

672KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİMDALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU: ÇEŞİTLİ APNE HİPOPNE
İNDEKSİ TANIMLAMALARI İLE BAZI KARDİYOVASKÜLER
HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayhan GÜLSOY

Trabzon 2010

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİMDALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU: ÇEŞİTLİ APNE HİPOPNE
İNDEKSİ TANIMLAMALARI İLE BAZI KARDİYOVASKÜLER
HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: THE RELATIONSHIP
BETWEEN SOME CARDIOVASCULAR DISEASE AND DIFFERENT
APNEA-HYPOPNE INDEX DEFINITION**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayhan GÜLSOY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yılmaz BÜLBÜL

Trabzon 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II-III
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar (ÇİZELGELER) ve ŞEKİLLER.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Tanımlar ve Sınıflamalar.....	3
2.1.2.1. Uyku.....	3
2.1.2.2. NREM Uykusu.....	5
2.1.2.2.1. NREM Evre 1 ve 2.....	6
2.1.2.2.2. NREM Evre 3.....	6
2.1.2.3. REM Uykusu.....	6
2.1.2.4. Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler.....	8
2.1.3. OSAS.....	10
2.1.3.1. Tanımlar.....	10
2.1.3.2. Tanı Kriterleri ve Bazı Tanımlamalar.....	10
2.1.3.3. Prevalans.....	12
2.1.3.4. Fizyopatoloji.....	13
2.1.3.5. Tanı Yöntemleri.....	14
2.1.3.5.1. Semptomlar.....	14
2.1.3.5.2. Gündüz Uykululuğun değerlendirilmesi.....	16
2.1.3.5.3. Polisomnografi.....	17
2.1.3.6. Tedavi.....	18
2.1.3.6.1. Genel Önlemler ve Medikal tedavi.....	19
2.1.3.6.1.1. Risk Faktörlerinin Tedavisi.....	19
2.1.3.6.1.2. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi.....	20
2.1.3.6.1.3. Kazalardan Korunma.....	20

2.1.3.6.2. Medikal Tedavi.....	21
2.1.3.6.3. Spesifik Tedavi.....	21
2.1.3.6.3.1. PAP Tedavisi.....	21
2.1.3.6.3.2. Ağız İçi Araç Tedavisi.....	23
2.1.3.6.3.3. Cerrahi Tedavi.....	23
2.2. OSAS'ın Sonuçları.....	25
2.2.1. OSAS'ta Kardiyovasküler Komplikasyonların Temel Mekanizmaları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
3.1. Hastalar.....	29
3.2. Polisomnografi.....	30
3.3. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi.....	30
3.4. Epworth Uykululuk Ölçeği.....	31
3.5. Kardiyovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Özellikler.....	33
4.2. Başvuru Semptomları.....	34
4.3. Eşlik Eden Hastalıklar.....	35
4.4. OSAS ile Hipertansiyon ve Diğer Hastalıkların İlişkisi.....	36
4.5. OSAS ile Epworth Uykululuk İndeksi İlişkisi.....	37
4.6. Farklı Apne Hipopne Tanımlamaları ile Hipertansiyon İlişkisi.....	37
4.7. Farklı Apne Hipopne Tanımlamaları ile ESS İndeksi İlişkisi.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY.....	51
9. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

- AHI:** Apne hipopne indeksi
APAP: Autoadjusted continuous positive airway pressure
ASDA: American Sleep Disorders Association
BKI: Beden kitle indeksi
BPAP: Bilevel positive airway pressure
CPAP: Continuous positive airway pressure
CSA: Central sleep apnea
EEG: Elektroensefalografi
EMG: Elektromiyografi
EOG: Elektrokülografi
EPAP: Expiratory positive airway pressure
ESS: Epworth sleepiness scale
ICSD: The International Classification of Sleep Disorders
IPAP: Inspiratory positive airway pressure
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MSLT: Multiple sleep latency test
MWT: Maintenance of wakefulness
NREM: Non rapid eye movement
OHS: Obezite hipoventilasyon sendromu
OSAS: Obstruktif sleep apne sendromu
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PHT: Pulmoner hipertansiyon
PSG: Polisomnografi
RDI: Respiratory disturbance index
REM: Rapid eye movement
RERA: Respiratory effort related arousal
USB: Uykuda solunum bozuklukları
VLPO: Ventrolateral preoptik çekirdek

TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri

Tablo 2. Uyku bozuklukları sınıflaması

Tablo 3. USB Hastalık Spektrumu

Tablo 4. OSAS Prevalansı

Tablo 5. OSAS Risk Faktörleri

Tablo 6. OSAS Semptomları

Tablo 7. Epworth Uykululuk Skalası

Tablo 8. OSAS Ağırılık Derecelendirilmesi

Tablo 9. OSAS Tedavisi

Tablo 10. OSAS Sonuçları

Tablo 11. Hastalar ve kontrol grubuna ait demografik özellikler

Tablo 12. OSAS şiddetine göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Tablo 13. Hastaların başvuru semptomları ve kontrol grubuyla karşılaştırma

Tablo 14. OSAS şiddetine göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

Tablo 15. Eşlik eden hastalıklar ve kontrol grubuyla karşılaştırma

Tablo 16. OSAS ağırlığına göre hipertansiyon ve diğer komplikasyonların dağılımı

Tablo 17. Normotansif ve hipertansif OSAS olgularının demografik özellikleri

Tablo 18. Normotansif ve hipertansif OSAS olguları arasında farklı sürelerde alınan AHİ değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Hipertansiyona etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHİ tanımlamalarının Univariete logistic regresyon ile analizi.

Tablo 20. Hipertansiyona etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHİ tanımlamalarının Multivariete logistic regresyon ile analizi.

Tablo 21. ESS ile farklı AHİ tanımlamalarının karşılaştırılması

Tablo 22. Gündüz artmış uykululuğuna (Epworth >8) etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHİ tanımlamalarının univariete logistic regresyon ile analizi

Şekil 1. Uykunun başlamasında rol alan yapılar

Şekil 2. OSAS tedavi algoritması

Şekil 3. PSG Kaydı (Santral apne)

Şekil 4. PSG Kaydı (Obstrüktif apne)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS); uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstruksiyonu epizodları, sıklıkla arteryel oksijen saturasyonunda azalma, tıkanmış havayoluna karşı artırılan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir durumdur (1,2). Genel olarak OSAS prevalansı; kadınlarda %2 ve erkeklerde %4 olarak kabul edilmektedir (3). Türkiye’de ise OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bildirilmektedir (4).

Bu sendromun en sık başvuru semptomları, gündüz aşırı uykululuk hali ve horlamadır (5). Uykuda üst solunum yolunun açıklığını azaltan faktörler uyku apne sendromunun oluşumunu kolaylaştırmaktadır. İleri yaş, erkek cinsiyet, kısa ve kalın boyun yapısı, kraniyofasiyal anomaliler (mikrognati, retrognati vb.), obezite, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı bu faktörler arasında sayılabilmektedir (6,7).

OSAS hastalarında en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sistem ile ilişkilidir. Bunlar arasında pulmoner hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, inme, kalp yetmezliği ve aritmiler yer almaktadır. Bu komplikasyonların OSAS olgularında anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmektedir (6,8). Ayrıca tedavi edilmeyen OSAS hastalarında artmış gündüz uykululuk nedeniyle araba kazası riski artmakta, yaşam kalitesi ve duygu durumu kötüleşmektedir.

Günümüzde OSAS tanısında altın standart tanı yöntemi polisomnografidir. Hastalığın tanısı ve ağırlığı gece boyunca saptanan apne-hipopne indeksine (AHİ) göre tayin edilmektedir (9). Apne ve hipopne tanımlamasında ise belirtilen solunumsal olayın en az 10 saniye süreyle devam etmesi esas alınmaktadır (10). Ancak burada verilen sürenin neden 10 saniye olarak kabul edildiği konusu açık değildir. Diğer yandan OSAS ağırlığı ile kardiyovasküler sorunlar, gündüz uykululuk hali vb. komplikasyonlar arasında doğrusal bir ilişkinin olmayışı, kabul edilen tanımlamaların bazı eksik noktalarının olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada mevcut tanısal kriterlere (9) dayanarak OSAS tanısı almış hastalarda, farklı apne ve hipopne tanımlamaları ile bu tanımlamaların hastalığın önemli bir komplikasyonu olan kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları

2.1.1. Tarihçe

İnsanlar, ömürlerinin yaklaşık üçte birlik bölümünü uykuyla geçirmektedir. Uyku, gizemli olması nedeniyle asırlardır insanlığın dikkatini çekmektedir. Yaklaşık 2000 yıl öncesinde Aristo'nun öne sürdüğü uykuyu sindirilmiş gıdaların başlattığı teorisinden bu yana uyku ile ilgili çok şey öğrenilmiştir. Özellikle son 60 yılda öğrendiklerimiz 6000 yıldır bildiklerimizin üzerine çıkmıştır (11).

Ondokuzuncu yüzyılda, uykunun başlangıcı artan beyin kan akımı temeline dayanan vasküler teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Legendre ve Pieron 1907' de, uyku deprivasyonu yapılan köpeklerden aldıkları serumun normal köpeklerde uykuya yol açtığını göstermeleriyle uykuyu endojen kimyasal maddelerin tetiklediği fikri öne sürülmüştür (11).

Hans Berger tarafından 1929 yılında, insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydeden elektroensefalografi (EEG) kullanılmaya başlanmıştır. Böylelikle uyku ve uyanıklık arasındaki elektriksel aktivite farklılıkları ortaya konulmuş ve konuyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (11).

Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında EEG'de hızlı göz küresi hareketlerinin olduğu REM evresini göstermişlerdir. Dement ve Kleitman ise 1957'de insanlarda uyku EEG paternlerini tanımlamış, Loomis ve arkadaşlarının 1937'de A,B,C,D,E dönemleri şeklinde ayırdıkları uykuyu NonREM 1, 2, 3, 4 ve REM fazları olarak tanımlamışlardır (11,12).

Birbirlerinden bağımsız olarak 1965'de Fransa'da Gastout, Tassinari ve Duron, Almanya'da ise Jung ve Kuhlo tarafından ilk uyku-apne sendromu tanımlanmıştır (11). Böylelikle bu konu pnömologların da ilgisini çekmeye ve araştırmalar göğüs hastalıkları alanında da yoğunlaşmaya başlamıştır (2).

Guilleminault 1972'de uyku çalışmalarına başladıktan sonra solunumsal parametreler kullanılmaya başlanmış ve gündüz aşırı uykululuğun uyku apne sendromunun oldukça önemli bir patolojik bulgusu olduğu vurgulanmıştır (12).

Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association) tarafından Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (The International Classification of Sleep Disorders-2) en son 2005 yılında güncelleştirilip bugünkü şekline dönüştürülmüştür (9).

2.1.2 Tanımlar ve Sınıflamalar

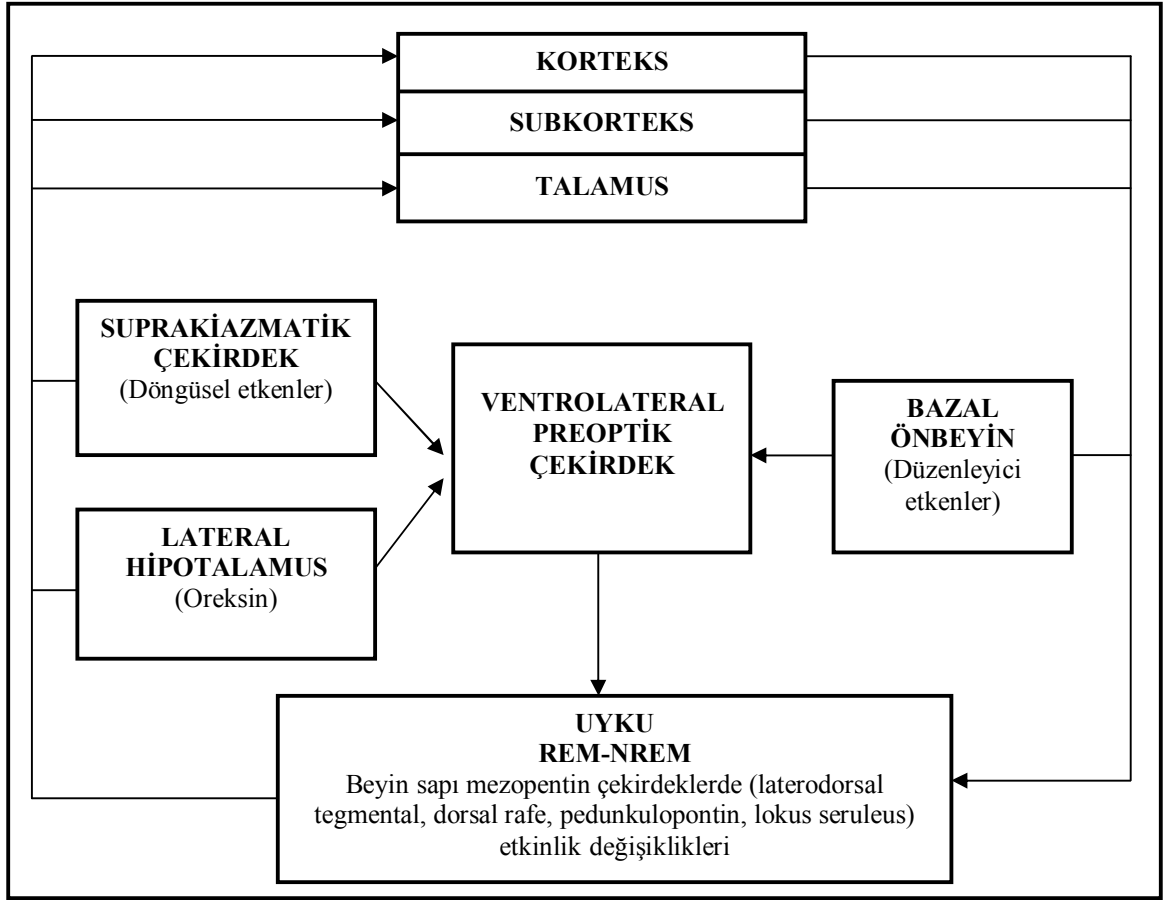
2.1.2.1 Uyku

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 (13).

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü Borberly'nin ikili süreç modeliyle açıklanmıştır (14,15). Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, döngüsel ve homeostatik etkenlerle ortaya çıkmaktadır. Döngüsel etkenler günün belli dönemlerinde uykuya eğilimin daha fazla ya da daha az olmasını sağlamaktadır. Gündüz-gece değişiminin oluşturduğu 24 saatlik döngü hipotalamusta iki taraflı olarak bulunan suprakiazmatik çekirdekler aracılığıyla kontrol edilmektedir. Uyanık olarak geçen zaman arttıkça homeostatik uyku dürtüsü de artmaktadır. Uyanıklık süresi arttıkça endojen uyku verici (somnojen) olarak bilinen adenozin, çeşitli sitokinler ve hormonların özellikle bazal önbeyinde eşik değerin üstünde birikerek homeostatik uyku gereksinimini artırdığı bildirilmektedir (14,15).

Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) uykuyu başlatır. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlamaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir (16). Uykunun başlamasında rol alan yapılar şekil 1'de özetlenmektedir.

Şekil 1. Uykunun başlamasında rol alan yapılar (13)



Uyku belirli aralıklarla tekrarlayan REM ve NREM olmak üzere 2 dönemden oluşmaktadır. Bu iki ayrı evre esas olarak EEG ile belirlenen beyin elektriksel aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler değerlendirilerek belirlenmiştir. NREM ise EEG aktivitesindeki değişikliklere göre Evre 1, 2, 3 olmak üzere 3 dönemden oluşmaktadır (17).

Uyku dönemleri ve sinir cevabındaki değişiklikler asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı salınmaları ile yönlendirilmektedir. Uyanıklık sırasında tüm bu nöromodülatörler yüksek seviyede salınırken, REM sırasında serotonin ve norepinefrin salınması en azıdır ve tek başına asetilkolin baskın halde kalır. NREM sırasında ise tüm bu nöromodülatörler göreceli olarak daha düşük seviyede salınmaktadır (18).

2.1.2.2 NREM Uykusu

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, NREM sırasında beyinde enerji metabolizmasında REM ve uyanıklığa göre yaygın bir azalma olduğunu göstermiştir (19).

NREM sırasında uyanıklığa göre pons, talamus, hipotalamus, kaudat çekirdek, lateral ve medial prefrontal bölgelerde, prefrontal ve paryetal multimodal asosiyasyon kortekslerinde glukoz ve oksijen kullanımında bölgesel azalma olduğu bulunmuş, bu azalmanın NREM'in başlangıcı ve derinleşmesine eşlik ettiği görülmüştür (20). NREM ve REM dönemleri özellikleri Tablo 1'de özetlenmektedir.

NREM uykusu tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %75-80'ini oluşturmaktadır. Genel olarak dinlenmeyi sağlamaktadır. Metabolizma azalmasıyla birlikte beyin ısısında düşme gözlenmektedir. Sempatik aktivitede azalma sonucu kan basıncı ve kalp ritmi azalır. Parasempatik aktivite artışı sonucu pupiller daralır. Evre 1 ve 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Evre 3 genel olarak büyüme ve hücre yenilenmesinde rol oynarken, Evre 1 ve 2'nin işlevi tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 1. NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri (13)

	NREM dönemi	REM dönemi
Beyinde nörotransmitter düzeyleri	Norepinefrinerjik, seratonerjik, kolinerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma.	Kolinerjik uyarılarda artma. Norepinefrik, seratonerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma.
Beyin bölgesel kan akımı ve metabolizma değişiklikleri	Yaygın azalma	Limbik, paralimbik bölgelerde artış. Dorsolateral, prefrontal kortekste azalma.
EEG özellikleri	Yavaş salınımlar, delta ve sigma dalgaları, uyku içcikleri, K kompleksi	Düşük dalga boylu hızlı etkinlik, teta dalgaları

2.1.2.2.1. NREM Evre 1 ve 2 (Yüzeyel uyku)

NREM Evre 1 tüm gece uykusunun yaklaşık olarak % 2-5'ini oluşturmaktadır. Dakikalarla sınırlı olup uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Bu dönemde EOG'de 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 (17,21).

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 (17,21).

2.1.2.2.2. NREM Evre 3 (Derin uyku)

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 (17,21).

2.1.2.3. REM Uykusu

Uyanıklık sırasında olduğu gibi REM sırasında da önbeyin, retiküler aktive edici sistem tarafından uyarılmakta, ancak uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik ve serotonerjik uyarılar azalırken, kolinerjik uyarılar baskın duruma gelmektedir (16).

