

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİMDALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA NAZAL  
SÜREKLİ POZİTİF HAVA YOLU BASINCININ SAĞ VENTRİKÜLER  
MYOKARDİYAL PERFORMANSA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hatice GÖZAÇAN

Trabzon 2011

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİMDALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA NAZAL  
SÜREKLİ POZİTİF HAVA YOLU BASINCININ SAĞ VENTRİKÜLER  
MYOKARDİYAL PERFORMANSA ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hatice GÖZAÇAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Funda ÖZTUNA

Trabzon 2011

## **Teşekkürler**

Uzmanlık eğitimim süresinde destek ve katkıları nedeniyle hocalarım Prof. Dr.Tevfik Özlü, Doç.Dr. Yılmaz Bülbül, Doç.Dr. Funda Öztuna, Yrd.Doç.Dr. Savaş Özsu, Yrd. Doç.Dr. Yasin Abul'a, tez çalışmam sırasında yardımları nedeniyle tez danışmanım Doç.Dr. Funda Öztuna'ya, Doç.Dr. Murat Topbaş'a, Prof.Dr. Caner Karahan'a, Prof. Dr. Merih Kutlu'ya, Dr. Gülhanım Kırış'a, Dr. Tuba Esen'e, uyku laboratuvarı teknisyenlerine ve birlikte çalıştığım arkadaşlarıma, her zaman desteğini yanımda hissettiğim eşime teşekkür ederim.

Dr. Hatice Gözaçan

2011

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV
TABLolar (ÇİZELGELER) ve ŞEKİLLER	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Uyku Fizyolojisi	2
2.1.1 NREM Uykusu	3
2.1.2 REM Uykusu	4
2.2 Obstruktif Uyku Apne sendromu	5
2.2.1 Tanımı	5
2.2.2 Tanı Kriterleri ve Bazı Tanımlamalar	6
2.2.3 Epidemiyoloji	7
2.2.4 Fizyopatoloji	8
2.2.5 Etyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.2.6 Tanı Yöntemleri	11
2.2.6.1 Klinik Tanı	12
2.2.6.2 Polisomnografi	13
2.2.7 Tedavi	16
2.2.7.1 Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi	16
2.2.7.2 Medikal Tedavi	17
2.2.7.3 Spesifik Tedavi	17
2.2.7.3.1 PAP Tedavisi	17
2.2.7.3.2 Ağız İçi Araç Tedavisi	19
2.2.7.3.3 Cerrahi Tedavi	20
2.2.8 OSAS'da Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişim Mekanizması	20
2.2.8.1 Akut Etkiler	21
2.2.8.2 Kronik Etkiler	22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	45

## KISALTMALAR

- AASM:** American Academy of Sleep Medicine  
**AHI:** Apne hipopne indeksi  
**APAP:** Automatic positive airway pressure  
**ASDA:** American Sleep Disorders Association  
**BPAP:** Bilevel positive airway pressure  
**CPAP:** Continuous positive airway pressure  
**EEG:** Elektroensefalografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**EMG:** Elektromiyografi  
**EOG:** Elektrokülografi  
**ESS:** Epworth sleepiness scale  
**GAUH:** Gündüz aşırı uykululuk hali  
**ICSD:** The International Classification of Sleep Disorders  
**IMA:** İskemi modifiye albumin  
**KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı  
**NREM:** Non rapid eye movement  
**NT-proBNP:** N terminal pro B-tipi natriüretik peptit  
**OSAS:** Obstruktif sleep apne sendromu,  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PSG:** Polisomnografi  
**RAS:** Retiküler aktive edici sistem  
**RDI:** Respiratory disturbance index  
**REM:** Rapid eye movement  
**RERA:** Respiratory effort related arousal  
**UARS:** Üst solunum yolu rezistansı sendromu  
**USB:** Uykuda solunum bozuklukları  
**ÜSY:** Üst solunum yolu  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## **TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ**

- Tablo 1.** Uyku Bozuklukları Sınıflaması
- Tablo 2.** Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması
- Tablo 3.** OSAS'la İlişkili Hastalıklar
- Tablo 4.** OSAS Semptomları
- Tablo 5.** Epworth Uykululuk Skalası
- Tablo 6.** Standart PSG Parametreleri
- Tablo 7.** AHİ'ne Göre OSAS Sınıflaması
- Tablo 8.** OSAS'da Cerrahi Tedavi Teknikleri
- Tablo 9.** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri
- Tablo 10.** Grupların Semptom, NT-proBNP, İMA ve EKO Değerleri
- Tablo 11.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Parametreleri
- Tablo 12.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografi Bulguları
- Tablo 13.** NT-proBNP, İMA ve Tei İndeksinin Diğer Parametreler ile Korelasyonu
- 
- Şekil 1.** PSG Kaydı (Santral apne)
- Şekil 2.** PSG Kaydı (Obstrüktif apne)
- Şekil 3.** Myokard performans indeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) orta yaşlı kadınların %2'sini ve erkeklerin %4'ünü etkileyen uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmaları ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalmayla karakterize, uykuda solunum bozuklukları içinde en sık görülen hastalıktır (1).

OSAS için risk faktörleri obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, anatomik faktörler, alkol, sedatif ilaçlar ve genetikdir. OSAS'da en sık rastlanan semptomlar şiddetli horlama, gündüz uykululuk hali, tanıklı apnedir. Günümüzde polisomnografi OSAS tanısında altın standart tanı yöntemidir (1).

OSAS'lı hastalarda, apne ve hipopne sırasında oluşan hipoksemi sonucu pulmoner hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir (2).

Kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan hafif OSAS'da ve orta-ağır dereceli OSAS'da altın standart tedavi yöntemi nazal sürekli pozitif hava yolu basıncıdır (nCPAP) (3). Daha önce yapılmış çalışmalarda, bu tedavinin sağ ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri ekokardiyografi ile gösterilmiştir (4,5). Bizim çalışmamızda sağ ventrikül Tei indeksi ile OSAS ağırlığı ilişkisi araştırılmıştır.

N Terminal Pro B-tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP), aşırı volüm ve distansiyona bağlı olarak her iki ventrikülden salgılanan, sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gösteren bir belirteçtir (6). Literatürde, OSAS hastalarında CPAP tedavisi öncesi ve sonrası NT-pro BNP düzeylerinin değerlendirildiği ve birbiriyle çelişkili sonuçların saptandığı farklı çalışmalar mevcuttur (7,8,9).

İskemi modifiye albumin (IMA), normal insan albuminin N-terminal bölgesinin iskemide değişime uğraması sonucu ile oluşur (10). Myokard iskemisini gösteren IMA, sadece kalp hastalıklarında değil hipoksemiyle seyreden pulmoner emboli vakalarında da yüksek saptanmıştır (11). Dolayısıyla, OSAS hastalarında gece hipoksemi görülmesi nedeniyle bu belirtecin de yüksek olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın amaçlarından biri de, IMA'nın bu vakalarda yükselip yükselmediğini ve NT-proBNP düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Uyku Fizyolojisi**

Uyku, insan yaşamının 1/3'ünü kapsayan fizyolojik bir gereksinimdir. Uyku genel kanının aksine basit bir dinlenme değildir. Uyku, genlerden ve hücre içi mekanizmalardan, hareketi, uyarılmışlığı, otonomik işlevleri, davranışı ve bilişsel işlevleri kontrol eden sinir ağlarına kadar biyolojik yapının her düzeyinde kontrol edilen ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyen bir durumdur (12).

Beyin sapından gelen asendan eksitator uyarıların kortikal aktivasyonu sağlanmasıyla uyanıklığın sağlandığı kabul edilmektedir. Beyin sapından gelen bu uyarıların ana kaynağı retiküler aktive edici sistemdir (RAS). Buradan talamusa ve talamustan talamokortikal yolla kortekse iletilen bu uyarılar, uyanıklığı devam ettirmektedir. Ancak RAS'ın tahrip edildiği deneysel çalışmalarda uyanıklık kaybının geri dönüşlü olabildiği gözlenmektedir. Böylece uyanıklığı sağlayan başka ek sistemler olabileceği anlaşılmaktadır. Kolinerjik bazal ön beyin çekirdekleri ve RAS'ın rostralinde yer alan histaminerjik nöronlar uyanıklığın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (13).

İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü Borbely'nin ikili süreç modeli ile açıklanmıştır. Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, döngüsel etkenler ve homeostatik etkenlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Döngüsel etkenler zaman ve ışık, homeostatik etkenler ise vücutta sentezlenen maddelerdir.

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Ancak kabaca ön hipotalamustan gelen döngüel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığı ile gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin uykuyu başlattığı kabul edilir. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oroksinerjik, beyin sapında gelen kolinerjik, noradrenarjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlatmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir.

Normal uykunun başlıca iki dönemi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uykudur (REM). Bu dönemler gecede dört-altı kez tekrarlanır ve bir döngü yaklaşık 90 dakika sürer (14,15)

### **2.1.1 NREM Uykusu**

NREM uykusu geleneksel olarak dört evreye ayrılmaktadır. Ancak Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından 2007 yılında yayınlanan Uyku ve İlişkili Olayların Skorum kitabında NREM uykusu, N uykusu olarak isimlendirilmiş ve üç evrede incelenmesi önerilmiştir (16).

NREM Evre 1, tüm gece uykusunun yaklaşık olarak % 2-5'ini oluşturmaktadır. Dakikalarla sınırlı olup uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Bu dönemde elektrookülografide yavaş göz küresi hareketleri gözlenir. EEG'de düşük voltajlı, mikst frekanslı aktivite gözlenir. Bu dönemde ve tüm NREM dönemleri süresince giderek azalan ancak kaybolmayan kas aktivitesi devam eder, hızlı göz hareketleri görülmez (17,18).

NREM Evre 2, tüm gece uykusunun yaklaşık %50-60'ıyla en uzun dönemini oluşturur. Düşük amplitütlü teta frekansında (4-7 Hz) temel EEG aktivitesi mevcuttur. Bu zeminde uyku içiği denen ve 12-14 Hz'lik kısa süreli, sinüzoidal dalgalarla, K kompleks denen yüksek voltajlı bifazik ve trifazik dalgalar mevcuttur. Uyku içiklerinin ve K komplekslerinin epizodik aralıklarla tekrarlanması bu dönemin karakteristik aktivitesidir (17,18).

NREM Evre 3, tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %20-25'ini oluşturmaktadır. Bu dönemde yüksek voltajlı, yavaş frekanslı delta (frekansı 0.5-4 Hz) dalgalar EEG'de temel aktiviteyi oluşturur. Bu yavaş dalga aktivitesinin amplitüdü artarak devam eder. Bu döneme yavaş dalga uykusu denilmesinin sebebi budur (17,18).

### **2.1.2 REM Uykusu**

Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğun iken diğer bazı zamanlarda göz

hareketleri çok az ya da yoktur. REM döneminin bu iki farklı durumu fazik ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Yaşamın ilk dekadı sırasında REM dönemi doğumdaki total uyku zamanının %50'sini kapsarken, adolosan dönemde %20-25 oranına inmektedir. REM uykusu ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir. REM döneminde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir. REM döneminde sadece göz küresi kasları, orta kulak ve diafragma kası atonik değildir. Pupiller en dar halindedir.

Sağlıklı normal bir uyku mimarisinde; uyanıklıktan uykuya evre 1 ile geçilerek başlanır, evre 2 yüzeysel uyku ile devam eder, sonra derin uyku dönemi olan evre 3'e geçilir. Derin uykudan sonra tekrar evre 2 yüzeysel uyku dönemi başlar ve uyku başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM uyku dönemine girilir. REM dönemi tamamlandığında uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur, kısa bir uyanıklık dönemi ya da doğrudan evre 2'ye dönerek ikinci siklusa geçilir ve bu sikluslar sabaha kadar 4-6 kez tekrarlanır (19).

Uyku hastalıklarının son sınıflaması 2005 yılında AASM tarafından yapılmıştır (ICSD-2). Bu sınıflamaya göre uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmıştır (20). (Tablo 1)

**Tablo 1.** Uyku bozuklukları sınıflaması ISCD-2

1. İnsomniler	5. Parasomniler
2. Uykuda Solunum Bozuklukları	6. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları
3. Solunum Bozukluğuna Bağlı Olmayan Hipersomniler	7. İzole Semptomlar, Normal Varyantlar
4. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	8. Diğer Uyku Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paternindeki patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir. OSAS, uykuda solunum bozuklukları ana grubu altında yer almaktadır. ISCD-2'ye göre uykuda solunum bozuklukları 4 ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır (Tablo 2) (20).

