, 16 (%64) hastada ağır OSAS mevcuttu.

SSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenmesi SDY testi kullanılarak, RRIV ve hiperventilasyon sonrası RRIV ölçülerek yapılmıştır. Kontrol grubunda SDY'nin elde edilemediği olgu yokken, hasta grubunda 3 hastada yanıt elde edilememiştir. Sağ üst ekstremiteden elde edilen SDY potansiyellerinin latans, RRIV ve hiperventilasyon sonrası RRIV mean değerleri hem hasta hem de kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında SDY Latans, RRIV Mean, Hiperventilasyon sonrası RRIV Mean Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Hasta Medyan (Q1-Q3)	Kontrol Medyan (Q1-Q3)	P değeri
SDY latansı (ms)	1465 (1435-1633,7)	1520 (1320-1646,2)	0,71
RRIV (%)	778,5 (744,5-890,2)	839 (760-939,2)	0,73
Hiperventilasyon sonrası RRIV (%)	837,5 (742,7-1163,4)	856 (817-984,7)	0,89

SDY latans, RRIV mean, hiperventilasyon sonrası RRIV ortanca değerleri, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubunun bireylerinde bel çevresi ölçüldü ve vücut kitle indeksi, boyları ve kiloları ölçülerek ayrı ayrı hesaplandı. Kontrol ve hasta grubunun ortalama değerleri ve standart sapmaları tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Hasta Ortalama değer±standart deviasyon	Kontrol Ortalama değer±standart deviasyon	P değeri
Vücut kitle indeksi	32 ± 3,8	43,5 ± 12,2	0,002
Bel çevresi (cm)	112,2 ± 9,5	100,3 ± 10,7	< 0,001

Vücut kitle indeksi ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Hasta bireylerin vücut kitle indeksi ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,005$).

Bel çevresi ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Hasta bireylerin bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,005$).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uykululuk ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) uygulandı. Testler değerlendirildi ve puanlandı. MoCA testinin ortalama değerleri ve standart deviasyonu tabloda verilmiştir (Tablo 4.3). Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği medyan değerleri tabloda verilmiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında MoCA Testi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Hasta Ortalama değer±standart deviasyon	Kontrol Ortalama değer±standart deviasyon	P değeri
MoCA testi	23,3 ± 2,8	24,2 ± 3,2	0,3

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Hasta Medyan (Q1-Q3)	Kontrol Medyan (Q1-Q3)	P değeri
Epworth Uykululuk Ölçeği	13 (7,5-16)	3,5 (0-11,5)	P<0,001
Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği	12 (9-14)	4 (2,7-6)	P<0,001
Hamilton Depresyon Ölçeği	7 (4,7-12,7)	5,5 (3-7)	0,02

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği ve Hamilton depresyon ölçeği medyan değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Hasta bireylerin Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği ve Hamilton depresyon ölçeği değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

Hastaların HDL, trigliserit, bel çevresi, açlık kan şekeri ve arteriyel tansiyonları ölçülmüştür. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri'ne göre metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrol grubu bireyleri değerlendirilmiştir ve değerler tabloda verilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Metabolik Sendrom Varlığının Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

Metabolik sendrom	Hasta	Kontrol	P değeri
Var	12	10	0,407
Yok	13	20	

Metabolik sendrom değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

OSAS tanısı almış olan hastalar değerlendirildi. Hastalar apne-hipopne değerlerine göre orta ve ağır OSAS olarak gruplandırıldı. Hastaların ortalama apne-hipopne değerleri $42,4\pm 4,4$ idi. 9 (%36) hastada orta, 16 (%64) hastada ağır OSAS mevcuttu. Sağ üst ekstremiteden elde edilen SDY potansiyellerinin latans, RRIV ve hiperventilasyon sonrası RRIV mean değerleri hem ağır OSAS hem de orta OSAS grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Orta ve Ağır OSAS Gruplarında SDY Latans, RRIV Mean, Hiperventilasyon sonrası RRIV Mean Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler:

	Orta OSAS Medyan (Q1-Q3)	Ağır OSAS Medyan (Q1-Q3)	P değeri
SDY latansı (ms)	1465 (1440-1652,5)	1465 (1435-1647,5)	0,9

Tablo 4.6. Orta ve Ağır OSAS Gruplarında SDY Latans, RRIV Mean, Hiperventilasyon sonrası RRIV Mean Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler (devamı)

RRIV (%)	823 (734,5-892,5)	770 (742-931,9)	0,8
Hiperventilasyon sonrası RRIV (%)	795 (702-898,5)	858 (762-1340,6)	0,1

SDY latans, RRIV mean, hiperventilasyon sonrası RRIV mean değerleri, orta ve ağır OSAS gruplarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ağır ve orta OSAS'lı hastaların vücut kitle indeksi ve bel çevresi ortalama değerleri ve standart sapmaları tabloda verilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Orta ve Ağır OSAS Gruplarında Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler:

	Orta OSAS Ortalama değer±standart deviasyon	Ağır OSAS Ortalama değer±standart deviasyon	P değeri
Vücut kitle indeksi	32,3±3,3	31,8±4,1	0,7
Bel çevresi (cm)	112,8±11,2	111,8±11,8	0,8

Orta ve ağır OSAS gruplarında vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p<0,05$).

Orta OSAS ve ağır OSAS'lı hastalarının Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi değerleri karşılaştırılmıştır ve ortalama değerleri tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Orta OSAS ve Ağır OSAS Gruplarının Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Testi Ortalama Değerleri Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler:

	Orta OSAS Ortalama değer±standart deviasyon	Ağır OSAS Ortalama değer±standart deviasyon	P değeri
Epworth Uycululuk Ölçeği	11,1±6,2	14,5±5,7	0,1
Pittsburg Uyku Kalite Ölçeği	12,7±2,7	9,6±3,7	0,02
Hamilton Depresyon Ölçeği	8,3±6,2	10±5,9	0,5
MoCA testi	23,3±2,9	23,3±2,9	0,9

Orta ve ağır OSAS gruplarında Epworth uykululuk ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Hem hasta hem de kontrol grubunun ortalama skoru ve standart sapma değerleri eşittir.