REM uykusu sırasında beyin sapı, talamus, amigdala, hipotalamus, anterior singulat ve bazal ganglionlara olan kan akımı artar. Uyanıklıkla karşılaştırıldığında, REM döneminde limbik ve paralimbik bölgelerde etkinlik daha fazla iken dorsolateral prefrontal kortekste etkinlikte azalma olduğu gösterilmiştir (22).

Tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %20-25'ini oluşturmaktadır. REM döneminde EEG aktivitesi NREM Evre 1'deki EEG aktivitesine benzer. Tamamen kaybolmuş kas tonusuna rağmen EEG'nin uyanıklığa yakın bir döneme geri dönmüş olması nedeniyle, REM uykusu paradoksal uyku olarak da adlandırılmaktadır (21).

Ponsta, lateral genikulat nükleusta ve oksipital kortekste bazı nöronların aktiviteleri uyanıklıktakine göre daha aktiftir. Bu nöronların paroksizmal aktiviteleri REM döneminde fazik olarak ortaya çıkan hızlı göz küresi hareketleri ile kardiyorespiratuar düzensizliklerin oluş sebebidir. REM döneminde sadece göz küresi kasları, orta kulak ve diafragma kası atonik değildir. Pupiller en dar halindedir. Penis düzenli olarak ereksiyon olmaktadır (21).

NREM ve REM dönemleri uyku süresince siklik olarak tekrarlanır. Uyku NREM Evre 1 den 3'e doğru ilerlerken, yaklaşık 70-80 dk. sonrasında tekrar NREM 2'ye geriler ve ilk REM dönemi ortaya çıkar. REM yaklaşık olarak 5-10 dk sürer ve ilk siklus tamamlanmış olur. Gece boyunca bu sikluslar yaklaşık olarak 4-6 kez tekrarlanır. İlerleyen sikluslarda NREM Evre 3 süresi kısalmışken REM dönemlerinin süresi uzar (21).

Uyku hastalıklarının son sınıflaması 2005 yılında ASDA tarafından yapılmıştır (ICSD2). Bu sınıflamaya göre uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmıştır. "Uykuda Solunum Bozuklukları" bu sınıflamada ikinci ana başlık olarak verilmiştir (9). (Tablo 2)

Tablo 2. Uyku bozuklukları sınıflaması (9)

ICSD-2, 2005
1. İnsomniler
2. Uykuda Solunum Bozuklukları
3. Solunum Bozukluğuna Bağlı Olmayan Hipersomniler
4. Sirkadien Ritim Sorunları
5. Parasomniler
6. Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları
7. İzole Semptomlar, Normal Varyantları
8. Diğer Uyku Bozuklukları

Uyku, solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı bir dönemdir (23).

2.1.2.4. Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler

1. Yaşlılık
2. Egzersiz
3. Çevresel Faktörler (gürültü, sıcak vb.)
4. İlaçlar, alkol ve sigara
5. Psikolojik ve psikiyatrik problemler
6. Hastalıklar

Uygunun özellikleri yaşla birlikte değişiklik göstermektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte uyku süresi kısalmaktadır. Yenidoğan ve çocukluk döneminde REM uykusu baskınken, yetişkin döneme kadar yaşın ilerlemesiyle kısalmakta ve sonrasında stabilize olmaktadır (21).

Yetişkin dönemden sonra derin uykunun süresi düşmeye başlar. İleri yaşta derin uyku tamamen kaybolabilir. Yaşlılıkta uyanık olmakla, uyku birbirine karışmaktadır. Buna uyku fragmantasyonu (bölünmesi) denilmektedir. Uykuya bağlı solunum bozuklukları yaşla arttığı gibi, uykuya bağlı hareket hastalıkları da yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkmaktadır (24).

Uygunun genelinde bir hipoventilasyon söz konusudur. NREM uykusunda solunumun kontrolü azalır, solunum üzerine uyarıcı etki kalkar ve kemosenitif uyarı eşiği yükselir. Derin uykuda kemosenitif olmayan solunum uyarıları en az düzeyde ve solunum kontrolü metabolik solunum kontrol sistemi ile sağlanır. Solunum kontrolü genellikle dengelidir. Ancak dakika solunum hacmi uyanık duruma göre 1-2 litre azalır. PaCO₂ 2-8 mmHg artarken, PaO₂ 5-10 mmHg azalmaktadır (24).

REM uykusunda solunum kontrolü genellikle düzensizdir. Solunum sisteminin kimyasal ve mekanik uyarılara yanıtı azalır. Buna paralel olarak interkostal ve yardımcı solunum kaslarının aktivitesinin azalması sonucu solunum volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmaktadır (24).

Uykuda solunum bozukluklarının (USB) hemen tamamını OSAS oluşturmaktadır. AASM'nin 2005 yılında yeniden düzenlediği ICSD-2'ye göre USB 4 ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır (Tablo 3) (9).

Tablo 3. ICSD-2'ye göre Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması

Pratik Sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Santral uyku apne sendromu (CSA)	<ul style="list-style-type: none">- Primer CSA- Cheyne stokes solunum paternine bağlı CSA- Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı CSA- Cheyne stokes harici medikal durumlara bağlı CSA- İlaç ya da madde kullanımına bağlı CSA- İnfant döneminin primer uyku apnesi
2. OSAS	<ul style="list-style-type: none">- Erişkinlerde OSAS- Pediatrik OSAS
3. Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları	<ul style="list-style-type: none">- İdiyopatik uyku ilişkili obstrüktif olmayan alveoler hipoventilasyon- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu- Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi- Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
4. Diğer uykuda solunum bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">- Sınıflandırılmayan uyku apnesi/uykuda solunum bozuklukları

Uykuda solunum bozukluğu spektrumu, basit horlamadan başlayıp, OSAS ve obezite hipoventilasyona (OHS) kadar giden patofizyolojik bir süreci kapsamaktadır. Hastalığın bir evreden diğer evreye geçip geçmeyeceği tartışmalı olsa da yaş, kilo alımı, sigara ve alkol gibi faktörlerle progresyon potansiyelinin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sürecin basit horlama, üst hava yolu rezistansı, OSAS, OHS şeklinde devamlılık arz ettiği kabul görmektedir (25).

2.1.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

2.1.3.1. Tanımlar

Uyku sırasında üst solunum yolunda tekrarlayan daralma ve tıkanmalarla karakterizedir. Genel olarak bu daralma ve tıkanmalara bağlı olarak hava akımının en az 10 sn. süreyle azalması hipopne, durması ise apne olarak tanımlanmaktadır. Alveoler ventilasyonda azalmaya bağlı olarak oksijen desaturasyonu, obstrüksiyonun uzaması halinde ise hiperkapni ortaya çıkabilmektedir. Apne ve hipopneler sıklıkla arousal ile sonlanmakta, bu da tekrarlayan uyku bölünmelerine sebep olmaktadır. Sonuç olarak gündüz aşırı uykululuk eğilimi oluşmaktadır.

OSAS, genel olarak obstrüktif tipte apne ve hipopnelerle karakterize olmakla birlikte, miks tipte apne ve hipopnelerin de fizyopatolojik olarak obstrüktif tipte solunumsal olaylar ve OSAS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (12).

2.1.3.2. Tanı Kriterleri ve Bazı Tanımlamalar

ICSD-2'ye göre OSAS tanısının konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden A, B ve D ya da C ve D maddelerinin sağlanması gereklidir (9).

A- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

1. Uyanıklık esnasında istemsiz uyku epizodları, gündüz uykululuk hali, kalitesiz uyku, yorgunluk ya da insomnia
2. Solunum durması, nefes darlığı ya da boğulma hissiyle uyanma
3. Tanıklı gürültülü horlama, tanıklı solunum durması ya da her ikisi

B- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

1. Saatte 5 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
2. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

C- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

1. Saatte 15 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
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.

Apne: Hava akımında en az 10 saniye süreyle, bazale göre %90 veya daha fazla azalma olmasıdır (10).

Obstruktif apne: Apne ile birlikte devam eden ya da artan solunum çabası olmasıdır (10).

Santral apne: Apne ile birlikte solunum çabasının görülmemesidir (10).

Mikst apne: Apne ile birlikte hava akımının durduğu süre başlangıcında solunum çabası yokken sonrasında artan veya devam eden solunum çabasının olmasıdır (10).

Hipopne: Önerilen tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır (10);

1. Solunum derinliğinde bazale göre %30 ya da daha fazla azalma
2. Olayın süresinin en az 10 saniye olması
3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %4 ya da daha fazla azalma

Alternatif tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır (10);

1. Solunum derinliğinde %50 ya da daha fazla azalma
2. Olay süresinin en az 10 saniye olması
3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %3 ya da daha fazla azalma veya olayın arousal ile sonlanması.

Arousal: Uyku fazlarının tümünde (NREM 1, 2, 3 ve REM) EEG frekansında alfa, beta, teta ve/veya 16 Hz'den yüksek frekanslı (uyku içiği şeklinde olmayan) ve en az 3 saniye süren, öncesinde de en az 10 saniye süreli stabil uyku fazının olduğu durum olarak tanımlanır. REM fazında buna ek olarak submental EMG kaydında en az 1 saniye süreli genlik artışının da olması gerekmektedir (10).

RERA (Respiratory effort related arousal): En az 10 saniye süren, apne ve hipopne kriterlerini karşılamayan, solunum derinliği azalması veya artmış solunum çabasının arousal ile sonlanmasıdır. RERA skorlaması için solunum çabasını değerlendirmede tercih edilen yöntem özefagus basıncının ölçülmesidir. Bu amaçla nazal kanül veya indüktans pletismografisi kullanılabilir (10).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır (10).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index; RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplam sayısıdır (10).