**Tablo 2.** Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflandırması ISCD-2

<b>1. Santral Uyku Apne Sendromu (CSA)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Primer</li><li>- Cheyne stokes solunumu</li><li>- Yüksekliğe bağlı periyodik solunum</li><li>- Medikal soruna bağlı</li><li>- İlaç ve madde bağımlılığına bağlı</li><li>- İnfant primer uyku apnesi</li></ul>
<b>2. OSAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Erişkinlerde OSAS</li><li>- Pediatrik OSAS</li></ul>
<b>3. Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İdiyopatik uyku ilişkili obstrüktif olmayan alveoler hipoventilasyon</li><li>- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu</li><li>- Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi</li><li>- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi</li><li>- Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi</li></ul>
<b>4. Diğer uykuda solunum bozuklukları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sınıflandırılmayan uyku apnesi/uykuda solunum bozuklukları</li></ul>

## **2.2 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

### **2.2.1. Tanımı**

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında solunumun durması nedeniyle gelişen kan oksijen saturasyonunda düşme sonrasında oluşan uyanıklık reaksiyonu ve solunumun düzelmesi ile karakterize, ataklarla seyreden ve bu durumun neden olduğu bir takım sistemik rahatsızlıkları içeren bir sendromdur (12).

### 2.2.2. Tanı Kriterleri ve Bazı Tanımlar

ICSD-2'ye göre OSAS tanısının konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden A, B ve D ya da C ve D kriterlerinin sağlanması gereklidir.

A- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

1. Uyanırken olan istemsiz uyku atakları, gündüz uykululuk hali, yorgunluk ya da uykusuzluk

2. Uykuda solunum durması, nefes darlığı ya da boğulma hissiyle uyanma

3. Tanıklı aşırı horlama, solunum durması ya da her ikisinin birlikte olması

B- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin tümünün bulunması;

1. Uykunun her saatinde 5 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, arousal ile ilişkili solunum çabasında artma)

2. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

C- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin tümünün bulunması;

1. Uykunun her saatinde 15 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, arousal ile ilişkili solunum çabasında artma)

2. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

D- Mevcut durumun madde bağımlılığı, medikal tedavi, norolojik ya da medikal hastalıklar ve başka bir uyku bozukluğuyla açıklanamaması (20).

**Apne:** Hava akımında oronasal airflowmetre ile saptanan, 10 saniye veya daha fazla süreyle kesilme olmasıdır (21).

**Obstruktif apne:** Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır (16).

**Santral apne:** Hem solunum çabası hem de hava akımının olmamasıdır (16).

**Mikst apne:** Apne ile birlikte hava akımının durduğu süre başlangıcında solunum çabası yokken sonrasında artan veya devam eden solunum çabasının olmasıdır (16).

**Hipopne:** Hipopne için 2 tanım vardır.

1. 10 saniye veya daha fazla süreyle solunum derinliğinde bazale göre en az %30 azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda %4 ya da daha fazla azalma

2. 10 saniye veya daha fazla süreyle solunum derinliğinde bazale göre en az %50 azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda %3 ya da daha fazla azalma veya arousal gelişimidir (16).

**Arousal:** Uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Apne ve hipopneyi sonlandırır. NREM fazında EEG frekansında 3 sn'den uzun süren artış olması, REM fazında ise EMG aktivitesinde azalma ile belirlenir. Arousal oksijen desaturasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler, verimliliğini azaltır. Halen tartışmalar olmasına karşın arousal oluşmasında birden fazla mekanizma rol oynuyor gibi gözükmektedir. Bunlar; hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direncidir (22,23).

**Arousal ile ilişkili solunum çabasında artma (RERA):** Apne ve hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan bir durumdur. Bu tanım için aşağıdaki iki kriterin birlikte bulunması gerekmektedir.

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

2. Bu olayın en az 10 saniye sürmesi

**Apne-Hipopne indeksi (AHI):** Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır (16).

**Solunum sıkıntısı indeksi (Respiratory Disturbance Index, RDI):** Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplam sayısını ifade eder (16).

### 2.2.3. Epidemiyoloji

OSAS tanısında standart tanı yöntemi polisomnografi (PSG) olduğu halde, PSG'nin pahalı, özel ekip ve cihaz gerektirmesi nedeniyle 90'lı yıllarda yalnızca oksimetre ile oksijen saturasyonu veya en fazla dört kanaldan horlama, torako-abdominal hareketler, vücut pozisyonu gibi parametreleri değerlendiren cihazlar kullanılarak OSAS prevalans çalışmaları yapılmıştır (24). Dolayısıyla eksik ya da hatalı sonuçlar verebilirler. Ancak bu cihazlar daha az maliyetle daha çok sayıda hastanın taranmasına olanak sağlarlar.

Bugüne dek epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma 1993 yılında yapılmış olan Wisconsin Uyku Kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada yaşları 30-60

arasında değişen 1453 habitüel horlaması olan hasta alınmış ve hastaların 602' sine PSG uygulanmıştır. AHİ değerinin >5, >10, >20 oluşuna göre kadınlarda sırasıyla %9, %5, %4, erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi yüksek oranlarda prevalans tespit edilmiştir (25).

Çeşitli ülkelerden birçok araştırmacı kendi toplumundaki OSAS prevalansı konusunda çalışmalar yapmış ve değişik sonuçlar bulunmuştur. 1995 yılında İngiliz Stradling 80'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını toplayıp, AHİ kriterleri üzerinden değerlendirmiştir. Buna göre OSAS prevalansı %1 ile 5 arasında değişmektedir (26).

Günümüzde hastalığın genel prevalansının %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran, diabetes mellitus ve astım prevalansından hiç de az olmayan bir orandır. Erişkin popülasyonda erkeklerin %50'si ve kadınların %30'unda horlama görülür ve bu horlayanların %3-5'inde hastalık görülmektedir (25). ABD ve batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda, insidans ortalama %2-4'tür. OSAS'lı hastaların %85-90'ı erkektir (27).

Ülkemizde OSAS prevalansı üzerine yapılan çalışmada; habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OSAS prevalansının ülke popülasyonuna uyarlaması sonucu, OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (28). Bu değerler literatürle oldukça uyumludur. Buna göre, ülkemizde bir milyonun üzerinde OSAS'lı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir.

#### **2.2.4. Fیزیopatoloji**

OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında, hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir.

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatatör kas aktivitesi arasında denge ile belirlenir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromuskuler, santral nedenler gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması hala tam olarak anlaşılmayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol

oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş “subatmosferik intraluminal basınç”, “ekspiratuar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output”, ve “Starling rezistansı” gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile “birleşik teori” oluşturulmuştur (2). Bu teoriye göre; küçük lümeni veya artmış ekstraluminal basıncı nedeniyle kollabe olmaya meyilli farengs, ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında en önemlisidir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatatörleri üzerine ventilatör motor output’un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (2).

Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliansta ve hava akımında artışa neden olur. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar (2).

#### **2.2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

**Yaş:** OSAS prevalansı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (29). 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 ÜSY obstrüksiyonuna eğilimi artırdığı sanılmaktadır (26).

**Cinsiyet:** Yapılan çalışmalarda erkeklerde oldukça yüksek OSAS prevalansı saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (30). Erkeklerin farengeal anatomik yapıları ve hava yolu morfolojileri obstrüksiyon oluşumuna daha yatkındır (31).

OSAS’lı kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenopozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve



östrojenin OSAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenopozal kadınlarda östrojen + progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (32).

**Obezite:** Obezitenin OSAS için major risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur (33-35). Özellikle santral obezite ÜSY çevresinde yağ birikimi ile ÜSY açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kilo artışının, gündüz uykululuk hali ve horlama alışkanlığında büyük artışa neden olduğunu göstermiştir (36). Bununla birlikte tüm obezlerin uyku apneik olmadıkları ve OSAS'ların %73'ünün obez olmadığı unutulmamalıdır (27).

**Boyun Çevresi:** OSAS'da boyun çevresi önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü ölçümler OSAS için belirgin risk faktörüdür. OSAS'lılarda lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipoz dokunun hava yoluna basısı nedeniyle lateral daralma meydana gelmektedir (37).

**Etnik Köken, Irk:** Afrika-Amerikan kökenlilerde ve Asyalılarda OSAS görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (38).

**Genetik Faktörler:** Bazı ailelerde OSAS insidansının ait oldukları toplumdakinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (39). Ailesinde OSAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). 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 (24).

**Alkol, İlaçlar ve Sigara:** Alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlar ÜSY nöromuskuler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini artırarak OSAS için risk teşkil ederler veya OSAS'ı ağırlaştırırlar. Bazı çalışmalarda alkol alımı ile OSAS ilişkisi saptanmamıştır (40). Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber hava yolu inflamasyonunu artırarak OSAS'a eğilimi artırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde horlama prevalansı daha yüksek bulunmuştur (40).

**İlişkili Hastalıklar:** OSAS'la pek çok klinik tablo arasında büyük bir overlap vardır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur (Tablo 3) (41)

**Tablo 3.** OSAS'la İlişkili Hastalıklar

<b>Üst solunum yolu patolojileri</b> Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, alerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları
<b>Akciğer hastalıkları</b> Obstrüktif (KOA, astım) ve restriktif akciğer hastalıkları
<b>Endokrin hastalıklar</b> Diabetes mellitus, hipotroidi, akromegali, obezite
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b> ASKH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
<b>GİS hastalıkları</b> Gastro-özofageal reflü
<b>Kollajen doku hastalıkları</b> SLE, romatoid artrit, CREST sendromu
<b>Nörolojik hastalıklar</b> Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, M.Gravis
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b> Depresyon, psikoz

### 2.2.6 Tanı Yöntemleri

OSAS tanısında altın standart tanı yöntemi tartışmasız polisomnografidir. (PSG) yeri tartışmasız kabul edilmiştir. Ancak dünyada ve ülkemizde uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça sınırlıdır. Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek hastalığın prognozu, gerekse uygun tedavinin verilmesi bakımından önemlidir. Bu nedenle OSAS'tan şüphelenilen olguların seçiminde, kesin tanı koydurmasa da pahalı, zaman alıcı ve özel ekipman gerektiren bir yöntem olan PSG öncesinde, diğer tanı yöntemleri yararlı olabilir.

### 2.2.6.1. Klinik Tanı

OSAS tanısında kullanılan yöntemler arasında, klinik tanının önemi büyüktür. Klinik tanı, uyku laboratuvarı olanakları kısıtlı ülkelerde bu merkezlere referans edilebilecek olguları belirler.

**Semptomlar:** OSAS hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Ancak hastalar OSAS'ın neden olduğu birçok kardiyovasküler, nöropsikiyatrik ve diğer komplikasyonlara ait semptomlarla farklı kliniklere başvurabilmektedir. OSAS semptomları genel olarak Tablo 4'de özetlenmektedir.

**Tablo 4.** OSAS Semptomları

<b>Major Semptomlar</b> -Horlama -Tanıklı apne -Gündüz aşırı uyku hali	<b>Kardiyopulmoner Semptomlar</b> -Uykuda boğulma hissi -Atipik göğüs ağrısı -Nokturnal aritmiler
<b>Nöropsikiyatrik Semptomlar</b> -Uyanınca baş ağrısı -Yetersiz ve bölünmüş uyku -İnsomnia -Karar verme yeteneğinde azalma -Hafıza zayıflaması, unutkanlık -Karakter ve kişilik değişiklikleri -Çevreye uyum güçlüğü -Depresyon, anksiyete, psikoz -Uykuda anormal motor aktivite	<b>Diğer Semptomlar</b> -Ağız kuruluğu -Gece terlemesi -Nokturnal öksürük -Noktüri, enürezis -Libido azalması, empotans -İştah kaybı -Gastroözefageal reflü

**Horlama:** Uykuda inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle üst hava yolundaki yumuşak dokunun hava akımıyla vibrasyonu sonucu gelişen gürültülü bir sestir. Tüm toplumlarda oldukça sık görülen bir semptomdur.

OSAS hastalarında, horlamanın devamlı ve gürültülü olması tipiktir. Basit horlamadan ayırt etmek için horlamanın niteliğini ve sıklığını sorgulamak gerekir. OSAS'lı hastalarda horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) görülmekte olup, sık tekrarlayan apnelere nedeniyle horlamanın düzensiz olması tipiktir (2). OSAS'ın

en sık görülen semptomu olan horlama hastaların %70-95'inde meydana gelir (42). Benzer bir çalışmada her gece horladığını ifade etmiş hastaların %80.2'sinde AHİ > 5 olarak bulunmuştur (43).

**Tanımlı Apne:** OSAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle, genellikle bunlara tanıklık eden eşleri ve yakınları hastanın hekime başvurmasını sağlar. Apne epizotları 10-60 saniye arasında değişmekte olup, nadiren 2 dakikaya uzayabilir (2). Hasta eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen 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 oronazal solunum bir sonraki apneye kadar sürer. Hastalar bu sırada uyanırlarsa nefes alamama ve boğulma hissi tarif ederler. Genelde huzursuz uyuduklarından ve yeterince uykularını alamadıklarından şikayet ederler (2). Bir çalışmada tanımlı apnenin sağlıklı toplumun %6'sında tespit edildiği akılda tutulmalıdır (42).

**Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH):** OSAS'lı hastalarda uykuda sık tekrarlayan apne epizotları uyku bölünmesi ile sonuçlanır. Bu uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uykuya ihtiyaç duyarlar. OSAS dışında birçok hastalıkta görülmesi nedeniyle GAUH spesifitesi düşük, ancak ağır OSAS'lı hastaların belirlenmesinde değerli bir semptomdur. Bir çalışmada, GAUH olan olgular arasında OSAS prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %60 bulunmuştur (2).

Günümüzde GAUH'un belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem Epworth uykululuk skalasıdır. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemde belirli durumlarda hastaların uykuya dalma olasılığı sorulur. Hastalara 0 ile 3 arasında puan verecekleri 8 adet soru yöneltilir. Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplanıp hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir. Toplam skor 0-24 puan arasında değişmektedir. 0-8 arası puan normal, 9-12 arası puan hafif uykululuk, 13-16 arası puan orta uykululuk ve 16 puan üzeri değerler ağır uykululuk olarak kabul edilmektedir (44).

#### **2.2.6.2. Polisomnografi**

Uykuda solunum bozuklukları ve diğer uyku bozukluklarını tespit etmede kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Uyku sırasında nörofizyolojik,

kardiyorespiratuar ve diğ er fizyolojik parametrelerin, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi olarak tanımlanır (21). OSAS tanısı için PSG’de kullanılması gereken standart parametreler Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Epworth Uykululuk Skalası

<b>Aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?</b>
1- Oturur durumda, gazete ve kitap okurken
2- Televizyon seyrederken
3- Pasif olarak toplum içinde otururken
4- Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda
5- Öğleden sonra uzanınca
6- Birisi ile oturup konuşurken
7- Alkol alınmayan öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken
8- Trafik durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken
<b>Değerlendirme</b>
0: Hiçbir zaman      2: Sıklıkla
1: Nadiren            3: Her zaman

**Tablo 6.** Standart PSG Parametreleri

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektromyografi (EMG-submentalis)
3. Elektromyografi (EMG-tibialis)
4. Elektrokülografi (EOG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Oro-nazal hava akımı
7. Torako-abdominal solunum hareketleri
8. Oksijen satürasyonu
9. Vücut pozisyonu

Oronazal hava akımı ve torakoabdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, tipi (obstrüktif/santral/mikst) ve apne süresi değerlendirilir. EEG, EMG (submental) ve EOG ile uyku evrelemesi ve patolojik bulguların varlığı

araştırılır. OSAS'lı olgularda derin uyku ve REM uykusu azalmış, yüzeysel uyku oranı ise artmıştır (21).

Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik veya non-apneik desatürasyon varlığı tespit edilir. EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin varlığı (ritim bozukluğu, myokardial iskemi, ventriküler hipertrofi, bradikardi-taşikardi) belirlenir. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır ve aritmiler görülebilir. EMG (tibialis) kaydıyla ise periyodik bacak hareketlerinin varlığı değerlendirilir (21,45).

Hastanın test boyunca yatış pozisyonu da apne skoru üzerine etkilidir. Özellikle supin pozisyonunda yatış sırasında apne ve oksijen desatürasyonlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle PSG'de hem yan hem sırtüstü pozisyonda kayıtlar alınmalıdır (46).

### **OSAS'da Karakteristik PSG Bulguları**

1. Yüzeysel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.

2. Sık tekrarlayan apneler (%80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar görülür.

3. Klinik önemi olan olgularda AHI >15'dir.

4. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizotları izlenir.

5. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.

6. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.

7. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizotları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur (21).

### **OSAS'ın Polisomnografik Sınıflaması**

Apne-hipopne indeksi 5'den büyük olgular OSAS olarak kabul edilirler. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 7'de görülmektedir (16).

**Tablo 7. AHİ'ne Göre OSAS Sınıflaması**

<b>AHİ</b>	<b>OSAS DERECESESİ</b>
AHİ < 5	Normal
AHİ 5-15	Hafif
AHİ 15-30	Orta
AHİ > 30	Ağır

### **2.2.7. Tedavi**

OSAS tanısı konan bir hastada; risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, medikal tedavi, cerrahi tedavi, ağız içi araç ve CPAP gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir.

#### **2.2.7.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi**

**Kilo Verme:** Obezite, OSAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerinden biridir. Morbid obezlerde %33 oranında OSAS kliniğine rastlanmıştır (35). Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo vererek OSAS kliniğinde belirgin düzeltilmeler kaydedilmiştir (3).

**Alkol, Sedatif-Hipnotik İlaçlar ve Sigaranın Bırakılması:** OSAS'lı kişilerin alkol kullanımı ile apne şiddeti ve süresinde artış olmaktadır. Alkol farenksin dilatatör kaslarını uyaran hipoglossal sinir iletisini azaltırken, diyafragmayı innerve eden frenik sinir üzerinde etki göstermez. Bu iki kas grubu arasındaki güç dengesi bozulup, inspiryum sırasında obstrüksiyon şiddeti artar. Alkol kullanımının kesilmesiyle bu olumsuz etki ortadan kalkar. Bu nedenle OSAS'lı kişilerin alkol kullanmaları engellenmelidir (3). OSAS'lı kişilerin narkotik, barbitürat ve benzodiazepin gibi sedatif ajanları kullanması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle semptomların artmasına neden olur.

Sigara içimi ile OSAS gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Farengeal mukozada irritasyona yol açarak inflamasyon ve konjesyona neden olur. OSAS gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olarak sigaranın kesilmesi gerekmektedir (3).

**Yatış Pozisyonunun Değiştirilmesi:** OSAS'lı hastaların %50-60'ında vücut pozisyonu apne ve hipopnelerin sıklığını etkilemektedir. Özellikle obez OSAS'lılar da karın içi organlarının supin pozisyonunda diyafragma hareketlerini olumsuz

yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir (3). AHİ genellikle supin pozisyonda artmakta, lateral pozisyonda ve başın 30–60 derece elevasyonunda azalmaktadır. Supin pozisyonda lateral pozisyona göre solunumsal olay sayısı 2 kat artmaktadır (47). Bu kişilerin pijama sırtlarına dikilerek tespit edilen set bir cisim (ör: tenis topu) veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir (3).

**Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi:** OSAS ile birlikte görülen ve semptomların şiddetini artıran bu hastalıkların tedavisi mutlaka yapılmalıdır. En sık görülenler; hipotiroidi, akromegali, nörolojik kas hastalıkları, diyabet, alerjik rinit, KOAH ve astım gibi solunumsal hastalıklardır.

Özellikle hipotiroidi ve akromegalinin tedavisiyle OSAS'ın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Alerjik rinit, nazal polip ve konka hipertrofisi gibi hastalıkların, hem OSAS gelişimi açısından hem de sonraki CPAP tedavisinin etkinliği açısından mutlaka tedavi edilmeleri gerekmektedir (3).

#### **2.2.7.2. Medikal Tedavi**

Teorik olarak, solunum dürtüsünün güçlendirilmesinin uykuda solunum bozukluğunu düzeltmesi beklenir. Bu amaçla verilen medroksiprogesteron asetat ve asetozolamid ile tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak düşük doz asetozolamidin santral apne sıklığını azalttığı bildirilmiştir (48). Trisiklik antidepresanlar, apne süresinin uzadığı ve oksijen desatürasyonunun arttığı uykudaki REM periyodunu kısaltırlar. İnsan çalışmalarındaki etkinlikleri değişken bulunmuştur. Ancak antikolinergik yan etkilerine rağmen trisiklik antidepresanlar OSAS tedavisinde kullanılmaktadır (49). Günümüzde kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (3).

#### **2.2.7.3. Spesifik Tedavi**

##### **2.2.7.3.1. PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi**

##### **CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)**

OSAS'da temel tedavi yöntemi, uyku sırasında üst solunum yolunun dışarıdan pozitif basınç uygulanarak açık tutulması esasına dayanan, pozitif hava



yolu basıncı (PAP) tedavisidir. OSAS'da ortaya çıkan hemen hemen tüm semptomlar ve komplikasyonlar üzerine etkilidir.

CPAP cihazı oda havasını sıkıştırarak pompalayan bir çeşit kompresördür. Yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum ve uygun bir maske ile ÜSY'ye pozitif basınç uygulayarak, mekanik bir stent etkisi ile uyku esnasında ÜSY'nin açık tutulması sağlanır.

Günümüzde CPAP cihazları genellikle 2-30 cm H<sub>2</sub>O basınç sağlamak için 20-60 L/dak akım oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. CPAP tüm bir solunum siklusu boyunca basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda ise basınç düştüğü ölçüde akımı artırır böylece ÜSY'de sürekli sabit basınç sağlar.

Etkin bir CPAP tedavisi için kullanılan maskenin önemi büyüktür. Bu nedenle hastanın konforuna uygun nazal, oral, oro-nazal ve burun yastıkçıkları gibi çok sayıda CPAP maskesi geliştirilmiştir. Öncelikle tercih edilmesi gereken nazal maskelerdir. Ekspire edilen havanın yeniden solunmasını engellemek için maskedeki küçük bir delik ile 10-15 L/dak hava ekspire edilir. Ayrıca CPAP cihazları genellikle nemlendirici veya O<sub>2</sub> ilavesine olanak tanıyan düzenekler içerirler (50).

CPAP, öncelikle AHİ > 15 olan orta-ağır OSAS'lılarda endikedir. AHİ 5-15 olanlarda, belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında uygulanır. AHİ < 5 olanlarda ise endikasyon yoktur. Ayrıca nazal obstrüksiyon (rinit, polip, septal deviasyon, tümör, travma), hipertrofik tonsil-adenoid vejetasyon, maksillofasiyal anomaliler (mikrognati, makrognati) gibi durumlarda CPAP tedavisi uygun değildir (51,52).

Bir gecelik CPAP uygulaması ile gerekli CPAP basıncının belirlenmesi işlemine CPAP titrasyonu denir. Bu işlemin amacı semptomları ortadan kaldıran en düşük basıncı belirlemektir. CPAP cihazlarının otomatik titrasyonlu (APAP: Automatic Positive Airway Pressure) ve rampa sistemli özel tipleri de mevcuttur. Rampa sistemi hemen tüm CPAP cihazlarında mevcuttur. CPAP cihazlarında, hasta için belirlenen etkin basınç değeri, gece uykuya dalmayı zorlaştırabilir. Bu durumda cihazların rampa özelliği devreye sokularak, cihaz belirlenen bir minimum basınçtan belirlenen sürede etkin basınca yavaş yavaş ulaşacak şekilde ayarlanır. Teorik olarak rampa sisteminin hasta uyumunu arttırdığı söylene de, CPAP kompliyansını

arttırdığına dair bilimsel bir çalışma bulunmamaktadır. APAP cihazları ÜSY'deki hava akımına göre uygulanan basıncı gece boyunca değiştiren cihazlardır. Böylece uyku evresi, vücut pozisyonu gibi nedenlerle gece boyunca değişen basınç ihtiyaçlarını karşılamak mümkün olmaktadır. Apneleri, arousalları, desatürasyonları ve semptomları önleme yönünde APAP ile klasik CPAP arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genellikle APAP, titrasyon amaçlı ve klasik CPAP cihazını kontrol edemeyen hastalarda tercih edilmektedir (52,53).

### **BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)**

Sürekli sabit basınç yerine ekspiryumda inspiriyuma göre daha düşük basınç uygulanır. Ekspiryumda hastanın daha düşük basınca karşı ekspiryum yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi sağlanır. CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda, OSAS'la birlikte restriktif akciğer hastalığı, KOAH veya obezite-hipoventilasyon sendromu bulunan durumlarda önerilmektedir (51,52).

### **2.2.7.3.2. Ağız İçi Araç Tedavisi**

OSAS tedavisinde son yıllarda kullanımı artan yaklaşımlardan birisi de oral aperey kullanımıdır. Bu apereyler üç ana grupta sınıflandırılırlar; mandibula ilerletme aracı (mandibular advancement device-MAD), dil tutucu araç (tongue retaining device-TRD), yumuşak damak kaldırıcıdır (soft plate lift-SPL).

MAD, OSAS tedavisinde en yaygın kullanılan apereydir. Alt veya üst veya her iki çenede dişler üzerine ortodontik yöntemle yerleştirilir. Uyku sırasında mandibulayı önde tutarak, dil kökünün öne çekilmesi ve retroglossal hava yolunun genişlemesini sağlar. İspirasyonda negatif basınç sonucu oluşan hava yolu kollapsına karşı direnci artırır.

TRD'ler dilin uç kısmını vakumlayarak öne çekerler ve bu sayede hava yolunu genişletirler. Yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Genellikle dilleri büyük olan hastalarda ve MAD kullanılmadığı durumlarda kullanılırlar.