Pittsburgh uyku ölçeğinde ise anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Orta OSAS grubu değerleri ağır OSAS'a göre istatistiksel olarak yüksektir ($p<0,05$).

Orta ve ağır OSAS gruplarında metabolik sendrom varlığı değerlendirilmiştir ve istatistikler tabloda verilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Orta OSAS ve Ağır OSAS Gruplarının Metabolik Sendrom Varlığı Açısından Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler:

Metabolik sendrom	Orta OSAS	Ağır OSAS	P değeri
Var	4	8	0,7
Yok	5	8	

Orta ve ağır OSAS gruplarında metabolik sendrom varlığı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Uyku basit bir dinlenme değildir. Aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur. Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevlerini tam olarak belirlemek henüz mümkün olmamıştır (130).

Uyku bozuklukları hakkındaki bilgilerimiz yapılan çalışmalarla giderek artmaktadır. Uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalık olan OSAS önemli bir halk sağlığı sorunudur. OSAS hastalarının gelişmiş ülkelerde bile önemli bir kısmı tanı almamış ve tedavisizdir (131).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) hazırladığı, uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD-2) göre OSAS "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur." şeklinde tanımlanmaktadır (132).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (133). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OSAS prevalansının % 0.9-1.9 olduğu tespit edilmiştir (134).

Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması, intratorasik negatif basınç artışına, intraplevral basınç dalgalanmalarına, hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Sık tekrarlayan apne ve arousaller otonom sinir sisteminde aktivasyonlar oluşturarak uyanıklık sağlanmakta ve solunum yeniden düzenlenmektedir. Ortaya çıkan bu değişiklikler hemodinamik sistemde önemli değişikliklere yol açarak organizmanın tüm sistemlerini etkileyebilecek komplikasyonlara, sonuç olarak kardiyovasküler, nörovasküler, metabolik bozukluklara yol açarak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. OSAS'da bu komplikasyonlar halen tam olarak aydınlatılmamış olan çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (135).

Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve kollapsın gelişiminde 3 önemli fizyopatolojik neden vardır. Bunlar; üst solunum yollarının anatomisi, inspirasyon sırasında oluşan negatif basınç ve farengeal hava yolunu dilate

eden kaslarda aktivite kaybıdır (136-138). OSAS için çeşitli risk faktörleri bu fizyopatolojik durumları kolaylaştırarak, OSAS'a olan eğilimi artırmaktadır. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar ileri sürülen başlıca risk faktörleridir (136). Yaş, cinsiyet ve obezite en belirgin risk faktörleridir. Yaşlanma ile vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti ve ventilasyonun kontrolünde ortaya çıkan değişiklikler OSAS eğilimini artırmaktadır (139). OSAS'ın en sık 40–65 yaş grubunda görüldüğü ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bildirilmiştir (130,140). Çalışmamızda hasta grubu 2 (%8) kadın ve 23 (%92) erkek olarak 25 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubu 18 (%60) kadın ve 12 (%40) erkek olarak 30 bireyden oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,2 \pm 6,2$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,5 \pm 12,2$ dir. Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde önemli bir risk faktörü olarak bilinen yaş açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin hasta ve kontrol grubunun yaşlarının birbirine yakın seçilmesi olduğu düşünülmüştür.

EUS skoru OSAS, narkolepsi ve idyopatik hipersomni hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksektir (142). OSAS hastalarında EUS skoru ile pozitif yönde koreledir (142, 145, 146) ve uyku apnesinin etkili tedavisi ile anlamlı düzeyde düşmektedir (147). Genel popülasyonda EUS skorunun araç kullanırken uykuya dalma eğilimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (146). Ayrıca, OSAS hastalarında EUS skorunun trafik kazaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148, 150, 151).

Scarlata S ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada 254 PSG ile OSAS tanısı almış olan hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastalara Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalite ölçeği uygulanmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 65,8 iken ortalama vücut kitle indeksi 38,5 idi. Hastaların AHİ ile Epworth uykululuk ölçeği arasında zayıf korelasyon gözlenirken Pittsburgh uyku kalite ölçeği arasında hastalık şiddeti korelasyonu gözlenmemiştir (152).

Çalışmamızda uyku kalitesinin ve gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesi için Epworth uykululuk ölçeği ve Pittsburgh uyku kalite ölçeği uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde her iki

ölçek için de hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Hastaların %72'sinde Epworth uykululuk ölçeği 10'un üstünde anlamlı olarak yüksekken, kontrol grubunun %27'sinde 10'un üstünde değer bulundu. OSAS hastalarında kontrol grubuna göre uyku kalitesinin kötü olduğu tespit edilmiştir. Pittsburgh uyku kalite ölçeği değerlendirildiğinde hasta grubunun %92'sinde patolojik olarak kabul edilen 5'den yüksek puan alınırken, kontrol grubunun %33,3'ünde 5'den yüksek puan alındığı görülmüştür.

Orta ve ağır OSAS hasta grupları değerlendirildiğinde Epworth uykululuk ölçeğinde anlamlı fark görülmemiştir.

Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği değerlendirildiğinde ise hastalık ağırlığı ile sonuçlar arasında korelasyon görülmemiştir. Orta OSAS hastalarında indeks puanları ağır OSAS hastalarına göre beklenilenin tersine daha yüksektir.