2.1.3.3. Prevalans

Konuyla ilgili olarak pek çok prevalans çalışması mevcuttur. Uykuda solunum bozuklukları prevalansı, yaşlılarda genç erişkinlere göre ve yaşlı erkeklerde yaşlı bayanlara göre daha yüksektir. Otuz-Atmış yaşları arasındaki orta yaşlı erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları prevalansı (AHI ≥ 5 ve aşırı gündüz uyukuluğu olan hastalar) tahmini olarak erkeklerde %4, bayanlarda %2 olarak tespit edilmiştir (3). Yaşlı erişkinler arasında yapılan başka bir çalışmada uykuda solunum bozuklukları prevalansı (AHI farklı seviyelerde) tahmini olarak bayanlarda %20-60 arasında, erkeklerde ise %28-62 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada her iki cinste ortak prevalans %5.6-45 arasında tespit edilmiştir (26). Genel olarak OSAS prevalansı; kadınlarda %1.2-2.5 ve erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne dek epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma 1993 yılında yapılmış olan Wisconsin Uyku Kohort çalışmasıdır (3). Bu çalışmada yaşları 30-60 arasında değişen 1453 habitüel horlaması olan hasta alınmış ve hastaların 602'sine PSG uygulanmıştır. AHI değerinin >5 , >10 , >20 oluşuna göre kadınlarda sırasıyla %9, %5, %4, erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi yüksek oranlarda prevalans tespit edilmiştir.

Stradling'in 1995 yılında yapmış olduğu bir derlemede, saptanan prevalans değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir (27). Ülkemizde Köktürk O. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tespit edilmiştir (4).

Tablo 4. OSAS Prevalansı

Kriter	Prevalans (%)
AHI >5	1.5-5
AHI >10	0.8-3
AHI >20	0.3-0.7

2.1.3.4. Fizyopatoloji

OSAS'ta primer defekt anatomik olarak küçük ve kollabe olmaya eğilimli faringeal havayolundadır. Uyanıklıkta faringeal havayolu açıklığı artmış dilatör kas aktivitesi ile kompanse olur, ancak uyanıklıktaki artmış kas aktivitesi uykunun başlamasıyla kaybolur ve faringeal havayolunda kollaps gelişir. Kollaps nedeniyle gelişen hipoksemi ve hiperkapni solunum çabasını artırır ve genellikle bir arousal ile birlikte solunum olayı tekrar gerçekleşir. Solunumun başlamasıyla birlikte hasta tekrar uyumaya başlar ve bu olay sikluslar halinde devam eder (28).

Genel olarak OSAS oluşum mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen risk faktörleri bilinmektedir (Tablo 5) (29,30).

Tablo 5. OSAS Risk Faktörleri

Gruplar	Faktörler
Genel Faktörler	Yaş, erkek cinsiyet, obezite, horlama, testesteron, genetik, ilaçlar
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar, fasiyal dismorfî,, boyun çapı, baş ve boyun pozisyonu, nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktörler	Hava yolu çapı ve şekli, hipotiroidizm, akromegali, supin pozisyon, üst solunum yolu rezistansı, üst solunum yolu kompliyansı, intraluminal basınç, torasik kaudal traksiyon, mukozal adheziv etkiler, vasküler faktörler, üst solunum yolu enfeksiyonu, kronik rinit
Nöromuskuler Faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları, dilatör kas/diafragma ilişkisi, üst solunum yolu refleksleri, respiratuvar stimülanlar, diafragmatik pacemaker, alkol, sedatifler
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik, periodik apneik eşik, aurosal, sitokinler

Cinsiyet: Erkeklerde faringeal ve supraglottik havayolu direnci kadınlardan fazla olması nedeniyle OSAS gelişmesi daha kolaydır.

Yaş: Yaş ilerlemesiyle birlikte kilo alımı ve kas tonusunun azalması özellikle erkeklerde farinks direnç artışında önemli pay sahibidir.

Obezite: Genel obeziteden ziyade faringeal duvar çevresinde, lateral faringeal yağ yastıklarında aşırı birikim daha önemlidir.

Horlama: Horlamayla oluşan titreşim sonucunda dokuda inflamasyon ve ödem gelişmekte bu da zaten daralmış olan havayolunun daha da daralmasına katkıda bulunmaktadır.

İlaç ve Alkol Kullanımı: Genel olarak anesteziik maddeler ve etanol, üst solunum yolu kas aktivitesini azaltmakta ve arousal yanıtını baskılamaktadır.

Genetik: Down sendromu, Fragile X, Prader-Willi sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda hipotoni, kısa boyun, büyük dil, daralmış üst solunum yolu gibi fenotipik özellikler nedeniyle yatkınlık artmaktadır.

2.1.3.5. Tanı Yöntemleri

2.1.3.5.1. Semptomlar

OSAS hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Ancak hastalar OSAS'ın neden olduğu bir çok kardiyovasküler, norolojik ve diğer komplikasyonlara ait semptomlar ile farklı kliniklerde başvurabilmektedir. OSAS semptomları genel olarak Tablo 6'da özetlenmektedir.

Horlama: Yapılan çalışmalarda genel populasyonun %30-40'ında görülebilmektedir (31,32). Birinci basamak sağlık kuruluşunda yapılan bir populasyon çalışmasındaysa %50'den fazla horlama tespit edilmiştir (33). Genel populasyonda, birinci basamak sağlık kuruluşlarında ve uyku kliniklerinde yapılan birçok çalışmada horlamayla uyku apne arasında oldukça anlamlı ilişki tespit edilmiştir (34,35). OSAS hastalarının en sık gözlenen semptomudur (%70-95) (36). Horlama genellikle gürültülüdür. Sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle genellikle düzensizdir. Hemen her gece olmakta, gecenin çoğunu kapsamakta, yan

yatış pozisyonunda azalmakla birlikte hemen her yatış pozisyonunda gözlenebilmektedir.

Tanımlı Apne: Hastaların eşleri ve yakınları tarafından horlamanın aralıklı olarak kesildiği ve bu esnada solunumun durduğu şeklinde ifade edilebilmektedir. Apne epizodları genellikle 10-60 sn arasında olmakta olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilmektedir. Tanımlı apneninde sağlıklı toplumun %6'sında olduğu bir çalışmada tespit edildiği akılda tutulmalıdır (37).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle oluşmaktadır. Uyku kliniği hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların % 50'sinde (38), yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada genel popülasyonun %8-30'unda (3), OSAS olmayan hastalarla yapılan başka bir çalışmada %30-50 arasında rapor edilmiştir (39). Bu nedenle düşük spesiviteye sahiptir. Özellikle ağır dereceli OSAS hastaları için önemli bir belirleyicidir.

Tablo 6. OSAS Semptomları (31-39)

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

2.1.3.5.2. Gündüz Aşırı Uykululuğun Değerlendirilmesi

Gündüz uykululuk durumu, subjektif testler (Epworth ve Stanford uykululuk testleri) ve objektif yöntemlerle (MSLT, MWT) değerlendirilebilmektedir. Bunlar içinde en sık uygulanan ve oldukça pratik olanı Epworth uykululuk skalasıdır. Bu skala hasta tarafından doldurulmakta, otururken ve okurken, sinema, tiyatro ve toplantı gibi yerlerde, sohbet esnasında, öğle yemeğinden sonra, televizyon karşısında, öğleden sonra istirahat halinde, 1 saati aşmayan yolculukta, araba kullanırken ve kırmızı ışıkta uykuya dalma olasılığını sorgulamaktadır. Eksik yanı OSAS'ın sadece ağırlığıyla korelasyon göstermesidir. Kişinin kendini değerlendirmesi nedeniyle objektif davranılmayacağı ve uyku epizodlarının yanlış anlaşılması gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle özellikle yatak partnerinin de sorgulanması oldukça önemlidir. En büyük avantajları basit, hızlı, ucuz ve sık tekrarlanabilir olmasıdır (37).

Tablo 7. Epworth Uykululuk Skalası

SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodada uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Alkol almadan, öğle yemeğinden sonra sessiz bir ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Trafik durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
Toplam Puan				

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 (40).

Objektif testler olan MSLT (Çoklu uyku latansı testi: Gün içi kayıt alınabilen bir odada herhangi bir uyarı olmadan kişinin uykuya dalma zamanının ölçülmesi esasına dayanır) ve MWT (Uyanıklığı sürdürme testi: Uyumayı sağlayıcı uyarıların varlığında kişinin uyanık kaldığı sürenin ölçümüne dayanır) testlerinin Epworth uykululuk testine göre avantajları mevcuttur. Ancak zaman gerektirmeleri ve günlük aktiviteleri yansıtılmaları dezavantajlarıdır. Klinik uygulamalarda pratik olmamaları nedeniyle rutin uygulanmamaktadırlar (37).

2.1.3.5.3. Polisomnografi (PSG)

Klinik tabloyu OSAS olarak isimlendirebilmek için semptomların yanı sıra laboratuvar bulguları da gerekmektedir. Kesin tanı için altın standart polisomnografidir . PSG çalışmaları gece boyunca devamlı olarak hastadan alınan birçok fizyolojik parametrenin monitörize edilmesiyle sağlanmaktadır (41).