SPL'ler en az kullanılan oral apereylerdir. Üst dişlere takılan ve arkaya doğru olan uzantısı yardımıyla yumuşak damağı kaldıran bu cihazların kullanımı kısıtlı ve OSAS tedavisindeki yeri tartışmalıdır (54).

Oral apereyler, CPAP kadar etkili olmamakla birlikte CPAP kullanamayan veya CPAP tedavisi başarılı olmayan hastalarda kilo verme, uyku pozisyonunu

değiştirme gibi davranışsal önlemlerle kontrol edilemeyen olgularda ve hafif OSAS hastalarında kullanılabilir (54).

### 2.2.7.3.3. Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, cerrahi düzeltme, anatomik bozukluğu olan hastalarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneği ile yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır. OSAS'lı olgularda uygulanan cerrahi teknikler Tablo 8'de görülmektedir (55).

**Tablo 8.** OSAS'da Cerrahi Tedavi Teknikleri

<b>Burun Ameliyatları</b>	Septoplasti Konka cerrahisi Nazal valv cerrahisi
<b>Orofarenks Ameliyatları</b>	Tonsillektomi Uvulektomi Uvulopalatofarengoplasti Uvulopalatoplasti
<b>Dil, Dil Kökü, Hyoid Ameliyatları</b>	Dil kökü rezeksiyonu-Midline glossektomi Radyofrekans ile dil kökü küçültülmesi Genioglossus ilerletme ameliyatları Hyoidin asılması ameliyatları Dil kökünün mandibulaya dikilmesi (Sleep-in)
<b>Maksillo-Mandibular İlerletme</b>	
<b>Trakeostomi</b>	

### 2.2.8. OSAS'ta Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişim Mekanizması

OSAS tekrarlayan apne ve arousal epizotları ile kardiyovasküler sistemi ciddi hormonal, nöral, hemodinamik ve mekanik etkilere maruz bırakmaktadır. OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerinde meydana getirdiği etkiler akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir.

### 2.2.8.1. Akut Etkiler

Apne epizodları sırasında, kapalı havayoluna karşı tekrarlayan zorlu inspirasyon büyük bir negatif intratorasik basınç oluşmasına neden olur. Aşırı negatif intratorasik basınç sağ ventriküle venöz dönüşü artırır (56,57). Sağ ventriküldeki bu volüm artışı interventriküler septumu sola iterek sol ventrikülün dolmasına engel olur (58,59). Dolum defekti sol ventrikülün azalmış relaksasyonu ile daha da bozulur (60). Ayrıca artan negatif basınçla atriyum, ventrikül ve aortada transmural gradiyent artar. Sonuç olarak, havayolu obstrüksiyonu akut olarak sol ventrikülün hem ön hem de ard yükünü artırır (61).

İkinci mekanizma olarak, apne ile meydana gelen hipoksi ve hiperkapni, santral ve periferik kemoreseptörleri uyararak sempatik aktiviteyi artırır (62). Sonuç olarak kalp atımı artar ve vasküler rezistansta artış kan basıncında derin dalgalanmalara neden olur. OSAS hastalarındaki bu tehlikeli stimuluslar, gece boyunca ani ve periyodik olarak myokard kontraktilitesini baskılamakta, kalp atım volümünü düşürmekte, sempatik sistemi aktive ederek kan basıncını, kalp atım hızını, myokard duvarındaki stresi yükseltmekte, parasempatik sistemi baskılamakta ve tüm vücudu oksidatif strese maruz bırakmaktadır (63).

### 2.2.8.2. Kronik Etkiler

**Sempatik Aktivasyon:** Sempatik aktivasyon gece ile sınırlı olmayıp gün boyu devam eder. Plazma ve idrarda gösterilen artmış norpinefrin konsantrasyonu ve mikronörografi ile kanıtlanmış yüksek kas sempatik sinir aktivitesi, sempatik aşırı aktivitenin gündüz de devam ettiğini göstermektedir (64,65). Sürekli sempatik aktivasyon uzun dönemde tip 1 iskelet kas fiber miktarında azalmaya, kardiyomiyosit hasarına, apoptoz kas yıkımına ve lipolize neden olarak anabolik/katabolik dengesizliklerle sonuçlanabilir (66). OSAS'lı hastalarda idrarda artmış katekolamin düzeyleri olduğu ve bu düzeylerin nazal CPAP tedavisinden sonra hem plazma hem de idrar katekolaminlerinde anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (67).

**Oksidatif Stres:** OSAS'ta tekrarlayıcı hipoksi ve reoksijenasyon epizodları oksidatif stres mekanizmalarını tetiklemekte ve serbest oksijen radikallerinin gelişimine neden olmaktadır (68). Oksidatif stres ayrıca inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin salınışını düzenleyen redoks duyarlı

transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda da rol almaktadır. OSAS varlığında bu faktörlerin aktivasyonunda da artış meydana gelmektedir (69).

**İnflamasyon:** OSAS hastalarında hipoksi ve oksidatif stres, sistemik inflamasyonun tetiklenmesinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Ryan ve arkadaşları, in vitro olarak aralıklı hipoksi ve reoksijenasyon ile ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin proinflamatuvar transkripsiyon faktörü kappa-B'yi seçici olarak aktive ettiğini göstermiştir (70). OSAS'lı hastalarda CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek olduğu ve nazal CPAP tedavisiyle bu belirteçlerin düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (71-73).

**Endotelial Disfonksiyon:** Sistemik inflamasyon, sempatik aktivasyon, kan basıncı dalgalanmaları ve oksidatif stres endotelial disfonksiyon gelişiminde rol oynamaktadır. OSAS hastalarında bozulmuş endotelial disfonksiyon, artmış endotelin seviyesi ve azalmış nitrik oksit aktivitesi tanımlanmıştır (74,75). Bu parametrelerin tümünün CPAP tedavisi ile normal seviyelere inmesinden dolayı OSAS sonucu olduğu kabul edilmektedir (76). Ayrıca OSAS hastalarında saptanan yüksek endotelin seviyesinin bu hastalarda HT gelişmesinde rolü olduğu çalışmalarla desteklenmektedir (77).

**İnsülin Rezistansı ve Lipid Metabolizması:** Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak OSAS ile glukoz intoleransı ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi ortaya konmuştur (78,79). OSAS hastalarında yüksek glukoz seviyeleri tespit edilmiş olup tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları saptanmıştır (80,81). OSAS hastalarında kilo alımını kontrol eden leptin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (82)

**Hiperkoagülasyon:** OSAS hastalarında yüksek sıklıkta görülen vasküler hastalıklar için önerilen bir diğer mekanizma koagülasyona yatkınlık durumudur. Artmış prokoagülan aktiviteye hipoksi ve daha önemlisi reoksijenizasyon neden olur (83,84). OSAS'ta artmış trombosit aktivasyonu, artmış fibrinojen ve diğer trombotik risk faktörlerinin olduğu (85,86), dolayısıyla hiperkoagülasyonun olduğu gösterilmiştir (87).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Eylül 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında başvuran, polisomnografi çekilerek orta-ağır OSAS (AHI>15) tanısı konan, nCPAP tedavisi başlanması planlanan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerini taşımayan erişkin ( $\geq 18$  yaş) 23 hasta dahil edildi. Ayrıca aşırı gündüz uykusu olmayan, epworth uyku skoru 10'un altında olan, yaş uyumlu 23 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama Kriterleri :

1. OSAS dışında başka bir uyku ilişkili solunum hastalığı olanlar
2. Tanı konulmuş akciğer hastalığı olanlar
3. Atrial fibrilasyonu, dal bloğu, atriyoventriküler bloğu olanlar ve pacemaker takılı olanlar
4. Sol ventrikül disfonksiyonu (EF< %50), iskemik veya valvüler kalp hastalığı ve kardiyomyopatisi olanlar
5. Böbrek yetmezliği olanlar (serum kreatinin>2 mg/dl)
6. Çalışma sırasında kliniğinde kötüleşme olan veya hastaneye yatırılan ve ortalama 3.5 saat/gece'den az nCPAP tedavisi alanlar
7. Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

İlk başvuruda hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, meslek bilgileri kaydedildi. Sigara ve alkol kullanımı, kullanıyor ise kullanım miktarı ve süresi, komorbid hastalık ve ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Hasta dosya bilgileri rutin tetkikler yönünden (hemoglobün, hematokrit, BUN, kreatinin, TSH, FT3, FT4, PA akciğer grafisi) gözden geçirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ: ağırlık/boy<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>) olarak hesaplandı. VKİ<20 kg/m<sup>2</sup> düşük, VKİ:20-24,9 kg/m<sup>2</sup> normal, VKİ:25-29,9 kg/m<sup>2</sup> aşırı kilolu ve VKİ $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> obez olarak değerlendirildi. Sistemik kan basıncı, 10 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ üst koldan ölçüldü.

Hipertansiyon; sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mm Hg, diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mm Hg olması veya antihipertansif ilaç kullanımını olarak tanımlandı.

### 3.2 Polisomnografi

Bu çalışmada PSG çekimleri KTÜ Tıp Fakültesi Uyku Ünitesinde, teknisyen gözetiminde ve hastaların spontan uykusunda ALİCE Sleepware (Respironics inc.) cihazı kullanılarak yapıldı. Hastalar normal yatağa gitme sürelerinden önce odalarına alınarak, uyuması istenilen odaya alışmaları sağlandı. Hastalara elektrot bağlama işleminden sonra, tüm elektrotların bilgisayardan kontrol edilmesini takiben hastalar yalnız bırakıldı.

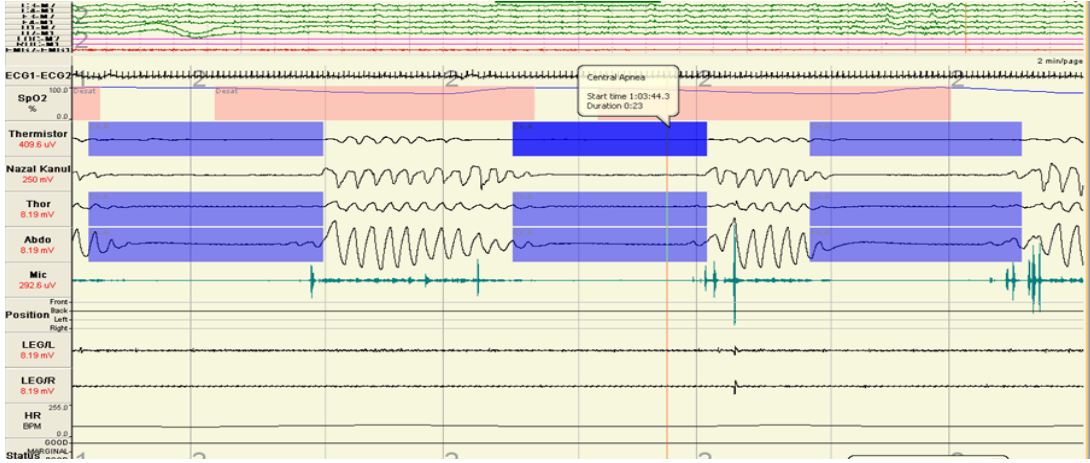
Elektroensefalografik (F3M2, F4M1, C3M2, C4M1, O1M2, O2M1), elektrookülografik, submental elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Boyuna yerleştirilen mikrofon yardımıyla solunum sesleri kaydedilirken, toraks ve abdominal pnömobantlar ile göğüs ve karın duvarı hareketleri izlenerek solunum çabası tetkik edildi. Oronazal hava akımı termistör ve oronazal kanülle kaydedildi. Uyku süresince oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile ölçüldü. Bacak hareketlerinin elektromiyografik incelemesi, her iki alt ekstremitte tibialis anteriora yerleştirilen elektrotlarla kaydedildi. Pozisyon aparatı ile hastanın yatış pozisyonu takip edildi. Bütün işlem ve kayıtlar teknisyenin gözetimi altında oldu.

PSG kayıtları 30 saniyelik epoklar halinde uluslararası uyku bozuklukları kriterlerine göre (AASM-2007) skorlandı (16). Nazal hava akımının en az 10 sn boyunca izlenmemesi apne, hava akımının en az 10 sn boyunca %50 oranında azalması ve bu azalmanın aruosal ve/veya en az %3'lük oksijen desaturasyonu ile birlikte olması hipopne olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi, uyku saati başına düşen ortalama apne ve hipopne sayısına göre hesaplandı.