Uyku apnesinin otonomik sistem üzerinde olan etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Burada karmaşık bir OSS disfonksiyonu mekanizması olduğu açıktır. Hipoksemi ve hiperkarbi sonucunda hem periferik hem de santral kemoreseptör sensitivitesi artmakta ve bu durum sempatik aktivasyonu daha da güçlendirmektedir. Apnelerin sonucu olarak ortaya çıkan artmış kardiyak output ve sempatik vazokonstrüksiyon kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda OSAS hastalarında güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelinin artmış olduğu saptanmıştır. OSAS hastalarında sıklıkla taşikardi, solunumla azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış kan basıncı görülmektedir (8).

Uyku ve otonomik parametreler arasındaki ilişki ilk olarak Lugaresi ve ark. tarafından incelenmiştir. Pickwickian hastalarında sistemik ve pulmoner kan basıncında dramatik değişiklikler saptanmış ve bunun apne ataklarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (153). Bu durumun saptanmasından sonra uykudaki anormal kan basıncının serebrovasküler ve kardiyak hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmış ve uyku bozukluklarının

kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri araştırmak için pek çok otonomik çalışma yapılmıştır (154).

OSAS hastalarında yapılan çalışmaların bazılarında OSS'de ciddi değişiklikler gözlenirken bazılarında sadece minör değişiklikler tespit edilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılıklar; yaş, vücut kitle indeksi, hastalığın şiddeti ve apne/hipopne epizodlarının sıklığı gibi pek çok faktöre bağlanmıştır.

Parasempatik aktivite genellikle uyku sırasında artarken, sempatik aktivasyon genellikle apne sırasında olur. Apne sırasındaki OSS aktivasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Önceki yıllarda OSS değişikliklerini elektrofizyolojik olarak göstermek zordu. Bunun için postural değişikliklere kan basıncı cevabı, soğuk uygulama testi, pupil değişiklikleri gibi etkilenen organlardaki değişiklikleri gösteren indirekt testler kullanılırdı. OSAS'da OSS değişikliklerini değerlendirmek için kardiyovasküler testler sık kullanılmamaktadır. Kalp hızı değişkenliği ise pek çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır. Shiomı ve ark.nın 1996'da yaptıkları bir çalışmada OSAS hastalarında apne epizodlarının çok düşük frekansta artışları sonucunda sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artmaktadır. Baharev ve ark. da 1999'da çocuklarda yaptıkları çalışmada benzer sonuçları bulmuşlardır (9).

Biz bu çalışmada, OSAS hastalarında OSS fonksiyonlarında herhangi bir bozukluğun olup olmadığını incelemeye çalıştık. Çalışmada OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesi, SSS'nin kontrolündeki sudomotor fonksiyonu yansıtan SDY testi ve vagusun dağılım alanındaki parasempatik fonksiyonu yansıtan RRIV kullanılarak yapıldı. Çalışma OSAS'lı hasta grubu ile sağlıklı bireylerin ve orta ile ağır OSAS hastalarının karşılaştırılması biçiminde tasarlandı. OSAS tanısı PSG ile konuldu. Kontrol grubu ise yaş açısından OSAS grubuna benzer özellikleri taşıyan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Elektrofizyolojik çalışmaların OSAS dışı nedenlerle etkilenimini azaltmak için bu çalışmada, çok sayıda çalışma dışı tutulma kriteri vardı. Bu sayede iki grubun karşılaştırılmasında tek değişkenin OSAS varlığı olması amaçlandı. Literatürde OSAS hastalarında OSS değişiklikleri üzerine yapılan çalışma sayısı fazla değerildir.

Çalışmamızda SDY bakıldığında hasta grubunda 3 hastadan yanıt elde edilemedi. Ancak hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı sonuçlar bulamadık. Aynı zamanda orta ve ağır OSAS grupları olarak değerlendirilen hasta grupları arasında da anlamlı fark bulunamadı. Fakat Zakrzewska-Pniewska ve ark. tarafından, OSAS hastalarındaki OSS değişikliklerinin SDY ve RRIV testleri kullanılarak yapılan incelemesinde 29 OSAS hastasının 5'inde hem SDY hem de RRIV değerleri anormal saptanmış ve SDY ve RRIV değerleri ile hafif apne arasında da zayıf korelasyon bulunmuştur (9).

Ito ve ark., OSAS ve OSS arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla RRIV, düzeltilmiş QT aralığı ve kalp hızı değişkenliğini kullanarak yaptıkları çalışmada hem OSAS hastalarıyla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında yapılan incelemelerde anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (155). Çalışmamızda parasempatik fonksiyonları değerlendirmek için RRIV testi kullanıldı. RRIV istirahat ve derin solunum sırasındaki değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında ölçüldü. Çalışmamızda bu ölçümler arasında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Aynı zamanda orta ve ağır OSAS hasta gruplarında da anlamlı fark bulunamamıştır.

OSAS fizyopatolojisinde obezite önemli bir yer tutmaktadır (30, 31, 32). Hatta zayıflama ile OSAS kliniğinde düzelme saptanabilmektedir (30). Obeziteyi, vücut yağlarının artışı olarak tanımladığımızda, obezitenin sağlık üzerine oluşturduğu risklerden en önemli belirleyici faktör, yağın vücuttaki dağılımıdır. Erkek tipi obezite genellikle merkezi nitelikte olup karın ve boyun bölgesinde yoğunlaşan yağlanma ile tanımlanır. Kadın tipi obezite de ise kalça çevresinde yağlanma ön plandadır. Çok sayıda çalışma android yağlanma paterninin, boyun ve abdominal organlar çevresinde olup daha çok komplikasyona neden olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, OSAS, Tip II diabetes mellitus, inme, çeşitli kas-kemik, karaciğer ve mesane hastalıkları obezite ile ilişkilendirilmektedir (156, 157). Merkezi obezite üst solunum yolu çevresinde ve abdominal bölgede yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığını ve solunum paternini etkileyerek, OSAS eğilimini artırmaktadır (27, 158). Kirschner ve arkadaşları (160), üst vücut obezitesi

olan kadınlarda testesteron ve östradiol düzeylerini alt vücut obezitesi olan kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır. Orta yaşlı OSAS'lı erkek hastaların 2/3'ünün obez ve bunların çoğunun merkezi obezitesi olduğu bildirilmiştir (159).