Temel protokol olarak elektroensefalografi, elektrookulografi ve elektromiyografi kayıtları alınmakta, solunum ve kardiyak fonksiyonlar kaydedilmektedir. OSAS tanısı için PSG de kullanılması gereken standart parametreler şunlardır:

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrookulografi (EOG)
3. Elektromiyografi (EMG) Submentalis, Tibialis
4. Oro-nazal hava akımı (Flowmetre)
5. Torako-abdominal hareketler
6. Oksijen saturasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Vücut pozisyonu
9. Trakeal mikrofon

Tanı kriterlerini karşılayan hastalarda ağırlık tayini AHİ'ye göre yapılmaktadır (10).(Tablo-8)

Tablo 8. OSAS Ağırlık Derecelendirilmesi

AHİ derecesi	Sınıflandırma
AHİ < 5	Normal
AHİ 5-15	Hafif
AHİ 15-30	Orta
AHİ > 30	Ağır

2.1.3.6. Tedavi

OSAS tedavisinde genel amaçlar;

1. Semptomların azaltılması
2. Komplikasyonların (MI, hipertansiyon, inme vb.) önlenmesi
3. Gelişebilecek kazaların önlenmesi
4. Yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

Ana hatlarıyla OSAS tedavisi 6 ana başlık altında toplanabilmektedir.

Tablo 9. OSAS Tedavisi

Genel Önlemler ve Medikal Tedavi	Spesifik Tedavi
Genel Önlemler	CPAP/BPAP tedavisi
Risk faktörlerine yönelik tedavi	Ağız içi araç tedavisi
Eşlik eden hastalıkların tedavisi	Cerrahi tedavi
Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma	Kombine tedavi
Medikal tedavi	

Hastalığın etiyolojisi ve fizyopatolojisi göz önüne alındığında birinci basamakta yapılması gereken, riskli hastaların tanınması ve risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır.

2.1.3.6.1. Genel Önlemler ve Medikal Tedavi

2.1.3.6.1.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

Kilo Verme: OSAS hastaların 2/3'ü obezdir (42). Özellikle santral obezite hem üst solunum yolu açıklığını daraltmakta, hem de abdominal yağ birikimiyle solunum paternini etkilemekte ve OSAS'a eğilimi artırmaktadır. Etiyolojide özellikle lateral faringeal yağ yastıkları ve faringeal subkutan yağ dokusu artışı sonucu üst solunum yollarının daralması ve kollapsı suçlanmaktadır.

Orta yaş (20-60 yaş) grubunda beden kitle indeksi (BKİ) 29'un üzerinde olan hastalarda OSAS gelişme riski obez olmayanlara göre 8-12 kat yüksek bulunmuştur (42). Atmış yaş üstü kişilerde ise obezite, OSAS riskinde 4 kat artışa yol açmaktadır. Hasta %10 kilo kaybettiğinde AHI'de %26 azalma saptanmıştır. Ancak bu hastaların gerek gece boyunca olan hipoksemileri, gerekse de gündüz aşırı yorgunluk ve hareketsizlik nedeniyle vücut yağ yakma (lipoliz) fonksiyonları azalmıştır. Bu nedenle verilen kilolar kolaylıkla geri alınabilmektedir. Kilo verilmesi amacıyla düşük kalorili diyet, gastrik cerrahi, intestinal bypass ve farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Fenfluramin ve fenformin gibi anoreksijen ajanların dikkatli kullanılması gerekmektedir. Var olan pulmoner hipertansiyonu artırabilmektedirler (23,42).

Alkol ve Sigaranın Bırakılması: Etanol apnelerin sayı ve süresini artırmakta, desaturasyonu derinleştirmektedir. Basit horlaması olan hatta hiç horlamayan bireylerde bile apne oluşumuna sebep olabilmektedir. Farinks dilatör kasları üzerindeki nörolojik stimülasyonu inhibe etmektedir. Ancak diyafram üzerine etkisi yoktur. Bu yüzden üst solunum yolu açıklığını sağlayan dengeyi kollaps lehine kaydırmaktadır. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Mümkünse tamamen yasaklanmalıdır.

Sigara ve çevresel duman maruziyeti, üst solunum yolu konjesyonunu artırarak kollapsa eğilimi artırmaktadır (42).

Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımının Kısıtlanması: Sedatif ilaç kullanımıyla üst solunum yolu kollapsı kolaylaşmaktadır. Özellikle diazepam, selektif olarak nervus hipoglossusun ve nervus rekürrensini azaltmaktadır (42).

Yatış Pozisyonunun Değiştirilmesi: OSAS'lı hastaların %50-60'ında vücut pozisyonu apne ve hipopnelerin sıklığını etkilemektedir. 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 (43). Lateral postürde AHİ<15 olan hastalarda pozisyonel tedavi düşünülebilir. Bu amaçla pijama arkasına tutturulan tenis topuyla veya sırt çantasıyla uyuma basit ve ucuz yöntemlerdir.

2.1.3.6.1.2. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

OSAS pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunların bir kısmı OSAS gelişimine katkıda bulunurken, bir kısmı da hastalık geliştikten sonrasında ortaya çıkmaktadır. En sık görülenler; hipotiroidi, akromegali, nörolojik kas hastalıkları, diyabet, alerjik rinit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi solunumsal hastalıklardır.

Özellikle hipotiroidi ve akromegalinin tedavisiyle OSAS'ın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu hastalarda faringeal dilatör kas aktivitelerinde miyopati nedeniyle azalma, üst solunum yolunda mukopolisakkaritlerin depolanıp bu alanı daraltması ve solunum kontrolünün bozulması sonucu apne ve hipopnelerin geliştiği bildirilmiştir. Sadece tiroksin tedavisiyle, zayıflamadan AHİ'nin normal sınırlara gerileyebildiği gösterilmiştir (23,43).

Alerjik rinit, nazal polip ve konka hipertrofisi gibi hastalıkların, hem OSAS gelişimi açısından hem de sonraki CPAP tedavisinin etkinliği açısından mutlaka tedavi edilmeleri gerekmektedir.

2.1.3.6.1.3. Kazalardan Korunma

Gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının bilinen bir nedenidir. Normal popülasyona göre OSAS'lı hastalarda, kaza yapma sıklığı 2-7 kat fazladır (43). Bu nedenle hastaların trafik ve iş kazaları hususunda uyarılması, mümkünse dikkat gerektiren tehlikeli işlerde çalıştırılmaması önerilmelidir (23,43).

2.1.3.6.2. Medikal Tedavi

Faringeal dilatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir. Henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen bazı çalışmalar olsa dahi bugün için kabul edilen görüş: OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (42).

2.1.3.6.3. Spesifik Tedavi

2.1.3.6.3.1. PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Tedavisi

OSAS için altın standart tedavi yöntemi CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisidir. Etkin ve noninvaziv bir tedavi yöntemidir. CPAP ile uyku boyunca üst solunum yolu açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunum olayları engellenir. Üst solunum yolu açıklığı, inspiryum sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollapsa neden olan etkisi ile üst solunum yolu dilatör kaslarının kompensatuar aktivitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Uyku esnasında dilatör kasların kompensatuar aktiviteleri azalmaktadır. Uyku esnasında üst solunum yoluna nazal ya da oronazal yoldan sürekli pozitif basınçlı hava verilmesi üst solunum yolu kollapsını ve böylelikle apneyi önlemektedir.

CPAP yüksek devirli jeneratör içeren taşınabilir bir cihazdır. Hava akımı oluşturan bu jeneratör sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayan bir çeşit körük sistemidir. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığıyla hastanın üst solunum yoluna sürekli pozitif basınçlı hava uygular. Basınç hastanın ihtiyacına göre 4-20 cm H₂O arasında olacak şekilde ayarlanabilmektedir.

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. Maske türünün CPAP tedavisine uyum açısından anlamlı etkisi

bulunmaktadır. Klostrorobi, maskeye bağlı rahatsızlık, hava kaçağı, basınca bağlı hassasiyet ve maskenin yerinden çıkması kullanımını azaltmaktadır. Burun tıkanıklığı, soğuk hava hissi, gürültü, maske basısı ve CPAP tedavisine bağlı gece uyanmaları sık karşılaşılan problemlerdir (42,44).

Tüm gece PSG incelemeye OSAS tanısı almış olan hastalara genellikle başka bir gecede CPAP titrasyonu yapılır. Titrasyonun amacı, uyku esnasında ortaya çıkan obstrüktif olayları ortadan kaldırabilen en düşük basıncı tespit etmektir.

CPAP tedavisi;

1. Güvenilir bir yöntemle tanı konulmuş OSAS hastalarının tedavisinde,
2. Apne-hipopne indeksi 15'in üzerinde olan orta ve ağır OSAS hastalarının tedavisinde,
3. Gündüz uykululuğu olan tüm OSAS hastalarının tedavisinde endikedir (45,46).

Bunlarla birlikte;

1. Hafif OSAS tedavisinde,
2. OSAS hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde,
3. OSAS'lı hipertansif hastalarda, kan basıncı regülasyonu için birleşik tedavide opsiyonel olarak önerilmektedir.

BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)Tedavisi

Tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Ekspirasyonda hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi sağlanır. İlk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bununla birlikte;

1. CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda (Genellikle 12 cmH₂O üzeri sabit basınç ihtiyacı olan)
2. Sabit basınç karşısında ekshalasyonda zorlukla karşılaşan hastalarda
3. OSAS'a gündüz hiperkarbiyle ilişkili alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (KOA, astım, OHS, santral hipoventilasyon)
4. Restriktif akciğer hastalıkların bazı formlarının tedavisinde opsiyonel olarak önerilmektedir (43,46).

2.1.3.6.3.2. Ağız içi Araç Tedavisi

Bu tedavi, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen birtakım araçlarla dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yolunun kollabe olmasına engel olmak amacıyla uygulanmaktadır.