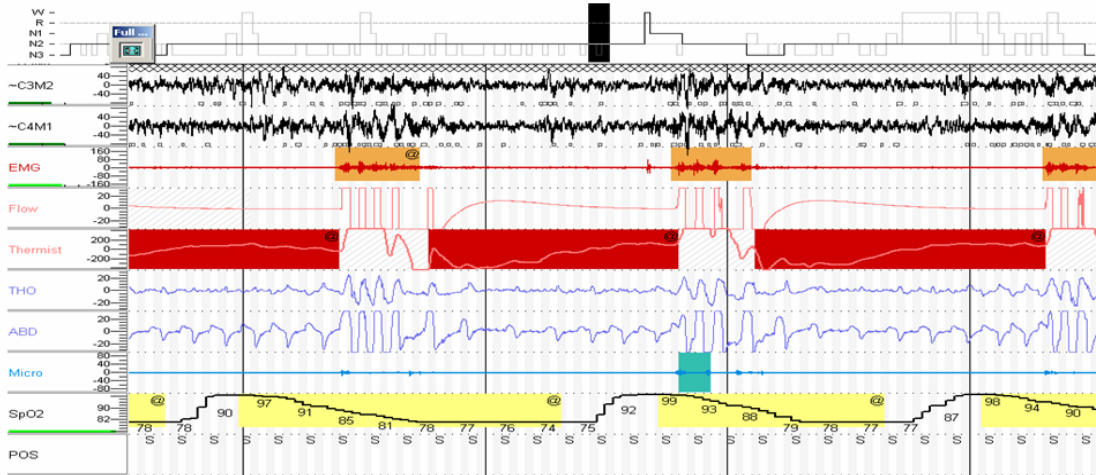
Polisomnografik inceleme sonucunda CPAP tedavisine karar verilen hastalar, onam formu alındıktan sonra etkili basıncı tespit etmek amacıyla yeniden uyku laboratuvarına yatırıldı. İkinci gece kayıtlarında CPAP titrasyonuna 4 cm H<sub>2</sub>O basıncında başlandı ve anormal solunum olayları görülmeyene kadar basınç kademeli olarak yükseltildi. Böylece her hasta için uykuda meydana gelen tüm anormal

solunum olaylarını ortadan kaldıran en uygun CPAP basıncı belirlendi. Titrasyonun yapıldığı bu gecede aynı zamanda hastalara cihazın kullanımı da öğretildi ve sağlık kurulu raporu düzenlenerek CPAP cihazını ‘Sosyal Güvenlik Kurumu’ndan almaları sağlandı. Hastaların CPAP cihazlarını her gece en az 3.5 saat ve gecelerin %70’inde kullanmış olmaları, etkin kullanım olarak kabul edildi. Tedaviye başladıktan sonra, 1. ve 3. aylarda, CPAP tedavisine ne kadar uyum sağladıklarını tespit etmek amacıyla cihazlarını gecede kaç saat kullandıkları sorgulanarak subjektif değerlendirme yapıldı.

**Şekil 1.** PSG Kaydı (Santral apne)



**Şekil 2.** PSG Kaydı (Obstruktif apne)





### **3.2. Epworth Uykululuk Skoru**

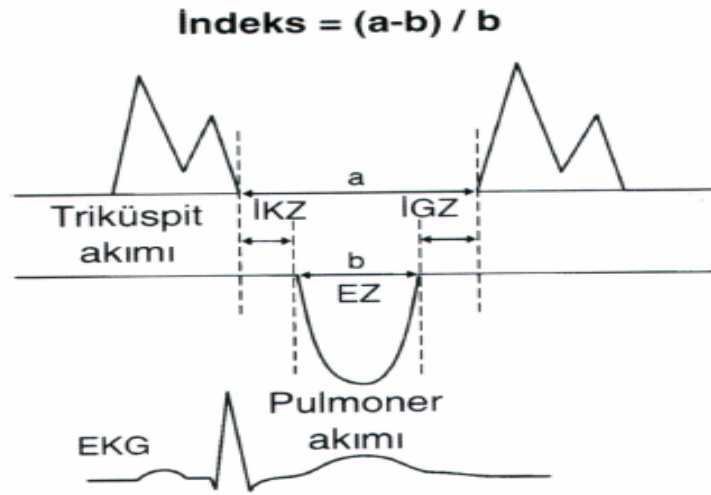
Çalışmaya alınan her hastada Epworth uykululuk skalası dolduruldu. Sekiz sorudan oluşan ölçekte, hastaların her soruya karşılık 0 ile 3 puan vermesi istendi. Toplam puanlamanın 0–24 arasında değiştiği ölçekte; 0–8 puan normal, 9–12 puan hafif, 13–16 puan orta ve 16 puan üzeri değerler ağır uykululuk olarak kabul edildi. Epworth uyku puanı 10'un altında olanlar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

### **3.3. Ekokardiyografi**

Hastalara nCPAP tedavisi başlangıcından önce ve tedavi sonrası 3.ayda, kontrol grubuna ise çalışma süresince bir kez iki boyutlu pulsed-wave doppler ve doku doppler görüntüleme yöntemi ile ekokardiyografi yapıldı. İncelemeler, KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD'nda Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazıyla 2.5 MHz prob kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda hastaların klinik ve laboratuvar verilerinden habersiz bir kardiyolog tarafından yapıldı. Doppler kayıtları 100 mm/sn kayıt hızında, eş zamanlı tek derivasyonlu EKG kaydı ile gerçekleştirildi. Bütün ölçümler birbirini takip eden üç siklusta yapıldı ve bunların ortalamaları kaydedildi. Doppler ölçümleri, akım parametrelerinin solunumdan etkilenmemesi ve daha tutarlı olması nedeniyle ekspirium sonunda yapıldı. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları için Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. Sistolik pulmoner arter basıncı, triküspit yetersizlik jetinin maksimum hızı kullanılarak hesaplanan transtriküspit gradiyente, ortalama sağ atriyal basıncın eklenmesi ile ölçüldü. Sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını global olarak değerlendirebilmek için miyokard performans indeksi (Tei indeksi) hesaplandı. Triküspit akım Doppler trasesi apikal 4 boşluk görüntüsünde pulsed wave Doppler'in örnekleme volümü, triküspit kapak uçlarına konularak elde edildi. Parasternal kısa aks görüntülerde ise örnekleme volümü, pulmoner kapakların hemen altına yerleştirilerek sağ ventrikül çıkış yolundan Doppler akım trasesi elde edildi. Apikal 4 boşluk görüntüde triküspit yetersizlik akımı süresinden (veya transtriküspit Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden), parasternal

kısa aks görüntüden pulsed wave Doppler ile sağ ventrikül çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değerin ejeksiyon süresine bölünmesi ile Tei indeksi hesaplandı. Bir diğer şekilde ise Tei indeksi, izovolumetrik kasılma zamanı (İKZ) ile izovolumetrik gevşeme zamanlarının (İGZ) toplamının, pulmoner ejeksiyon süresine (EZ) oranlanması ile hesaplandı (Şekil 1). Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin normal değeri  $0,28 \pm 0,04$  olarak kabul edildi. (Şekil 3).

**Şekil 3.** Miyokard Performans İndeksi



### 3.4. Biyokimyasal Analiz

Çalışma hastalarından CPAP tedavisi başlangıcından önce ve tedavi sonrası 3. ayda, kontrol grubunda ise çalışma süresince bir kez venöz kan alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan Eylül 2009- Eylül 2010 tarihleri arasında 5 mL venöz kan örnekleri separator jel içeren vakutainer tüplere alındı. Örnekler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve bu örnekler NT-pro BNP ve İMA analizleri için  $-80\text{ C}^{\circ}$  de saklandı.

### **3.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA) Ölçümü**

İMA tayininde albuminin kobalta azalan bağlanma kapasitesi David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolorometrik tayin metodu ile yapıldı (88). Bu metod ile iskemi ve oksidatif stresin etkisiyle metal iyonlarını bağlama kapasitesi azalan albüminin deneysel olarak ortama ilave edilen kobaltı bağlama kapasitesi ölçülerek normal örnekler ile karşılaştırılmaktadır. Sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. David Bar ve arkadaşlarının bu çalışmalarda önerdikleri gibi 0,400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını dolayısıyla da iskemi gösterdiği kabul edilirken, 0,400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirildi.

### **3.6. N Terminal Pro B-tipi Natriüretik Peptit (NT-pro BNP) Ölçümü**

Serum NT-proBNP tayinleri Roche Cobas 6000 otoanalizöründe orijinal kitleri kullanılarak (proBNP II Cobas, Roche Diagnostics) gerçekleştirildi. Sistem NT-proBNP ölçümü sandviç tip elektrokemilüminesans (ECLIA) prensibine göre yapılmıştır. NT-proBNP cutoff değeri < 125 pg/mL olarak belirlenmiştir.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan veriler Student-t testi, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. NT-proBNP, İMA ve Tei indeksinin; AHİ skoru, VKİ, TA, EF, PAB ve epworth uyku ölçeği arasındaki ilişkisi Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulguları Mc Nemar testi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Eylül 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Belirlenen tarihler arasında hastanemiz uyku ünitesinde toplam 242 kişiye polisomnografi yapıldı. Bu dönem içinde daha önce yapılmış polisomnografi sonucuna göre orta ve ağır OSAS tanısı alan 84 kişiye CPAP titrasyon testi yapıldı. BPAP titrasyon yapılan kişi sayısı 11 idi. CPAP titrasyon yapılan 84 kişiden 27'si noroloji polikliniği, 4'ü psikiyatri polikliniğinden başvuruyordu. Geriye kalan 53 kişi KBB ve göğüs hastalıkları polikliniğinden başvurmuş olgular idi. Bu 53 kişiden, bizim çalışma kriterlerimize uyan 30 OSAS hastası çalışmaya alındı. Çalışma sırasında 4 hasta nCPAP tedavisini tolere edemediğinden, 1 hastada nCPAP tedavisi efektif bulunmayıp BPAP tedavisine başlandığından, 1 hasta çalışmayı kabul etmediğinden, 1 hastada çalışma sonuçları değerlendirildiğinde başlangıç ve kontrol NT-proBNP değeri en alt sınırdan saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Epworth uyku skoru 10'un altında olan, yaş uyumlu 24 kişi kontrol grubu olarak alındı fakat 1 olguda NT-proBNP değeri normal değerlerin çok üzerinde bulunduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan 23 olgunun 6'sı orta ve 17'si ağır OSAS tanısı mevcuttu.

OSAS grubunun yaş ortalaması  $53,6 \pm 7,1$ /yıl, kontrol grubunun ise  $53,7 \pm 6,5$ /yıl idi. Hastaların ve kontrol grubunun 9'u (%39,2) bayan ve 14'ü (%60,8) erkekti.

OSAS grubunda VKİ ortalaması  $34,8 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $25,8 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>, olarak saptandı. VKİ; OSAS grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). OSAS grubunda 17 (%73,91), kontrol grubunda 1 (%4,34) kişide obezite mevcuttu ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

OSAS grubunda sigara kullanım süresi ortalaması  $12,6 \pm 12,5$ /yıl, kontrol grubunda  $1,4 \pm 4,5$ /yıl idi. Sigara kullanım süresi; OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). OSAS grubunda alkol kullanımı 4 (%7,4), kontrol grubunda ise 1 (%4,3) kişide vardı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Her iki grup eşlik eden sistemik hastalıklar açısından karşılaştırıldı. OSAS grubunun 13'ünde (%56,5) hipertansiyon, 4'ünde (%17,4) diabetes mellitus mevcuttu. Kontrol grubunun 2'sinde (%8,7) HT mevcuttu, DM olan yoktu.

Hipertansiyonun; OSAS grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha sık bulunduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

OSAS grubunun 15'inde (%65), kontrol grubunun 2'sinde (%8,7) antihipertansif ilaç kullanım öyküsü mevcut idi. Antihipertansif ilaç kullanımının; OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

OSAS grubunda solunum ve nabız sayısı ortalaması sırasıyla  $13,1\pm 1,2$ /dk ve  $78,3\pm 3,7$ /dk, kontrol grubunda ise  $12,5\pm 0,09$ /dk ve  $74,4\pm 3,4$ /dk idi. Nabız sayısı; OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu ( $p<0,05$ ), solunum sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

OSAS grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla  $133,7\pm 8,7$  mm/Hg ve  $81,3\pm 6,4$  mm/Hg, kontrol grubunda ise  $126,3\pm 5,7$  mm/Hg ve  $80,2\pm 3,5$  mm/Hg idi. İki grup arasında diyastolik kan basıncı açısından anlamlı farklılık saptanmadı fakat sistolik kan basıncı OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Değerler	Hasta (n:23)	Kontrol (n:23)	P
Yaş (yıl)	$53,6 \pm 7,1$	$53,7 \pm 6,5$	0,983
Cinsiyet (K/E)	9/14	9/14	1,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$34,8 \pm 7,8$	$25,8 \pm 1,7$	<b>&lt;0,0005</b>
Obezite	17 (%73,91)	1 (%4,34)	<b>&lt;0,0005</b>
Sigara Kullanımı (paket/yıl)	$12,6 \pm 12,5$	$1,4 \pm 4,5$	<b>&lt;0,0005</b>
Alkol Kullanımı (yıl)	4 (%7,4)	1 (%4,3)	0,346
Hipertansiyon	13 (%56,5)	2 (%8,7)	<b>0,002</b>
Antihipertansif Tedavi	15 (%65)	2 (%8,7)	<b>&lt;0,0005</b>
Diyabetes Mellitus	4 (%17,4)	0 (%0)	0,109
Solunum sayısı (/dk)	$13,1 \pm 1,2$	$12,5 \pm 0,09$	0,127
Nabız (/dk)	$78,3 \pm 3,7$	$74,4 \pm 3,4$	<b>0,001</b>
Sistolik TA (mm/Hg)	$133,7 \pm 8,7$	$126,3 \pm 5,7$	<b>0,002</b>
Diyastolik TA (mm/Hg)	$81,3 \pm 6,4$	$80,2 \pm 3,5$	0,288

Hastaların en önemli başvuru semptomları %100 olguda horlama, %91,3 olguda tanıklı apne, %87 olguda gündüz aşırı uykululuk hali ve %34,8 kadarında da dispne idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirtilen semptomların OSAS grubunda anlamlı yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Epworth skoru, OSAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $9,17\pm 5,10$ 'a karşın  $0,26\pm 0,54$ ,  $p<0,05$ ).