Obezitenin derecesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan en yaygın parametre vücut kitle indeksidir. National Center for Health Statistics, VKI'ni (18,5–24,9) normal, (25,0 – 29,9) kilolu, (>30,0) obez olarak tanımlamıştır (161).

$$\text{VKI} = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy Uzunluğunun Karesi (m}^2\text{)}$$

Güven SF ve ark. OSAS'lı 67 olgudan, hafif OSAS'lıların %69'unun, orta ve şiddetli OSAS'lıların %77'sinin obez (VKI>29) olduğunu saptamışlardır (162). Kırıçoğlu C. ve arkadaşları ise 199 OSAS'lı olgudan %76'sında VKI'nin 26'nın üzerinde olduğunu saptamışlardır (163). Geçmişte OSAS obezlerin hastalığı olarak biliniyordu. Ancak yapılan çalışmalarda OSAS'lıların %40 kadarının da obez olmadığı bildirilmiştir (158, 163, 164).

OSAS, yüksek açlık kan şekeri seviyeleri, bel çevresi artışı, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleri ile sempatik aktivasyon, endotelyal disfonksiyon, sistemik inflamasyon, hiperkoagülasyon ve insülin rezistansı gibi birçok karakteristik özelliği bulundurması nedeniyle metabolik sendromun bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü, metabolik sendrom da abdominal obezite, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve kan şekeri yüksekliği ile kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet gelişme riskinin artmasıyla karakterize bir sendromdur (165). İnsan ve hayvan deneylerinde; OSAS'ın TNF-alfa ve IL-6, insülin rezistansını (İR) arttırdığı ve intermittan hipoksinin hipertansiyon, İR ve aterojenik dislipidemi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (166,167). OSAS'da artan sitokinlerin metabolik sendromda da artması (166), metabolik sendrom ile OSAS arasında, hatta hastalığın şiddeti ile lineer bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir (168).

Yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan olgularda 3-5 kat daha fazla oranda OSAS görülürken, MS prevalansı OSAS hastalarında, genel popülasyondan ve OSAS olmayan obez kişilerden daha yüksektir (165).

OSAS olan olgularda MS prevalansı %19 ile %87 arasında değişmektedir (167-168). OSAS'lı hastalarda OSAS olmayanlara göre 6 kat daha fazla MS varlığı saptanması, OSAS'ın, MS'un prevalansını arttırdığını göstermektedir (171). Ülkemizde ise prevalans %30 ile 40 arasında değişmektedir (172). Kanbay ve arkadaşlarının çalışmasında OSAS olgularında prevalans %39.7 olarak saptanmış, bu oran hafif olgularda %25.5 iken, orta – ağır olgularda %74.5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubundaki hastaların %4'ü normal, %24'ü kilolu, %72'si obezdir. Kontrol grubundaki bireylerin %20'si normal, %50'si kilolu, %30'u obezdir. Hasta ve kontrol grubu vücut kitle indeksi ve bel çevresi değerlendirildiğinde diğer çalışmalara benzer bir şekilde gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Orta ve ağır OSAS grupları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Metabolik sendrom varlığı açısından hasta ve kontrol grupları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Bu durumun nedeninin kontrol grubu bireyleri seçilirken bel çevresi yüksek olan bireylerden seçilmiş olması olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda orta ve ağır OSAS hasta grupları arasında yapılan değerlendirmede metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

OSAS ile bağlantılı olan uykunun bölünmesi ve tekrarlayan hipoksemi, gün içinde aşırı uyuklama (173) ve motorlu taşıt kazaları için artmış risk oluşturur (174, 175). Ayrıca konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı, depresyon, psikoz, libidoda azalma ve impotans OSAS'da sıklıkla görülen nörokognitif bozukluklardır (176, 177).

OSAS'ın mental değişikliklere ve psikiyatrik anormalliklere neden olup olmadığı henüz net olarak anlaşılamamıştır (178). Ancak anksiyetesi ve depresyonu olan hastaların incelemelerinde uyku paternlerinin bozuk olduğu görülmüştür (179).

Akashiba ve ark. (180) 60 ağır OSAS'lı erkek hastada OSAS ile yaşam kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kontrol grubuna göre OSAS'lı hastalarda daha kötü yaşam kalitesi ve yarısında da depresyon olduğunu saptamışlardır. Guilleminault ve Dement'in yaptığı çalışmada (181)

uyku apnesi olan hastaların %24'ünde depresyon semptomları olduğu bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda depresyon skorlarının yüksek olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (182). Millman ve ark. (183) OSAS'lı hastaların %45'inde depresif semptomların (SDS skor>50) olduğunu, hastalığın ağırlığı ile depresyon skoru arasında ilişki olmadığını ve nazal CPAP uygulaması ile SDS skorunun normale gerilediğini saptamışlardır. Bu sonuçtan yola çıkarak araştırmacılar OSAS'ın kendisinin tedavi ile düzelebilen depresif semptomlara yol açtığını düşünmüşlerdir (183). Ayrıca başka araştırmacılar da OSAS ve depresyon arasında tedavi ile geri döndürülebilen bir ilişki olduğunu saptamışlardır (183-185).