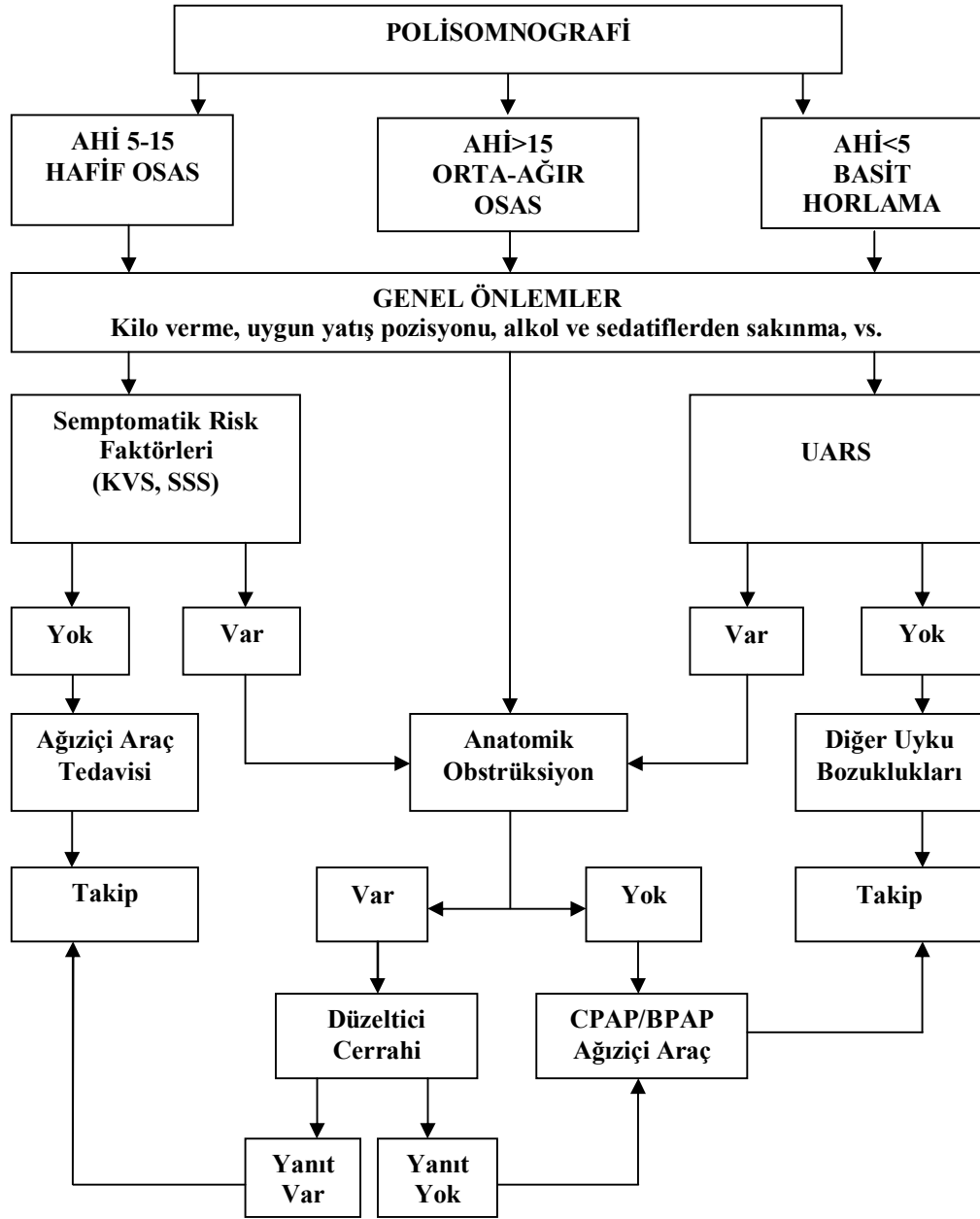
ASDA tarafından hazırlanan rapora göre endikasyonları;

1. Kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif-orta OSAS olgularında,
2. CPAP tedavisini kabul etmeyen ya da tolere etmeyen hafif ve orta OSAS olgularında,
3. CPAP tedavisine yanıt alınamayan ya da tedavinin uygun olmadığı hafif ve orta OSAS olgularında,
4. OSAS ve üst havayolu rezistans sendromu özellikleri olmayan, basit horlaması olan hastaların horlamasının azaltılmasında (47).

2.1.3.6.3.3. Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. OSAS'lı olgularda cerrahinin yeri esas olarak düzeltici cerrahi şeklinde olmalıdır. Henüz uzun süreli sonuçları olmamakla birlikte radyofrekans yöntemi bu hastaların tedavisinde uygulanmaktadır. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır (42).

Şekil 2. OSAS tedavi algoritması (43)



2.2. OSAS Sonuçları

OSAS'ın doğal seyrine ilişkin güncel bilgiler sınırlı olmakla beraber, uzun dönem sonuçları oldukça önemli görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda iş ve araç kazası riski artmakta, yaşam kalitesi ve duyu durumu kötüleşmektedir. Bütün bu sonuçlara karşın OSAS hastalarında en önemli sağlık riskleri bu hastalığın akut kardiyovasküler olaylar (inme, akut miyokard infarktüsü ve ani gece ölümü) ve sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklarla kuvvetli ilişkili olmasıdır (48).

Tablo 10. OSAS Sonuçları

Sistemler	Sonuçlar
Kardiyovasküler	HT, İskemik kalp hastalığı, Sol kalp yetmezliği, PHT-Sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler ve Ani ölüm
Pulmoner	Overlap sendromu Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik	SVO, Gündüz aşırı uyku hali, Sabah baş ağrısı, Noktürnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiatrik	Bilişsel bozukluk Anksiyete, depresyon
Endokrin	Libido azalması, empotans
Nefrolojik	Noktüri, Proteinüri, Noktürnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinin azalması
Diğer	İşitme kaybı Glokom

2.2.1. OSAS'ta Kardiyovasküler Komplikasyonların Temel Mekanizmaları

OSAS'lı hastalardaki kardiyovasküler hastalıkların altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır. Patogeneizde olasılıkla sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, enflamatuvar yolların seçici aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu ve metabolik düzensizlikler (insülin direnci, lipit metabolizma bozuklukları) yer almaktadır (48).

Sempatik Sinir Sisteminin Aşırı Aktivitesi: Tekrarlayıcı üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları, intermittan hipoksi ve intratorasik basınçta geniş dalgalanmalara ve bunun sonucunda da sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu da kapsayan otonom yanıtların tetiklenmesine sebep olmaktadır.

OSAS'lı hastalarda idrarda artmış katekolamin düzeyleri olduğu ve bu düzeylerin trakeostomi tedavisinden sonra düştüğü (49) ve nazal CPAP tedavisinden sonra hem plazma hem de idrar katekolaminlerinde anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (50).

Ayrıca normal kontrollere göre OSAS'lı hastalarda periferik kemorefleks duyarlılığının selektif bir şekilde güçlendiği (51), hem uyanıklık hem de uyku sırasında bu hastalarda kalbin barorefleks duyarlılığının azaldığı ve bu azalmanın CPAP tedavisi ile geri döndürülebildiği gösterilmiştir (52). Mevcut düzelmenin özellikle uzun dönem tedaviden sonra belirginleştiği ancak kısa süreli CPAP uygulamalarından sonra bile küçük ama anlamlı bir düzelmenin olduğu tespit edilmiştir (53).

OSAS'lı hastalarda, hipertansiyon patogenezinde sempatik aktivitenin rolünün araştırılması için, hayvanlarda (köpek ve sıçan) yapılan çalışmalarda, hava yolu oklüzyonu olmadan gerçekleştirilen uyanma esnasında kan basıncında değişiklik gözlenmemiştir (54). Buna göre, ortaya çıkan kan basıncı değişikliklerinden uyanmadan ziyade obstrüktif olayların sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Enflamasyon: Sistemik enflamasyon, aterosklerozun her aşamasında önemli rol oynamaktadır. Damar yapısında hasarlanmaya ve lipit peroksidasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. OSAS'ta sistemik enflamasyonun araştırılması için CRP, TNF- α ve ICAM 1 gibi moleküllerle yapılmış çalışmalar mevcuttur.

CRP, karaciğer tarafından sentez edilmekte ve sitokinler özellikle IL-6 tarafından regüle edilmektedir. Diğer açılardan sağlıklı olan OSAS'lı hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalık şiddetiyle korele olduğu (55), ayrıca nazal CPAP tedavisiyle bu belirteçlerin düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (56). Bununla birlikte yakın zamanda yapılmış olan bazı çalışmalarda OSAS ile CRP arasında bağlantı tespit edilememiştir (57,58).

Diğer bir enflamatuar sitokin olan TNF- α , enflamatuar gen ekspresyonunun ana düzenleyicisi olan NF- κ B tarafından regüle edilmekte ve aterogeneze katkıda bulunmaktadır. TNF- α düzeyi OSAS'ta artmakta ve CPAP tedavisiyle tekrar düzelmektedir (59).

İntermittan hipoksiye ilişkin yapılan hücre kültürü çalışmalarında, intermitten hipoksiye yanıtta uyum yollarından ziyade enflamatuar yolların seçici aktivasyonun etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum uzun süreli hipokside aktive olan uyum ve koruyucu yollar ile çeliştiği düşünülmüştür (60). Bu duruma istinaden yapılmış olan başka bir çalışmada, enflamatuar yolların aktivasyonunun tercih edilmesi, intermitten hipoksinin karakteristik özelliği olan intermitten reoksijenasyonunun bir sonucu olabileceği ve böylece reperfüzyon hasarlanmalarının bir varyantı olduğu tespit edilmiştir (61).