OSAS grubunda NT-proBNP değerleri ortalaması  $89,3\pm 128,7$  pg/mL, kontrol grubunda ise  $33,8\pm 21,5$  pg/mL olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OSAS ve kontrol grubunda, NT-proBNP minimum ve maksimum değeri sırasıyla  $7,8-522,6$  ve  $5-86,49$  pg/mL olarak bulundu. İki grup arasındaki farkın anlamlı bulunmaması, NT-proBNP minimum ve maksimum değerleri arasındaki bu varyasyona bağlandı.

OSAS grubunda İMA değerleri ortalaması  $0,493\pm 0,052$  ABSU, kontrol grubunda ise  $0,453\pm 0,092$  ABSU idi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

OSAS grubunda sağ ventriküler Tei indeks değerleri ortalaması  $0,323\pm 0,095$ , kontrol grubunda ise  $0,251\pm 0,01$  idi ve OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

OSAS grubunda pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu ortalaması sırasıyla  $21,8\pm 5,9$  mm/Hg ve  $63,6\pm 3,9$ , kontrol grubunda ise  $22,1\pm 4,4$  mm/Hg ve  $65,0\pm 1,4$  idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların Semptom, NT-proBNP, İMA ve EKO Değerleri

Değerler	Hasta (n:23)	Kontrol (n:23)	p
Horlama	23 (%100)	0 (%0)	<b>&lt;0,0005</b>
Tanıklı Apne	21 (%91,3)	0(%0)	<b>&lt;0,0005</b>
GUH	20 (%87)	0 (%0)	<b>&lt;0,0005</b>
Dispne	8 (%34,8)	0 (%0)	<b>0,0004</b>
Epworth Uyku Skoru	$9,17 \pm 5,10$	$0,26 \pm 0,54$	<b>&lt;0,0005</b>
NT-proBNP (pg/mL)	$89,3 \pm 128,7$	$33,8 \pm 21,5$	0,146
İMA (ABSU)	$0,493 \pm 0,052$	$0,453 \pm 0,092$	0,075
RV Tei İndeks	$0,323 \pm 0,095$	$0,251 \pm 0,010$	<b>0,020</b>
PAB (mm/Hg)	$21,8 \pm 5,9$	$22,1 \pm 4,4$	0,475
EF	$63,6 \pm 3,9$	$65 \pm 1,4$	0,121

Hastalar, gece ortalama  $4,36\pm0,5$ /saat süresince nCPAP cihazı kullandılar. Tedavi sonrası hastaların tümü horlama, apne ve gündüz uyukuluk hali şikayetlerinin olmadığını belirttiler.

Hastaların, nCPAP tedavisi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalaması sırasıyla  $130,4\pm6,7$  mm/Hg ve  $79,8\pm4,1$  mm/Hg idi. Sistolik kan basıncı; tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların tedavi sonrası nabız sayısı ve AHİ ortalaması sırasıyla  $75,4\pm2,8$ /dk ve  $3,9\pm4,3$  olay/saat idi ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşme saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların tedavi sonrası NT-proBNP değerleri ortalaması  $71,7\pm79,8$  pg/mL olarak saptandı. Tedavi öncesine göre NT-proBNP değerlerinde azalma saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. OSAS grubunda 1 hastanın tedavi sonrası NT-proBNP değeri öncesine göre çelişkili bir şekilde anormal yüksek saptandı ve bu değer istatistiksel analize dahil edilmedi.

Hastaların tedavi sonrası İMA değerleri ortalaması  $0,515\pm0,089$  ABSU idi ve tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların tedavi sonrası sağ ventriküler Tei indeks değerleri ortalaması  $0,313\pm0,086$  idi ve tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların tedavi sonrası pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu ortalaması sırasıyla  $20,3\pm5,8$  mm/Hg ve  $63,5\pm3,5$  idi ve tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların gece saptanan minimum oksijen saturasyonu %40, ortalama oksijen saturasyonu ise %89 olarak saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası desaturasyon indeksi ortalaması sırasıyla  $48,08\pm24,2$  ve  $2,50\pm1,7$  idi ve tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşme saptandı ( $p<0,05$ ). Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası parametreleri Tablo 11’de sunulmuştur.

Hastalara başlangıçta yapılan ekokardiyografide saptanmış olan patolojik bulguların tedavi sonrasında anlamlı olarak değişmediği görüldü (Tablo12).

**Tablo 11.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Parametreleri

<b>Değerler</b>	<b>Bazal</b>	<b>CPAP Sonrası</b>	<b>p</b>
Sistolik TA (mm/Hg)	133,7 ± 8,7	130,4 ± 6,7	<b>0,001</b>
Diastolik TA (mm/Hg)	81,3 ± 6,4	79,8 ± 4,1	0,312
Nabız (/dk)	78,3 ± 3,7	75,4 ± 2,8	<b>&lt;0,0005</b>
AHI (olay/saat)	50,5 ± 26,6	3,9 ± 4,3	<b>&lt;0,0005</b>
NT-proBNP (pg/mL)	89,3 ± 128,7	71,7 ± 79,8	0,249
İMA (ABSU)	0,493 ± 0,052	0,515 ± 0,089	0,222
RV Tei indeks	0,323 ± 0,095	0,313 ± 0,086	0,729
PAB (mm/Hg)	21,8 ± 5,9	20,3 ± 5,8	0,269
EF	63,6 ± 3,9	63,5 ± 3,5	0,961
Desatürasyon indeks	48,08 ± 24,2	2,50 ± 1,7	<b>&lt;0,0005</b>

**Tablo 12.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografi Bulguları

<b>Eko Bulguları</b>	<b>Bazal (n:23)</b>	<b>CPAP Sonrası (n:23)</b>	<b>p</b>
Sol Atrium Dilatasyonu	3 ( %13,04 )	3 ( %13,04 )	0,250
Sol Ventrikül Hipertrofisi	5 ( %21,7 )	4 ( %17,39 )	1
Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu	0 ( %0 )	1 ( %4,34 )	1
Sol Ventrikül Diastolik Disfonksiyonu	3 ( %13,04 )	10 ( %43,47 )	1
Sağ Ventrikül Dilatasyonu	1 ( %4,34 )	0 ( %0 )	1
Pulmoner Hipertansiyon	1 ( %4,34 )	0 ( %0 )	1
Aort Kökü Dilatasyonu	0 ( %0 )	2 ( %8,69 )	1

NT-proBNP, İMA ve Tei indeksinin; AHI skoru, VKİ, TA, EF, PAB, desatürasyon indeksi ve epworth uyku ölçeği arasındaki korelasyon Tablo 13’de sunulmuştur.



**Tablo 13.** NT-proBNP, İMA ve Tei İndeksinin Diğer Parametreler ile Korelasyonu

	RVTei	BNP	İMA	AHİ	VKİ	STA	DTA	PAB	EF	Epwort
RVTei										
r	1,000	0,242	-0,240	-0,412	-0,141	0,068	0,047	-0,109	0,046	0,243
P		0,279	0,270	0,051	0,521	0,759	0,831	0,620	0,836	0,263
BNP										
r	0,242	1,000	0,412	<b>0,442</b>	0,416	0,220	0,191	0,279	-0,024	0,392
P	0,279		0,057	<b>0,039</b>	0,054	0,326	0,393	0,209	0,916	0,071
İMA										
r	-0,240	0,412	1,000	0,348	0,352	0,379	0,198	0,250	0,033	0,385
P	0,270	0,057		0,104	0,099	0,074	0,365	0,250	0,882	0,070
AHİ										
r	-0,412	<b>0,442</b>	0,348	1,000	<b>0,455</b>	0,010	0,021	0,111	0,184	0,185
P	0,051	<b>0,039</b>	0,104		<b>0,029</b>	0,965	0,923	0,614	0,402	0,398
VKİ										
r	-0,141	0,416	0,352	<b>0,455</b>	1,000	0,299	0,227	0,357	-0,002	0,284
P	0,521	0,054	0,099	<b>0,029</b>		0,166	0,298	0,094	0,992	0,189
STA										
r	0,068	0,220	0,379	0,010	0,299	1,000	<b>0,694</b>	<b>0,713</b>	-0,370	0,075
P	0,759	0,326	0,074	0,965	0,166		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,082	0,735
DTA										
r	0,047	0,191	0,198	0,021	0,227	<b>0,694</b>	1,000	<b>0,450</b>	-0,322	-0,012
P	0,831	0,393	0,365	0,923	0,298	<b>0,000</b>		<b>0,031</b>	0,130	0,958
PAB										
r	-0,109	0,279	0,250	0,111	0,357	<b>0,713</b>	<b>0,450</b>	1,000	-0,326	0,039
P	0,620	0,209	0,250	0,614	0,094	<b>0,000</b>	<b>0,031</b>		0,130	0,859
EF										
r	0,046	-0,024	0,033	0,184	-0,002	-0,370	-0,322	-0,326	1,000	0,204
P	0,836	0,916	0,882	0,402	0,992	0,082	0,134	0,130		0,350
Epwort										
r	0,243	0,392	0,385	0,185	0,284	0,075	-0,012	0,039	0,204	1,000
P	0,263	0,071	0,070	0,398	0,189	0,735	0,958	0,859	0,350	

Bazal sağ ventriküler Tei indeksi ile bazal NT-proBNP değerleri arasında pozitif; bazal İMA, PAB ve AHİ değerleri arasında ise negatif fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu ( $p>0,05$ ).

Bazal NT-proBNP değerleri ile bazal AHİ değerleri arasında anlamlı ( $r:0,442$   $p:0,039$ ), bazal İMA, VKİ ve PAB değerleri ile anlamlı olmayan pozitif korelasyon mevcuttu ( $p>0,05$ ).

Bazal İMA değerleri ile bazal desaturasyon indeksi arasında anlamlı ( $r:0,860$   $p:0,025$ ), bazal AHİ, VKİ ve PAB değerleri arasında anlamlı olmayan pozitif korelasyon mevcuttu ( $p>0,05$ ).

Bazal sistolik kan basıncı değerleri ile bazal diyastolik kan basıncı ve bazal PAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla  $r:0,694$   $p<0,01$ ,  $r:0,713$   $p<0,01$ ).

Bazal diyastolik kan basıncı değerleri ile bazal PAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ( $r:0,45$   $p:0,031$ ).

Epworth skoru ile bazal sağ ventriküler Tei indeksi, NT-proBNP, İMA, AHİ, VKİ ve PAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon mevcuttu ( $p>0,05$ ).

Bazal VKİ değerleri ile bazal AHİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ( $r:0,455$   $p:0,029$ ).

## 5. TARTIŞMA

Normal koşullarda uyku sırasında, kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bu değişiklikler OSAS'lı hastalarda çok daha belirgin olmakta ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. OSAS'lı hastalarda en temel sağlık sorunlarını akut (stroke, miyokard infarktüsü, noktürnal ani ölüm) ve kronik (sistemik hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği) kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır. OSAS'da hipoksi ve intratorasik basınç dalgalanmalarına yanıt olarak gelişen sempatik sistem aktivasyonu ile intermittan reoksijenizasyon ve reperfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen inflamatuvar yolların selektif aktivasyonu, kardiyak hasara neden olur (89). Ayrıca gece boyunca tekrarlayan apnelerle birlikte gelişen intermittan reoksijenizasyon nedeniyle reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı olarak oksidatif stres oluşmaktadır (89). OSAS'lı hastalarda organ hasarı olarak aritmi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, her iki ventrikülün sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği gelişmekle birlikte OSAS'ın varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür (89).