Dahlof ve ark. (185) yaptığı çalışmada hastalığın ağırlığı ile depresyon skoru arasında korelasyon bulunmamıştır. Pillar ve Lavie'nin (178) OSAS'lılarda psikiyatrik semptomları değerlendirdiği, 2271 kişide yapılan çalışmada erkeklerde OSAS'ın varlığı veya şiddeti ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki gösterilememişken, kadınlarda diğer faktörlerden bağımsız olarak depresyon ve anksiyete skorunun yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca kadınlarda ağır OSAS olanların hafif OSAS'ı olanlara kıyasla daha yüksek anksiyete ve depresyon skoruna sahip olduğu görülmüştür (178).

OSAS ve psikiyatrik semptomlar arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bliwise ve ark. (186) 336 erişkin hastanın katıldığı çalışmada, OSAS ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Cassel (187) 25'i ağır olmak üzere 76 OSAS'lı hastada yaptığı çalışmada OSAS ve psikiyatrik bozukluk arasında ilişki kurulmasını yanlış yapılan yorumlara bağlı olduğunu öne sürmüştür (187).

Çalışmamızda depresyon değerlendirilmesi için Hamilton depresyon ölçeği kullanılmıştır. Özgeçmişinde psikiyatrik yakınmaları olmayan hasta ve kontrol grubunda çalışma yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında OSAS'lı hastaların kontrol grubuna göre depresyona yakalanma oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunun %20'sinde ölçek skoru 10'un üstünde bulunmuşken, hasta grubunun %44'ünde skorun 10'dan yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda AHİ <30 ve AHİ >30 olan iki grup karşılaştırıldığında depresyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular Pillar ve Lavie (1998) çalışmasıyla uyumludur (Pillar ve Lavie 1998). Sforza ve ark.'nın yaptıkları çalışmada AHİ ile depresyon şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır (Sforza ve ark. 2002) (143-144).

OSAS hastalarında kognitif fonksiyonları araştıran çalışmalarda; dikkat/uyanıklık, yürütücü fonksiyonları ve hafızanın, çalışmaların en az %60'ında bozulduğu görülmüştür. Anlamlandırma ve psikomotor fonksiyon bozuklukları çalışmaların %80'inde tespit edilmiştir. Dikkat ve uyanıklık söz konusu olduğunda, çalışmaların büyük kısmında OSAS şiddeti ve kognitif fonksiyonlar arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir. Yani, OSAS'ın klinik belirteçlerinin şiddeti arttıkça kognitif performans da düşmektedir (96).

Beynin farklı sistemlerini kullanabilme ihtimaline karşın psikomotor hız ve ince motor koordinasyon testlerini değerlendiren çalışmalarda da OSAS grubunda ince motor koordinasyonda bozukluk olduğu tespit edilmiştir (96).

OSAS ile yürütücü fonksiyonlar ve hafıza ölçümleri arasındaki ilişki az çalışılmıştır. Bunlar kompleks parametreler olduğundan araştırmacılar için zorluk yaratırlar. Örnek vermek gerekirse yürütücü fonksiyonları Trail Making Test B, hafıza ölçümleri Wisconsin Kart Sınıflandırma Testi ve sözel akıcılık Controlled Oral Word Association Testi gibi testler ile değerlendirilebilir. Bunların hepsi "yürütücü fonksiyonları" için kabul edilmiş testlerdir ve hepsi beynin frontal lobunda bulunan farklı fonksiyonel sistemleri farklı açılardan değerlendirir. Her biri farklı bir sisteme karşılık geldiğinden, bu testlerden elde edilen performans, dikkat gibi kognisyonun farklı alanlarını değerlendiren birçok testten daha az tutarlı gibi gözükmektedir. Daha az olmasına rağmen hafıza testleri de aynı metodolojik problemlere sahiptir. Bu durumda test performansı bir takım nedenlerle kısıtlanacaktır. Örneğin hafıza performansı bozuklukları, her biri beynin farklı bölgelerine karşılık gelen başlangıçtaki öğrenme, serbest çağrışım ve unutkanlık gibi komplikasyonlara bağlanabilir. Hafıza bozukluğu olan vakalarda primer öğrenme bozukluğunun da saptandığı çalışmalar vardır. Diğer çalışmalarda da serbest çağrışım problemleri saptanmıştır. Bu kısıtlamalara rağmen OSAS hastalarının kontrol

grubundakilere kıyasla yürütücü fonksiyonlar ve hafıza testlerinde daha kötü sonuçlar aldığı söylenebilir. Bu bulgular bu hastalıkta beynin farklı bölgelerinin olaya dahil olduğuna işaret eder (10). Yürütücü fonksiyonu değerlendirilirken dikkat kapasitesini de her zaman kontrol etmek gereklidir (188).

OSAS hastalarında MoCA testi ile yapılmış olan çalışmalar sınırlı sayıdadır. 2011 yılında Chen R ve ark. tarafından 394 OSAS hastasında yapılan çalışmada hastalar MoCA testi ve Minimental test ile değerlendirilmiştir. Hastalar basit horlama, hafif OSAS, orta OSAS ve ağır OSAS olarak gruplandırılmıştır. MoCA testinden 26'dan düşük puan alınması hafif bilişsel bozulma olarak tanımlanmıştır. Orta ve ağır OSAS gruplarının basit horlama ve hafif OSAS grubundan daha düşük puanlar aldığı görülmüştür. Minimental test değerlendirilmesinde her 4 grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (189).