OSAS'lı hastalarda ICAM-1 gibi lökositlerin damar endoteline yapışmasına aracılık eden adhezyon moleküllerinin düzeyinin arttığı ve CPAP tedavisiyle bu durumun düzeldiği tespit edilmiştir (62).

Oksidatif Stres: OSAS'lı hastalarda, tekrarlayan apnelere birlikte olan intermitten reoksijenasyonların olası bir sonucu olarak reaktif oksijen radikallerinin salınımının arttığına ve bunun sonucunda da damar endotel hasarının geliştiğine dair kanıtlar tespit edilmiştir (63).

Endotelial Disfonksiyon: Damar endoteli, fiziksel ve biyokimyasal uyarılara yanıt olarak vazoaaktif mediyatörlerinin salınımı aracılığıyla vasküler fonksiyonları kontrol etmektedir. Vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengeyi sağlamaktadır.

Endotel tarafından salgılanan önemli bir vazodilatör madde olan nitrikoksit, OSAS'lı hastalarda azalmış olarak tespit edilmiş ve bu azalmış düzeyler CPAP tedavisiyle yükselmiştir (64). Endotel aynı zamanda endotelin ve anjiotensin 2 gibi vazokonstrüktör maddeler de üretmektedir. OSAS'lı hastalarda düzeylerinin arttığı ve etkili CPAP tedavisi sonrasında düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (65).

Koagulasyon Bozuklukları: OSAS hastalarında artmış olan kardiyovasküler riskin aynı zamanda koagulasyon bozukluklarına ve aşırı trombosit aktivasyonuna bağlı alabileceği düşünülmüş ve bu hususta çalışmalar yapılmıştır. Ancak çalışmalar sonrasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak OSAS'ın artmış kan pıhtılaşmasındaki bağımsız rolü belirsizliğini korumaktadır (48).

Metabolik Regülasyon Bozukluğu: Yapılan bir çok çalışmada OSAS'lı hastalarda vücut ağırlığından bağımsız olarak, insülin direncinin arttığı ve glukoz toleransının bozulduğu (66,67) ve AHİ yükseldikçe insülin direncinin de kötüleştiği gösterilmiştir (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Eylül 2008 – Eylül 2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Bölümlerine başvuran ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) düşünülerek uyku ünitesine yönlendirilen hastalar arasından; OSAS tanısı alan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerini taşımayan erişkin (≥ 18 yaş) tüm olgular dahil edildi. OSAS tanısı için tek başına apne-hipopne indeksinin (AHI) 15 üzerinde olması ya da 5-15 arasında olup eşlik eden OSAS semptomları veya kardiyovasküler/serebrovasküler risk faktörlerinin olması şartı arandı (9). Aynı dönemde başvuran ve AHI < 5 olan olgular ise kontrol grubu olarak alındı.

Dışlama Kriterleri;

1. OSAS dışında başka bir uyku ilişkili solunum hastalığı olanlar,
2. Uyku etkinliği % 60'ın altında olanlar ve/veya total uyku süresi 4 saatin altında olanlar,
3. Gebeler,
4. Üst solunum yolu malignitesi olanlar,
5. Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

İlk başvuruda hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Genel sistem fizik muayenesine ek olarak, ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Beden kitle indeksi (BKI= ağırlık/boy²) (kg/m²) olarak hesaplandı. BKI <20 kg/m² düşük, BKI=20-24,9 kg/m² normal, BKI=25-29,9 kg/m² aşırı kilolu ve BKI ≥ 30 kg/m² obez olarak değerlendirildi. Ayrıca hasta dosya bilgileri (ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, rutin tetkikler yönünden) gözden geçirildi.

3.2. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG) kayıtları için ALICE Sleepware (Respironics inc.) cihazı kullanıldı. Test günü hastaların gün içerisinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vb.) kullanmamaları önerildi.

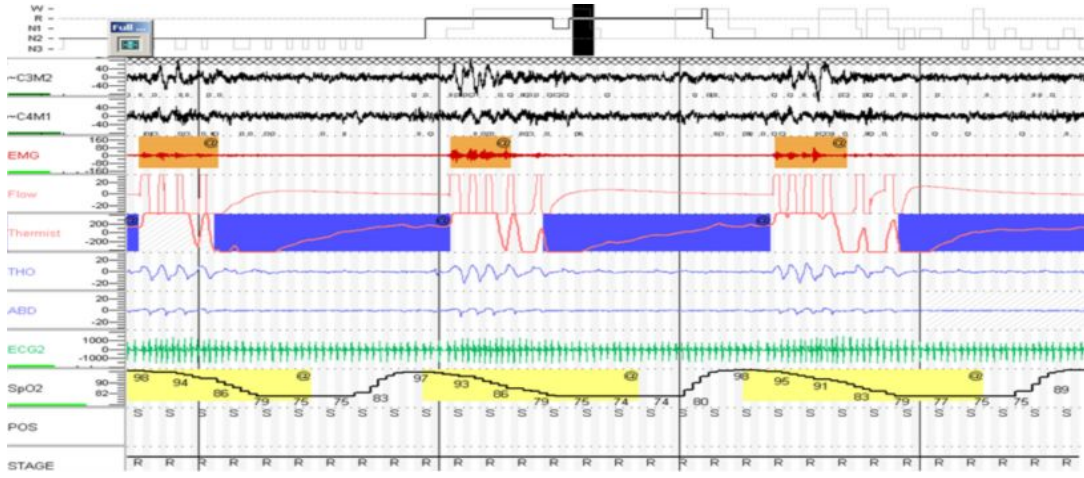
Test günü laboratuvara ortalama saat 20.00 sıralarında gelen hastalar usulüne uygun hazırlandı. Elektroensefalografik (F3M2, F4M1, C3M2, C4M1, O1M2, O2M1), elektrookülografik, submental elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarı hareketlerini kaydetmek üzere basınç transduseri, toraks ve abdominal pnömofantlar yerleştirildi. Pulse-oksimetre hastanın işaret parmağına yerleştirildi. Oronazal hava akımı hem termistör ve hem de oronazal kanülle kaydedildi. Bacak hareketleri her iki alt ekstremitte tibialis anteriora yerleştirilen elektrotlarla kaydedildi. Gece hastanın yatağa girmesiyle başlayan kayıt, sabah hastaların uyanma saatinde sonlandırıldı.

3.3. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi

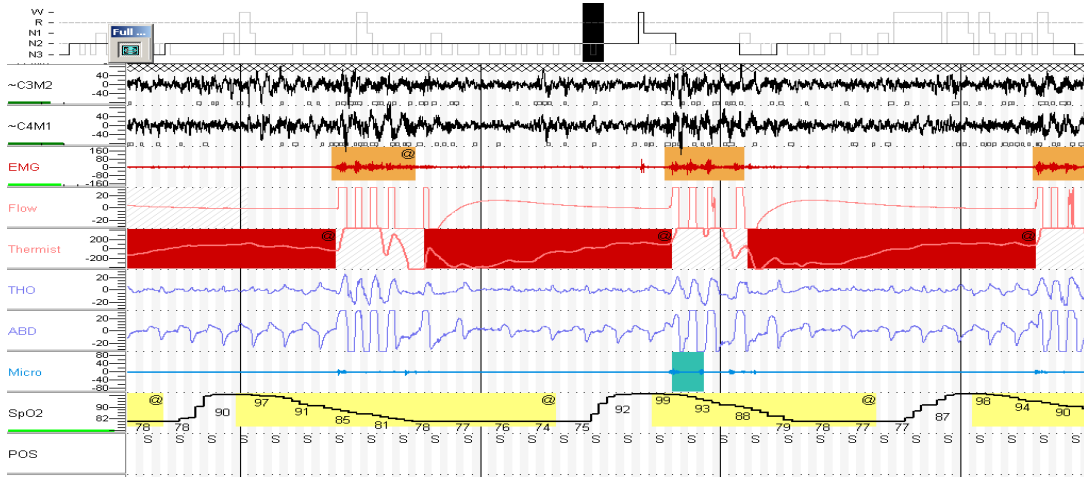
Olguların uyku skorlamaları, 30 saniyelik epoklar halinde ve AASM-2007 kuralları dikkate alınarak yapıldı. Kortikal arousaller uluslararası kriterlere göre işaretlendi (10). Nazal hava akımının en az 10 sn boyunca izlenmemesi apne, hava akımının en az 10 sn boyunca %50 oranında azalması ve bu azalmanın aruosal ve/veya en az %3'lük oksijen desaturasyonu ile birlikte olması hipopne olarak tanımlandı (Şekil 3, 4). AHI değerine göre olgular hafif ($AHI=5-15$), orta ($AHI=16-30$) ve ağır ($AHI>30$) OSAS olarak gruplandırıldı.

AASM-2007 kurallarına göre yapılan normal değerlendirmeden sonra, her olgu için solunumsal olay süreleri en az 15 saniye (AHI_{15}), 20 saniye (AHI_{20}) ve 25 saniye (AHI_{25}) olarak kabul edilerek, hastaların AHI_{15} , AHI_{20} ve AHI_{25} değerleri yeniden hesaplandı.