OSAS'lı hastalarda CPAP altın standart tedavi yöntemi olup üst hava yollarında belirli bir basınç seviyesi sağlayarak farengeal hava yolunun açık kalmasını sağlar (90). OSAS'lı hastalarda, CPAP tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Cantolla ve arkadaşlarının çok merkezli, çift kör randomize çalışmasında; sistemik hipertansiyonu bulunan,  $AHI > 15$  olan 340 OSAS hastasının 169'una CPAP, 171'ine plasebo tedavisi verilmiş ve CPAP tedavisinin OSAS'da sistemik hipertansiyon üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; 3 aylık CPAP tedavisi olan grupta başlangıca göre ortalama sistolik kan basıncında 2,1 mm/Hg, diyastolik kan basıncında 1,3 mm/Hg azalma saptanmış olup, plasebo grubunda değişiklik izlenmemiştir (91). Lozano ve arkadaşlarının çalışmasında, tedaviye dirençli sistemik hipertansiyonu bulunan,  $AHI > 15$  olan 41 OSAS hastasının 21'ine 3 aylık CPAP

tedavisi verilmiş ve tedavi almayan gruba göre diyastolik kan basıncında 6,12 mm/Hg, sistolik kan basıncında ise 9,71 mm/Hg azalma tespit edilmiştir (92). Barbe ve arkadaşları, sistemik hipertansiyonu bulunan,  $AHI > 19$  olan 340 OSAS hastasının 178'ine CPAP, 181'ine ise konservatif tedavi uygulamışlar ve 1 yıllık tedavi sonrası CPAP grubunda diyastolik kan basıncında 2,19 mm/Hg, sistolik kan basıncında 1,89 mm/Hg azalma saptamışlardır (93). Çalışmamıza alınan 23 OSAS hastasının tamamında CPAP tedavisi ile horlama, uyku apne ve gündüz uyku hali şikayetlerinin tama yakın kaybolduğu saptanmıştı. Çalışmamıza alınan 23 OSAS hastasının 13'ünün sistemik hipertansiyonu, 15'inin antihipertansif ilaç kullanım öyküsü vardı. Çalışmamızda tedavi başlangıcında hastaların sistolik kan basıncı ortalaması  $133,7 \pm 8,7$  mm/Hg, CPAP tedavisi sonrası ise  $130,4 \pm 6,7$  mm/Hg olarak saptandı ve diğer çalışmalarda olduğu gibi OSAS hastalarında CPAP tedavisi sonrası sistolik kan basıncında anlamlı azalma bulundu. Çalışmamızın başlangıcında  $81,3 \pm 6,4$  mm/Hg olan hastaların diyastolik kan basıncı ortalaması, tedavi sonrası  $79,8 \pm 4,1$  mm/Hg'ya gerilemesine rağmen bu azalma, diğer çalışmalardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürdeki CPAP tedavisinin sistemik hipertansiyona etkilerinin incelendiği çalışmalarda, olguların tümünde sistemik hipertansiyonun mevcut olmasının ve olgu sayısının çalışmamıza göre daha fazla sayıda olmasının bu farklılığı açıklayabileceği kanaatindeyiz.

Koga ve arkadaşlarının 27 OSAS hastası ve 22 kontrol olgusunu karşılaştırdıkları çalışmasında; VKİ, obezite ve hipertansiyon prevalansı OSAS grubunda daha yüksek saptanmış ve OSAS grubunda CPAP tedavisi sonrası  $42,2 \pm 21,5$  olan  $AHI$  ortalaması  $6,7 \pm 7,6$ 'ya düşmüştür (4). Çalışmamızda OSAS hastalarının VKİ ortalaması  $34,8 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise  $25,8 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. OSAS grubunda 17, kontrol grubunda 1 kişide obezite mevcuttu. OSAS grubunda 13, kontrol grubunda ise 2 olguda hipertansiyon mevcuttu. OSAS grubunda başlangıçta  $50,5 \pm 26,6$  olan  $AHI$  ortalaması CPAP tedavisi sonrası  $3,9 \pm 4,3$ 'e düşmüştür. Koga'nın çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda VKİ, obezite ve hipertansiyon prevalansının OSAS olgularında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve  $AHI$ 'nin tedavi ile azaldığı tespit edildi (4).

Abel ve arkadaşlarının, 58 OSAS hastası ile 27 kontrol olgusunu karşılaştırdığı çalışmasında, OSAS hastalarında sağ ve sol ventrikül Tei indeks

değeri daha yüksek saptanmıştır (94). Literatürde CPAP tedavisinin OSAS'da kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genellikle sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemek için yapılmıştır. Dursunoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, 33 ağır OSAS'lı erkek hastada 6 aylık CPAP tedavisi sonrası, sol interventriküler septum kalınlığının ve Tei indeksin başlangıca göre azaldığı saptanmıştır (95). Bayram ve arkadaşlarının 28 orta-ağır OSAS hastası ile 18 kontrol olgusunu karşılaştırdıkları çalışmasında, doku doppler ekokardiyografisi ile saptanan parametrelere göre OSAS grubunda sağ ve sol ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu ve 6 aylık CPAP tedavisi sonrası bu parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür (96). Cloward ve arkadaşlarının çalışmasında, 25 ağır OSAS hastasında 6 aylık CPAP tedavisi sonrası sol ventrikül hipertrofinin gerilediği saptanmıştır (97). Arias ve arkadaşları da, eşlik eden hastalığı bulunmayan OSAS hastalarında 12 aylık CPAP tedavisi sonrası diyastolik parametreler olan E/A oranında artma, deselerasyon ve izovolumetrik relaksasyon zamanında kısalma olduğunu göstermiştir (98).

Dursunoğlu ve arkadaşlarının CPAP tedavisinin sağ ventriküler myokardiyal performansa etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmaya; hipertansiyon, diabetes mellitus ve herhangi kalp ve akciğer hastalığı olmayan orta-ağır OSAS'lı 18 hasta dahil edilmiştir. Hastalara çalışma başlangıcında ve 6 aylık CPAP tedavisi sonrası ekokardiyografi uygulanmış, çalışma sonucunda sağ atrial ve ventriküler end diyastolik çapların tedavi sonrası değişmediği, sağ ventriküler serbest duvar çapının ve sağ ventriküler Tei indeksinin başlangıca göre azaldığı saptanmıştır (5). Magalang ve arkadaşları da 15 hafif-orta OSAS hastasında kardiyak magnetik rezonans görüntüleme yöntemini kullanarak CPAP tedavisinin sağ ventriküle etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda; 3 aylık CPAP tedavisi sonrası sağ ventrikülün end sistolik ve diyastolik volümü azalmış, serbest duvar kalınlığı ve myokardiyal perfüzyon indeksi ise değişmemiştir (99). Çalışmamızda, OSAS'lı hastalarda sağ ventriküler Tei indeks ortalaması  $0,323 \pm 0,095$ , kontrol grubunda ise  $0,251 \pm 0,01$  idi ve yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde OSAS hastalarında daha yüksek saptandı. Çalışmamızın başlangıcında  $0,323 \pm 0,095$  olan hastaların sağ ventriküler Tei indeks ortalaması, tedavi sonrası  $0,313 \pm 0,086$ 'ya gerilemesine rağmen bu azalma, Dursunoğlu'nun çalışmasından farklı olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda, Dursunoğlu'nun çalışmasından farklı olarak hastaların 13'ünde hipertansiyon, 4'ünde diabetes mellitus hastalığı mevcuttu. Ayrıca diğer çalışmalarda hastalar 6 aylık CPAP tedavisi sonrası ekokardiyografi ile değerlendirilirken, çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Çalışmamızda CPAP tedavisi sonrası sağ ventriküler Tei indeks değerinde anlamlı fark saptanmamasına, hipertansiyonu olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve tedavi süremizin diğer çalışmalara göre daha kısa olması gibi sebeplerin neden olabileceği düşünülmüştür.

NT-proBNP kardiyak bir nörohormon olup myokardiyal hipoksemi ve ventriküler volüm ekspansiyonu sonucunda myositlerden sentezlenmektedir. Çalışmalarda BNP'nin kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyak hipertrofi gibi kardiyak problemlerde arttığı; BNP'nin artmış seviyelerine paralel olarak sol ventrikül kapasitesinin zayıfladığı ve hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Maeder ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda serumda yüksek NT-proBNP düzeyinin, artmış oksijen tüketiminden bağımsız olarak kardiyovasküler sistem hasarı için uygun bir belirteç olduğunu belirtmektedirler (101). Horlama sorunu olan çocuklar üzerine yapılan bir çalışmada ise  $AHI \geq 5$  olan 22 hasta grubu,  $AHI < 5$  olan 60 hasta grubu ve 27 kontrol grubunun BNP seviyeleri karşılaştırılmıştır. OSAS tespit edilen grupta BNP seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, horlama şikayeti olan çocuklarda uyku boyunca meydana gelen solunum bozukluklarının şiddeti ile kan BNP seviyeleri arasında korelasyonun varlığına dikkat çekmektedir (102).

Koga ve arkadaşları, orta-ağır OSAS'lı 27 hasta ile 22 kontrol olgusunu karşılaştırdıkları çalışmada; sol ventrikül Tei indeksin OSAS grubunda daha yüksek olduğunu saptamış, fakat plazma BNP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptayamamıştır. Ayrıca bu çalışma sonucunda, 3 aylık CPAP tedavisi sonrası OSAS hastalarının Tei indeks ve BNP değerlerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır (4). Kita ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda uyku boyunca plazma BNP seviyesinin arttığını, ancak bu artışın hastaların kliniği, polisomnografik parametreleri ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada CPAP tedavisinin BNP seviyesini azalttığı görülmüştür (103). Tasci ve arkadaşları da hipertansif ve normotansif OSAS'lı hastaların plazma NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı farklılık

saptayamamış ancak CPAP tedavisi ile NT-proBNP düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (104).

Hübner ve arkadaşları ise tıpkı Kita ve arkadaşları gibi serum NT-proBNP seviyeleri ile apne-hipopne indeksi, vücut kitle indeksi, ortalama ve minimal satürasyon, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül Tei indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Öte yandan bu çalışma diğer çalışmaların aksine, CPAP tedavisi uygulandıktan sonra da NT-proBNP seviyesinin değişmediğini göstermiştir (8). Çiftçi ve arkadaşları da, benzer şekilde OSAS ağırlığı ile plazma NT-proBNP seviyeleri arasında ilişki saptayamamış ve CPAP tedavisi ile NT-proBNP seviyelerinin değişmediğini tespit etmişlerdir (9). Konu hakkındaki bilimsel literatür incelendiğinde az sayıda ve sonuçlar itibariyle birbiriyle çelişen bu çalışmalar ışığında, CPAP tedavisi ile serum BNP seviyeleri arasında nasıl bir ilişkinin var olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır.

Çalışmamızda OSAS hastalarında NT-proBNP değerleri ortalaması  $89,3 \pm 128,7$  pg/mL, kontrol grubunda ise  $33,8 \pm 21,5$  pg/mL idi ve iki grup arasında Koga ve Hübner'in çalışmalarında olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca Hübner ve Çiftçi'nin çalışmalarına benzer şekilde CPAP tedavisi sonrası hastaların serum NT-proBNP değerleri ortalaması  $71,7 \pm 79,8$  pg/mL'ye düşmesine rağmen bu değişikliği istatistiksel olarak anlamlı saptamadık.

İnsan serum albumininin ilk üç amino asidi kobalt, nikel ve bakır için bağlanma bölgelerini içermektedir. Akut iskemik durumlarda, albuminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir metabolik protein olan iskemi modifiye albumin oluşmaktadır (105). Günümüzde birçok iskemik hastalığın tanısında İMA'nın önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra İMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (106).

Çeşitli çalışmalarda İMA düzeyi; pulmoner emboli, mezenter iskemisi, periferik arter oklüzyonu, derin ven trombozu, stroke, akut kardiyak arrest, kalp yetmezliğine bağlı plevral effüzyon gibi iskemik olaylarda yüksek olarak

gösterilmiştir, bu sebeple tanısal bir belirteç olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (11,107-111). Literatür incelendiğinde OSAS olgularında İMA düzeyleri ile ilgili yayın olmadığı görülmektedir. Yaptığımız çalışmada OSAS hastaları ile kontrol grubu İMA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı gibi OSAS hastalarının İMA değerlerinin CPAP tedavisi ile de değişmediği görülmüştür.

Çalışmamız mevcut veriler ışığında, plazma NT-proBNP ve İMA düzeyinin OSAS'da gelişen myokardiyal hasarı göstermede Tei indeks kadar duyarlı olmadığı ve CPAP tedavisinin sağ ventriküler myokardiyal fonksiyon üzerine etkisini belirlemede bu parametrelerin yetersiz kaldığı savını desteklemektedir. Olgu sayısının azlığı ve hafif OSAS evresinde hiç hasta olmaması bu çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır. Ancak çalışmamız kardiyak yetmezliği olmayan OSAS tanılı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle, aralıklı hipoksinin kardiyak etkilerini incelemek açısından diğer çalışmalara kıyasla daha uygun bir hasta popülasyonu içermektedir. Çalışma verileri ışığında, OSAS'lı hastalarda gelişen kardiyak hasarın klinik bulgular oluşmadan önce gösterilmesi için farklı belirteçler üzerinde çok sayıda araştırmanın yapılması gerektiğine inanıyoruz.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. OSAS olgularında sistolik kan basıncı ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca CPAP tedavisi sonrası OSAS olgularındaki sistolik kan basıncı ortalamasında tedavi öncesine göre anlamlı olacak şekilde düşme saptanmıştır.