Çalışmamızda bilişsel yetilerin değerlendirilmesi için MoCA testi kullanılmıştır. Kontrol grubunun ortalama MoCA değeri 24,2 iken hasta grubunun ortalama değeri 23,3'dü. Çalışmamızda hasta grubunda 21'in üstünde puan alanlar %68 iken, kontrol grubunda bu oran %80'dir. Hem orta ve ağır OSAS grupları arasında, hem de hasta kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

OSAS'nda tekrarlayan apne hipopne epizodlarının, uyku fragmentasyonlarına ve oksijen desaturasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da otonom sinir sistemi disfonksiyonuna sekonder kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, kognitif yıkım, metabolik sendrom gibi hayatın bir çok alanında yetersizliğe neden olabilecek patolojik sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek için SDY ve RRIV testleri, uyku kalitesinin değerlendirilmesi için Pittsburgh uyku kalite ölçeği, gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesi için Epworth uykululuk ölçeği, depresyonun değerlendirilmesi için Hamilton depresyon ölçeği ve kognitif yıkımın değerlendirilmesi için Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi kullanılmıştır.

Metabolik sendromun değerlendirilmesi için hastaların bel çevresi ve arteriyel tansiyonları ölçülmüş, 8 saatlik açlık sonrası hastaların açlık glukozu, HDL ve trigliserit kan değerleri çalışılmıştır. IDF (International Diabetes Federation - 2005 MS tanı kriterleri'ne göre metabolik sendrom tanısı almış olan hastalar tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yapılan SDY, RRIV ve hiperventilasyon sonrası RRIV değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Hamilton depresyon ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği, Epworth uykululuk ölçeği değerlendirmelerinde OSAS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edildi. OSAS hastalarının uyku kalitelerinin kötü olması nedeni ile gündüz aşırı uykululuk halinin ve depresyonun daha sık görüldüğü düşünülebilir. MoCA testi değerlendirme ve metabolik sendrom varlığı değerlendirmeleri sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Orta ve ağır OSAS grupları arasında ise Epworth uykululuk ölçeği değerlendirmesinde orta OSAS hastalarında ağır OSAS hastalarına göre anlamlı fark vardır. Beklenenin aksine orta OSAS hastalarının daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür. Hasta sayısının az olması, depresyon ve kognisyon etkilenmesinin gündüz aşırı uykululuğa neden olabileceği

düşünüldüğünde bu durumun netlik kazanması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bayram N., Çiftçi B., Güven S. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki. Anadolu Kardiyoloji Derg 7: 378-82; 2007
2. Miçooğulları G., Gözü O. Obstrüktif uyku apne sendromunda klinik değerlendirme: Anamnez (horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk hali). Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 3 (23):38-41; 2007
3. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 46:187-192;1998
4. Bradley W., Daroff R., Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Fifth Edition. Vol 2 ; 1947-2010, 2008
5. Tomfohr L., Ancoli-Israel S., Lored J., Dimsdale J. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Fatigue and Sleepiness in Patients with Obstruvtive Sleep Apnea: Data from a Randomized Controlled Trial. Journal Sleep 34(1):121-126; 2011
6. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. J Clin Sleep Med 2008;4:563-71.
7. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2011;37:1000-28.
8. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: Not just a sleep disorder. Journal of Postgraduate Medicine 57(2) ;168-175;2011

9. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Przbylowski T. Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Neurophysiology*, volume 21: 435-439; 2004
10. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review. *J. In Neuropsychological Society* 2004;10:772-85.
11. Cheshire K, Engleman H, Deary I, et al. Factors impairing daytime performance in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 538- 41.
12. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med.* 2008 Jun 15;4(3):261-72.
13. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998 Oct; 53 Suppl 3:S25-8.
14. Öztürk L., Zerrin P., Kaynak D., Salbaak L. Effects of visual-based education on NCPAP acceptance in obstructive sleep apnea syndrome. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 226-230.
15. Apaydın Doğan E, Öztura İ. Uykuda Görülen Solunum Bozuklukları, *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 55-60.
16. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman, AP(ed). *Fishman Pulmoner Diseases and Disorders.* NewYork: McGraw-Hill Book Company; 1998;1617-37.

17. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51
18. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Barış Yİ, editör. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara: Kent matbaası, 1993, 1-4.
19. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian Syndrome. Am J Med 21:811-8; 1956
20. Karadağ M., Ursavaş A., Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. Akciğer Arşivi 8: 62-4; 2007
21. Shepard J., Buysse D., Chesson A. Jr, History of the Development of Sleep Medicine in the United States, J Clin Sleep Med. 15; 1(1): 61–82; 2005
22. Coleman j. Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. Otolaryngeal Clin North Am 1999; 32: 235-41.
23. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. Thorax 1995; 50: 683-89.
24. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. Thorax 1993; 48: 754-63.
25. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. Disease a month. 1994; 40: 199-252.

26. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-35.
27. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201.
28. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-62.
29. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive Sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227.
30. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103: 850-5.
31. Suratt P, Metier R, Findley L, Pohl S, Wilhoit S. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92: 631-7.
32. Wittels E, Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1990; 23; 751-60
33. Lindberg E. Taube A. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-55.
34. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103: 850-5.

35. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci* 2007; 3: 7-10.
36. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
37. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-63.
38. Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and Sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-7.
39. Ng TP, Seow A. Prevalence of snoring and Sleep breathing related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J* 1998; 12: 198-203.
40. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-51
41. Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. *Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.*
42. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB. Snoring in a Hispanic-American population. *Arch intern Med* 1990; 150: 597-601.
43. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apne. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;(5):136-143
44. Yüksel G.,Varlıbaş F., Çömez N. Parkinson Hastalığında Uyku Bozukluğu. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* 9(2): 84-9; 2006

45. Karadağ M., Ursavaş A., Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. Akciğer Arşivi 8: 62-4; 2007
46. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47.(1): 117-26.
47. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. European Respiratory Monograph 1998; 10: 75-105.
48. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. J Am Board Fam Pract. 2000; 15(2): 128-41.
49. Mackay TW. Sleep apnoea: diagnosis and treatment J R Coll Physicians Edinb 38:32-4; 2008
50. Susheel P. Patil, MD, PhD; Hartmut Schneider, MD, PhD; Alan R. Schwartz, MD and Philip L. Smith, MD. Adult Obstructive Sleep Apnea*Pathophysiology and Diagnosis. Chest 2007; 132: 325-37.
51. Aydın H, Sütçigil L: Uykuda Bilimsel işlevler. Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı. 2001; 2: 75-8.
52. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47(4): 499-511.
53. Aydın H, Özgen F. The effect of imipramine on depression, XXI. CINP Congress, Glaskow, 12-16 July, 1998, p. 270.
54. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47(4): 499-511.

55. Çiftçi B. Genel prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
56. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT: Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909-13.
57. Douglas JN. *Clinician's guide to sleep medicine* 2002; 5-12.
58. Kaynak H. Kaynak D. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42. Ocak 2005; 233-6.
59. Casey KR, Lefor MJ. Management of the hospitalized patient with sleep disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2002; 8(6):511-5.
60. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res* 1992;1:35-9.
61. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423-38.
62. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 2011;7:41-8.
63. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, et al. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005;128:2130-7.

64. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010;6:238-43.
65. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005;128:3350-7.
66. Oksenberg A, Arons E, Nassar K, et al. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010;6:343-8.
67. Köktürk O, Güven SF. Upper airway resistance syndrome. *Tuberk Toraks* 2003;51:216-26.
68. Ogunrinde O, Yue HJ, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome. *Chest PCCSU Article* (07.01.11). www.chest.org, 2011.
69. Morgenthaler TI, Kagrmanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006;29:1203-9.
70. Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:205-11.
71. İnönü H, Ulukavak Çiftçi T, Köktürk O. The clinical and polysomnographic features in complex sleep apnea syndrome. *Turk J Med Sci* 2010;40:693-9.
72. Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H. Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients. *Sleep Med* 2004;5:501-6.

73. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap syndrome. *Tuberk Toraks* 2003;51:333-48.
74. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care* 2010;55:1333-46.
75. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu. *Epidemiyoloji ve klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;1:40-5.
76. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
77. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.
78. 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.
79. ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. www.icsi.org (6.Ed.), 2008.
80. Hellenic Society of Sleep Disorders. Consensus statement on diagnosis and treatment of sleep-breathing disorders. *Pneumon* 2009;22(Suppl 1):53-74.
81. 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.

82. Ursavaş A, Göktaş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Olan Hastalarda Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesi. Türk Toraks Dergisi. 5(2): 079-083; 2004
83. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 48(3): 273-289; 2000
84. Aksu T., İlkay E. Obstrüktif uyku apne sendromu. Türk Kardiyol Dem Arş 35: 382-390; 2007
85. Dursunoğlu N., Dursunoğlu D., Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri – Derleme., Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 5: 41-5; 2005
86. Ursavaş A., Ege E., Uyku apne sendromu ve trafik kazaları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 30(1) 37-41, 2004
87. Kucera P., Goldenberg Z., Kurca E.. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use Bratisl Lek Listy 105 (3):108-116; 2004
88. Ertekin C. Sentral ve periferik EMG. Otonomik Sinir Sistemi. Sayfa; 889-899; 2006.
89. Shields R. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. Cleveland Clinic Journal of Medicine vol 76 suppl 2, April 2009.
90. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. Diab Vasc Dis Res. 5; 336-344; 2008

91. Nogues M., Stalberg E. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory. *Muscle Nerve Dec*; 12: 1001-8; 1989
92. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106(25):3143-421.
93. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
94. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1237-47.
95. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
96. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78
97. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5):467-72.
98. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5): 447-54.

99. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):207-17.
100. Everson CA, Laatsch CD, Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Feb;288(2):R 374-83.
101. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2002 Sep;122(3):829-39.
102. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 May 5;343(2):591-6.
103. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev.* 2007 Mar; 8 (2): 119-27.
104. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1;165(7):934-9.
105. von Kanel R, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Dimsdale JE. Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic syndrome: an investigation in 2 different study samples. *Metabolism.* 2007 Jul;56(7):969-76.

106. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
107. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007 Jan;92(1):67-78.
108. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893-900.
109. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):50-9.
110. Fidaner H, Alkın T. Mikst anksiyete depresyon ve eştanılı durumlar. *Duygudurum Dizisi* 2001;4:169-76.
111. Sertöz ÖÖ, Mete HE. Bedensel hastalıklarda depresyon. *Klinik Psikiyatri* 2004;Ek 2: 63- 9.
112. Tunçer Ö. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu. 2-3 Aralık 1999, İstanbul, s. 47-52.
113. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1996; 4:160-8.
114. Uzbay T. Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2004;Ek 4: 3-11.

115. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11: 1-16.
116. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety. *Depress Anxiety* 2000;(1): 2-19.
117. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 2. Baskı, New York, Cambridge University Press 2000; s.300.
118. Gulley LR, Nemeroff CN. The neurobiological basis of mixed depression-anxiety states. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (1): 16-9.
119. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002; 58: 1525-32.
120. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-10.
121. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir. Res.* 2001; 2: 315–9.
122. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.