2. OSAS olgularında sağ ventriküler Tei indeks değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak CPAP tedavisi sonrası OSAS olgularındaki Tei indeks değerinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3. OSAS olguları ve kontrol grubu arasında NT-proBNP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca OSAS olgularında CPAP tedavisi sonrası NT-proBNP düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4. OSAS olguları ve kontrol grubu arasında İMA düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca OSAS olgularında CPAP tedavisi sonrası İMA düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5. OSAS olgularında sağ ventriküler Tei indeksi, NT-proBNP ve İMA arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

6. Çalışmamız, plazma NT-proBNP ve İMA düzeyinin OSAS'da gelişen myokardiyal hasarı göstermede Tei indeks kadar duyarlı olmadığı ve OSAS'lı hastalarda gelişen kardiyak hasarın gösterilmesi için farklı belirteçler üzerinde çok sayıda araştırmanın yapılması gerektiğini göstermiştir.

## 7. ÖZET

Obstruktif uyku apne sendromunun (OSAS) sağ ventriküler fonksiyon üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Bu çalışmada, myokardiyal performans indeksi (Tei indeksi), plazma N Terminal Pro B-tipi Natriüretik Peptit (NT-proBNP) ve iskemi modifiye albumin (İMA) parametreleri kullanılarak OSAS'ın global sağ ventriküler fonksiyon üzerine olan etkisi ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncının (nCPAP) bu parametrelere etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Eylül 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında başvuran, polisomnografi çekilerek orta-ağır OSAS (AHI>15) tanısı konan 23 hasta dahil edildi. Ayrıca aşırı gündüz uykusu olmayan, epworth uyku skoru 10'un altında olan, yaş uyumlu 23 kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastaların sağ ventriküler Tei indeksi, NT-proBNP ve İMA düzeyleri CPAP tedavisi öncesi ve 3 ay sonrasında değerlendirildi.

OSAS hastalarında sağ ventriküler Tei indeksi ve sistolik kan basıncı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). OSAS hastaları ve kontrol grubunun NT-proBNP ve İMA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların sistolik kan basıncı, CPAP tedavisi sonrası anlamlı düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Hastaların Tei indeksi, NT-proBNP ve İMA değerlerinde CPAP tedavisi sonrası anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamız OSAS hastalarında sağ ventriküler Tei indeksi değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ancak NT-proBNP ve İMA değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca OSAS hastalarında, CPAP tedavisi sonrası bu parametrelerde anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Bu çalışmada plazma NT-proBNP ve İMA seviyesinin OSAS'da oluşan myokardiyal hasarı göstermede Tei indeksi kadar etkili olmadığı ve CPAP tedavisinin sağ ventriküler myokardiyal fonksiyon üzerine etkisini belirlemede bu parametrelerin yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** OSAS, CPAP, Tei indeksi, NT-proBNP, İMA

## 8. SUMMARY

The effect of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on right ventricular function is still controversial. In this study, myocardial performance index (Tei index), plasma N terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and ischemia modified albumin (IMA) are used for researching the effect of OSAS on right ventricular function. Also we researched the effect of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) on these parameters.

23 patients were included in this study which diagnosed OSAS (intermediate or severe AHI>15) with polysomnography in Karadeniz Technical University Medicine Faculty Chest Disease Clinic in between September 2009 and September 2010. Other 23 person, who have not excess daily sleep, have Epworth sleep score less than 10 and same age group, are taken as a control group. Tei index, Nt-proBNP and IMA were measured in all patients before the CPAP treatment and 3 months after the treatment.

Patients with OSAS had statistically significant higher right ventricular Tei index and systolic blood pressure against the control group ( $p<0.05$ ). There was not significant difference between two groups in NT-proBNP and IMA values. After CPAP treatment in patients group, systolic blood pressure was statistically significantly lower ( $p<0.05$ ) but there was no difference in Tei index, NT-proBNP and IMA values.

As a result, our study shows that in OSAS patient Tei index is higher but NT-proBNP and IMA are not different then the control group. Also these parameters did not change significantly after CPAP treatment. In conclusion, we found that plasma NT-proBNP and IMA levels are not effective as much as Tei index to show the damage that is occurred in myocard in patients with OSAS and these parameters are inadequate to show the effect of CPAP treatment on right ventricular myocardial function.

**Key words:** OSAS, CPAP, Tei index, NT-proBNP, IMA

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Özol D, Akgedik R. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yeni Tıp Dergisi 2008; 25: 201-204.
- 2- Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi ve klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 117-126.
- 3- İtil O. Obstrüktif uyku apne sendromunda genel önlemler ve medikal tedavi. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Ankara, 2004, s. 87-91.
- 4- Koga S, İkedo S, Urata J. Effect of nazal continuous positive airway pressure in men on global left ventricular myocardial performance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 2008; 101: 1796-1800.
- 5- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Özkurt S. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. Respiratory Research 2006; 7: 22-30.
- 6- Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol 2004; 29: 707-769.
- 7- Hoekema A, Voors AA, Wijkstra PJ. Effects of oral appliances and CPAP on the left ventricle and natriuretic peptides. Int J Cardiol 2008; 128(2): 232-239.
- 8- Hübner N, Mokhtari N, Freitag S. NT-pro BNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnea. Respiratory Medicine 2008; 102: 134-142.
- 9- Çiftçi N, Uyar M, Elbek O. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro BNP in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath 2010; 14(3): 241-244.
- 10- Sinha MK, Roy D, Gazze DC. Role of ischaemia modified albumin a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J 2004; 21: 29-34.
- 11- Türedi S, Gündüz A, Menteşe A. Value of ischemia modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2007; 25(7): 770-773.
- 12- Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 187-192.
- 13- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002; 3: 591-605.
- 14- Borbely AA. From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. Arch Ital Biol 2001; 139: 53-61.
- 15- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Mc Carley RW. Brain site specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. Neuroscience 2000; 99: 507-517.

- 16- Iber C, Ancoli-Israel, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2007.
- 17- Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2002; 3: 451-459.
- 18- Çiftçi UT. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Toraks Derneği Merkezi Kursları*, Ankara, 2004, s. 49-57.
- 19- Douglas JN. *Clinician's guide to sleep medicine*. 2002; 5-12.
- 20- Hauri PJ, Westchester IL. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2. AASM 2005.
- 21- Köktürk O. Uykunun izlenmesi. *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
- 22- Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effect of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 958-963.
- 23- Gleeson K, Zwillch CW, White D. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 295-300.
- 24- Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201.
- 25- Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 26- Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-689.
- 27- Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci* 2007; 3: 7-10.
- 28- Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45(1): 7-11.
- 29- Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. *Obstrüktif Sleep Apne Sendromu*. Ed: Barış Yİ. *Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını*. Ankara. 1993; 1-4.
- 30- Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a-month* 1994; 40: 197-252.
- 31- Manber R, Armitage R. Sex, steroids and sleep: a review. *Sleep* 1999; 22(5): 540-555.

- 32- Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-1062.
- 33- 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: 850-855.
- 34- Suratt P, Metier R, Findley L. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92: 631-637.
- 35- Wittels E, Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1990; 23: 751-760.
- 36- Lindberg E, Taube A. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-1055.
- 37- Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-67.
- 38- Redline S. Racial differences in sleep disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 186-192.
- 39- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-1551.
- 40- Schmidt-Nowara WW, Coultas DB. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch intern Med* 1990; 150(3): 597-601.
- 41- Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(1): 104-118.
- 42- Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352.
- 43- Pang KP, Terris DJ, Podolsky R. Severity of obstructive sleep apnea: correlation with clinical examination and patient perception. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135: 555-560.
- 44- Sharafkhaneh A, Hirsch KM. Contextual factors and perceived self-reported sleepiness: a preliminary report. *Sleep Med* 2003; 4: 327-331.
- 45- Culebras A. Polysomnography. In: *Clinical handbook of Sleep Disorders* 1996; 91-118.
- 46- Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7: 110-114.

- 47- Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Nevşehir, 2005, s. 1-17.
- 48- DaBacker WA, Verbraecken J, Willemen M. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 87-91.
- 49- Brownell LG, West P, Sweatman P. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037-1042.
- 50- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD001106.
- 51- Clete A, Kushida MD. Practice parameters for CPAP and BPAP. *Sleep* 2006; 29: 375-380.
- 52- Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 317-334.
- 53- Teschler H, Farhat AA, Exner V, Konietzko N. AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2073-2078.
- 54- Özmen ÖA. Obstrüktif uyku apne sendromunda tedavi: Oral apereyler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3: 81-85.
- 55- Köktürk O, Kemaloglu Y. Obstrüktif uyku apne sendromu. Cerrahi tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(3): 451-476.
- 56- Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
- 57- Shamsuzzaman As, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
- 58- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part 1: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-1678.
- 59- Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-633.
- 60- Virolainen J, ventila M, Turto H. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995; 79: 455-460.
- 61- Bradley T, Hall MJ, Ando S. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.

- 62- Somers VK, Mark AL, Zavala DC. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-2106.
- 63- Sommers VK, Dyken ME, Clary MP. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
- 64- Carlson JT, Hedner J. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-1768.
- 65- Phillips BG, Sommers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119: 181-187.
- 66- Andreas S, Anker SD, Scanlon PD. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3618-3624.
- 67- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnea patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 255-262.
- 68- Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
- 69- Hoffmann MS, Singh P, Wolk R. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 661-669.
- 70- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.
- 71- Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122: 1162-1167.
- 72- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airways pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.
- 73- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473-1479.
- 74- Schulz R. The vascular microenvironment in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2005; 25: 780-782.
- 75- Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 897-901



- 76- Philips BG, Narkiewicz K, Pesek CA. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17:61-66.
- 77- Gjorup PH, Sadauskiene L, Wessels J. abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 44-52.
- 78- IpMS, LamB, NgMM. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
- 79- Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
- 80- Elmasry A, Lindberg E, Berne C. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men. A population- based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-161.
- 81- Viot-Blanc V, Levy P. Sleep apnea and glucose metabolism: the new challenge. *Sleep Med* 2006; 7: 538-540.
- 82- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K. Increases in leptin levels, sympathetic drive and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 234-237.
- 83- Gertler JP, Weibe DA, Ocasio VH. Hypoxia induces procoagulant activity in cultured human venous endothelium. *J Vasc Surg* 1991; 13: 428-433.
- 84- Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 15-22.
- 85- Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S. Platelet activation, epinephrine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51: 188-195.
- 86- Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-2042.
- 87- Von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003; 124: 1956-1967.
- 88- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker of myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19(4): 311-315.
- 89- McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU COST actionB26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-178.

- 90- Stanchina ML, Malhotra A, Fogel R. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003; 26: 851-856.
- 91- Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnea: randomized control trial. *BMJ* 2010; 341: c5991.
- 92- Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28(10): 2012-2015.
- 93- Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F. Long term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(7): 650-652.
- 94- Abel RC, Virend KS, Patricia A, Olson E. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1863-1870.
- 95- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Özkurt S, Kuru O. Effects of CPAP on left ventricular structure and myocardial performance index in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2007; 8(1): 51-59.
- 96- Bayram NA, Çiftçi B, Durmaz T, Keleş T. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ejehocard* 2009; 10: 376-382.
- 97- Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124: 594-601.
- 98- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-383.
- 99- Magalang UJ, Richards K, McCarthy B, Fathala A. Continuous positive airway pressure therapy reduces right ventricular volume in patients with obstructive sleep apnea: a cardiovascular magnetic resonance study. *JCSM* 2009; 5(2): 110-114.
- 100- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
- 101- Maeder MT, Amman P, Rickli H, Schoch OD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12: 7-16.

- 102- Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Kostadima E. Overnight change in brain natriuretic peptide levels in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 130: 1377–1384.
- 103- Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7: 199–207.
- 104- Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, Lentini S. NT-pro BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(1): 23-30.
- 105- Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J. Ischemia modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 83-87.
- 106- Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyssen K, Harris L. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985–991.
- 107- Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am HeartJ* 2006; 152: 253-262.
- 108- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 874-878.
- 109- Mentese A, Mentese U, Turedi S, Gunduz A, Karahan SC, Topbas M. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. *Emerg Med J* 2008; 25: 811-814.
- 110- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatlı O. İschaemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 202-205.
- 111- Ozsu S, Gulsoy A, Karahan SC, Mentese A, Ozlu T. Diagnostic value of pleural effusion ischaemia-modified albumin in patients with cardiac failure. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 45-50.