123. Colrain IM, Bliwise D, DeCarli C, et al. The contribution of oxygen desaturation to the development of white matter hyperintensities in elderly male twins. *Sleep* 2002; 25: A3.
124. Kamba, M, Suto, Y, Ohta, Y, et al. Cerebral metabolism in sleep apnea: evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med.*1997; 156:296-8.
125. Kamba M, Inoue Y, Higami S, et al. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, September 1, 2001; 71(3): 334 –9.
126. Nogues M., Stalberg E. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory. *Muscle Nerve Dec*; 12: 1001-8; 1989
127. Bilgay Izci, Ardiç S, Fırat H et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale *Sleep Breath.* 2007 Oct ; 6.
128. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem, K. Predictors of Symptoms of Anxiety and Depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2005; 6:341-6
129. Feryal Çam Çeliker, Ömer Saatçioğlu Konversiyon bozukluğunda aleksitiminin depresyon ve anksiyeteye etkisi. *Klinik psikiyatri* 2002; 5: 229- 234
130. Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders* (2nded). 2005. Blackwell Publishing. 229-62.

131. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997; 20: 705-06.
132. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
133. Stradling JR. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax*. 1995;50:683-89.
134. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1997;45:7-11.
135. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Shelton T. The health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of treatment with continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *Br Med J*. 1997;314:851-860.
136. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*. 2004;26:533-42.
137. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2003;(4):41-51.
138. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol*. 1999;34:19-34.
139. Kinnula VL, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *FEBS*. 2004;1-6

140. Zhao J, Liu XJ, Ma JW et al. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004;77:89-98.
141. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010;13:166-171.
142. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
143. Pillar G, Lavie P (1998) Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest*, 114:697-703.
144. Sforza E, De Saint Hilaire Z, Pelissolo A ve ark. (2002) Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med*, 3:139-145.
145. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea, The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30–36.
146. Chung KF. Use of the Epworth Sleepiness Scale in Chinese patients with obstructive sleep apnea and normal hospital employees. *J Psychosom Res* 2000;49:367–372.
147. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376–381.
148. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D, Swann P, Campbell DA, Pierce RJ. Sleepiness, sleep-disordered

- breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1014– 1021
149. Maycock G. Sleepiness and driving: the experience of U.K. car drivers. *Accid Anal Prev* 1997;29:453-462
150. Powell NB, Schechtman KB, Riley RW, Li K, Guilleminault C. Sleepy driving: accidents and injury. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:217–22
151. Falling asleep while driving and automobile accidents among patients with obstructive sleep apnea– hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:333–334
152. Scarlata S, Pedone C, Curcio G, Cortese L, Chiurco D, Fontana D, Calabrese M, Fusiello R, Abbruzzese G, Santangelo S, Zito A, Incalzi RA, Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. *J Med Screen*. 2013 Dec;20(4):220-6.
153. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 8(5):1159-72; 1972
154. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373(9657):82-93; 2009
155. Ito R, Hamada H, Yokoyama A, Oshima M, Katayama H, Ohnishi H, Kadowaki T, Ishimaru S, Irifune K, Higaki J. Successful treatment of obstructive sleep apnea syndrome improves autonomic nervous system dysfunction. *Clin Exp Hypertens*. 27(2-3); 259-67; 2005

156. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arc Intern Med* 2000; 160: 898-904.
157. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. In: Report of a World Health Organization Consultation on Obesity, Geneva 1997. Switzerland: World Health Organization; 1998; 1-276.
158. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Ed: Fishman AP. New York: Mc Graw-Hill Book Company 1998; 1617-37.
159. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue; Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *The J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1151- 8.
160. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70: 473-9.
161. National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/nchs/>.
162. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B, fiipit T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002; PS-614.
163. Kırıçoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002; TP-058.

164. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue; Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1151-8.
165. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:22.
166. Verdaguer M, Levrat V, Lamour C, Paquereau J, Neau JP, Meurice JC. [Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in women: a specific entity?]. *Rev Mal Respir.* 2008 Dec;25(10):1279-88.
167. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006 May;47(5):840-5.
168. Kanbay A, Ulukavak Ciftci T, Kokturk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome *Turk J Med Sci* 2009;39:161-6.
169. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
170. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med.* 2001 Feb;249(2):153-61.

171. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):735-41.
172. Sogut A, Altin R, Uzun L, Ugur MB, Tomac N, Acun C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3--11-year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Mar;39(3):251-6.
173. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index:the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-7.
174. Young T, Blustein J, Finn L et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;20:608-13.
175. George CF, Nickerson PW, Hanly PJ et al. Sleep apnea patients have more automobile accidents. *Lancet* 1987;2:447.
176. Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndrome. In: Guilleminault C, Dement WC; eds. *Sleep apnea syndromes*. New York,NY:Alan R. Liss, 1978.
177. Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985;6:633-51.
178. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome, *Chest* 1998;114:697-703.

179. Andrews JG, Oei TP. The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Psychol Rev* 2004;24:1031-49.
180. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861-5.
181. Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstructin. *Arc Intern Med* 1977;137:296-300.
182. Kales A, Caldwell AB, Cadieux CD et al. Severe obstructive sleep apnea: II. Associated psychopathological and psychological consequences. *J Chronic Dis* 1985;38:427-34.
183. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry* 1989;50:348-51.
184. Mosko S, Zetin M, Glen S et al. Self reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep diorders patients. *J Clin Psychol* 1989;45:51-60.
185. Dahlof P, Ejnell H, Hallstrom T et al. A prospective evaluation of psychiatric morbidity in OSA patients undergoing UPPP. *J Sleep Res* 1992;1(Suppl):50.
186. Bliwise DL, Yesavage JA, Sink J et al. Depressive symptoms and impaired respiration in sleep. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:734- 735.

187. Cassel W. Sleep apnea and personality: cognitive effects and daytime sleepiness-psychosocial sequelae of sleep disordered breathing. *Sleep* 1993;16:856-8.
188. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, et al. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004;27:685–93.
189. Chen R, Xiong KP, Huang JY, Lian YX, Jin F, Li ZH, Zhao MY, Liu CF. Neurocognitive impairment in Chinese patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Respirology*. 2011 Jul;16(5):842-8.