Şekil 3. PSG Kaydı (Santral apne)



Şekil 4. PSG Kaydı (Obstrüktif apne)



3.4. Epworth Uykuölçülük Skoru

Epworth uykuölçülük ölçeği, uyku çalışmalarında gün boyu uykuölçülüğu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla her hastada Epworth uykuölçülük ölçeği 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 uykuölçülük olarak kabul edildi (40).

3.5. Kardiyovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi

OSAS'a eşlik etmesi olası kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi için her hastada ayrıntılı olarak miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, geçici iskemik atak, anjina ve aritmi gibi hastalıklar geçirip geçirmediği sorgulandı. Olguların mevcut elektrokardiyografileri uzman bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Hipertansiyon tanısı olan veya hipertansiyon tedavisi almakta olan hastalar ya da 3 farklı ölçümde diastolik basıncı ≥ 90 mmHg ya da sistolik basıncı ≥ 140 mmHg olan hastalar hipertansif kabul edildi (69). Bu açıdan hastaların tansiyonları JNC 7 ölçüm kurallarına uygun bir şekilde ilki PSG akşamı 2. si PSG sabahı ve 3. sü rapor alınımında olmak üzere 3 kez ölçüldü ve kaydedildi.

Hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları tetikleyebilecek diğer alışkanlıklar ve olası hastalıklar (sigara, obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi vb.) ayrıca değerlendirildi.

3.6. 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. Üç ve üçten fazla ortalamaların karşılaştırması one-way anova ile yapıldı. OSAS'ın komplikasyonlarını (hipertansiyon, gündüz uykululuğu vb) predikte etmesi muhtemel faktörler univariete ve multivariete logistic regresyon analizi ile incelendi.

4- BULGULAR

Çalışma Ekim 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz bölümlerine başvuran ve Uyku laboratuvarına yönlendirilen 194 hasta değerlendirildi. Hastalar arasında Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan 120 olgu çalışmaya dahil edildi. Polisomnografisi normal bulunan 28 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. 46 hasta yetersiz uyku etkinliği veya uygun olmayan PSG kayıtları (artefaktlı vb.) olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın 18'inde (%15) hafif, 27'sinde (%22.5) orta ve 75'inde (%62.5) ise ağır OSAS saptandı.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya yaş ortalamaları 51.59 ± 11.16 olan 120 hasta alındı. Hastaların 38'i kadın (54.94 ± 9.98) ve 82'i erkekti (50.03 ± 11.39). Olguların %43.2'si düzenli sigara içmekteydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OSAS olgularının anlamlı olarak daha yaşlı ve obez olduğu, erkek cinsiyetinin ve sigara içiminin OSAS olgularında anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 11). Demografik özelliklerin OSAS şiddeti ile ilişkisi Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastalar ve kontrol grubuna ait demografik özellikler

Parametre	OSAS Grubu (120 hasta) n (%)	Kontrol Grubu (28 hasta) n (%)	p
Cinsiyet (E)	82 (%68.3)	7 (%25.0)	<0.001
Yaş (Ort±SD)	51.59 ± 11.16	40.25 ± 11.80	<0.001
Sigara Öyküsü	69 (%57.5)	7 (%25.0)	0.002
Obezite (BKI \geq 30)	81 (%54.7)	8 (%28.6)	0.002

(SD: Standart Deviasyon)

Tablo 12. OSAS şiddetine göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı.

Parametre	Hafif OSAS 18 hasta n (%)	Orta OSAS 27 hasta n (%)	Ağır OSAS 75 hasta n (%)	Toplam 120hasta n (%)	p
Cinsiyet (E)	10 (55.6)	19 (70.4)	53 (70.7)	82 (68.3)	p>0.05
Yaş (Ort±SD)	3 (16.7)	2 (7.4)	16 (21.6)	21 (17.6)	p>0.05
Sigara Öyküsü	11 (61.1)	15 (55.6)	43 (57.3)	69 (57.5)	p>0.05
Obezite (BKI≥30)	14 (77.8)	9 (33.3)	50 (66.7)	73 (60.8)	p=0.003

4.2. Başvuru Semptomları

Hastaların en önemli başvuru semptomları %99.2 olguda horlama, %89.2 olguda tanıklı apne ve %67.5 kadarında da gündüz aşırı uykululuk hali idi (Tablo 13). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirtilen semptomların OSAS olgularında anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 13). Semptomların OSAS ağırlığına göre dağılımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 14).

Tablo 13. Hastaların başvuru semptomları ve kontrol grubuyla karşılaştırma.

Parametre	OSAS Grubu (120 hasta) n (%)	Kontrol Grubu (28 hasta) n (%)	p
Horlama	119 (%99.2)	6 (%21.4)	<0.001
Tanıklı apne	107 (%89.2)	6 (%21.4)	<0.001
GAUH	81 (%67.5)	12 (%42.9)	0.015

Tablo 14. OSAS şiddetine göre hastaların demografik özelliklerinin dağılımı.

Parametre	Hafif OSAS 18 hasta n (%)	Orta OSAS 27 hasta n (%)	Ağır OSAS 75 hasta n (%)	Toplam 120 hasta n (%)	p
Horlama	17 (94.4)	27 (100.0)	75 (100.0)	119 (99.2)	p>0.05
Tanımlı apne	14 (77.8)	24 (88.9)	69 (92.0)	107 (89.2)	p>0.05
GAUH	11 (66.7)	16 (59.3)	53 (70.7)	81 (67.5)	p>0.05

4.3. Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların %70.8'inde hipertansiyon mevcuttu. Takiben koroner arter hastalığı (%17.6), kalp yetmezliği (%5.8), geçirilmiş infarktüs öyküsü (%5.8) ve geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü (%3.3) mevcuttu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OSAS olgularında hipertansiyon anlamlı yüksek bulundu (Tablo 15) ancak, OSAS ağırlığı ile hipertansiyon sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Ayrıca 20 hastada (%17) obstrüktif akciğer hastalığı (astım veya KOAH) ve %15'inde ise D. mellitus mevcuttu.

Tablo 15. Eşlik eden hastalıklar ve kontrol grubuyla karşılaştırma

Parametre	OSAS (120 hasta) n (%)	Kontrol (28hasta) n (%)	p
Hipertansiyon	8 (%70.8)	10 (%35.7)	p<0.001
Koroner Arter Hastalığı	21 (%17.6)	2 (%7.1)	p>0.05
Miyokard İnfarktüsü	7 (%5.8)	1 (%3.6)	p>0.05
Konjestif Kalp Yetmezliği	7 (%5.8)	2 (%7.1)	p>0.05
Angina	3 (%2.5)	3 (%10.7)	p>0.05
Serebrovasküler Olay	4 (%4.7)	0	p>0.05
Diabetes Mellitus	18 (%15)	0	p>0.05

4.4. OSAS ile Hipertansiyon ve Diğer Hastalıkların İlişkisi

Hipertansiyon sıklığı OSAS olgularında anlamlı yüksek bulundu, ancak diğer kardiyovasküler hastalıklar kontrolden farklı bulunmadı (Tablo 15). OSAS olguları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında, OSAS şiddeti arttıkça hipertansiyon sıklığının anlamlı olarak değişmediği saptandı (Tablo 16).

Hipertansif ve normotansif OSAS olgularının demografik özellikleri incelendiğinde, gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKİ ve diyabet varlığı yönünden anlamlı farklılıklar saptandı. Ancak AHİ yönünden anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 16. OSAS ağırlığına göre hipertansiyon ve diğer OSAS komplikasyonlarının dağılımı

Parametre	Hafif OSAS 18 hasta n (%)	Orta OSAS 27 hasta n (%)	Ağır OSAS 75 hasta n (%)	Toplam 120 hasta n (%)	p
Hipertansiyon	14 (77.8)	19 (70.4)	52 (69.3)	85 (70.8)	p>0.05
Koroner arter hastalığı	3 (16.7)	2 (7.4)	16 (21.6)	21 (17.6)	p>0.05
MI öyküsü	0	2 (7.4)	5 (6.7)	7 (5.8)	p>0.05
Kalp yetmezliği	1 (5.6)	1 (3.7)	5 (6.7)	7 (5.8)	p>0.05
Geçirilmiş SVO	1 (5.6)	0	3 (4.0)	4 (4.7)	p>0.05
Angina	2 (11.1)	1 (3.7)	0	3 (2.5)	p>0.05
D. Mellitus	3 (16.7)	2 (7.4)	13 (17.3)	18 (15.0)	p>0.05

Tablo 17. Normotansif ve hipertansif OSAS olgularının demografik özellikleri

	Normotansif OSAS n=35	Hipertansif OSAS n= 85	p
Yaş (ort ± SD)	46.14±11.16	53.83±10.42	<0.001
Cinsiyet (E) n (%)	30 (%85.7)	52 (%61.2)	0.006
Sigara Öyküsü n (%)	18 (%51.4)	51 (%60.0)	0.388
BKI (ort ± SD)	29.12±4.53	34.99±8.88	<0.0001
DM (yok/var) n (%)	1 (%2.9)	17 (%20.0)	0.017
Kolesterol (ort ± SD)	204.39±43.15	198.42±45.65	0.550
Trigliserid (ort ± SD)	155.46±68.78	184.52±130.09	0.264
AHI (ort ± SD)	44.51±24.34	44.16±29.39	0.950

4.5. OSAS ile Epworth Uykululuk İndeksi İlişkisi

Epworth skoru, kontrol grubuna göre OSAS olgularında anlamlı yüksek bulundu (6.00±4.73'e karşın 8.53±5.58, p=0.028). OSAS ağırlığı arttıkça, Epworth skorunda anlamlı artış (Hafif OSAS: 9.0±5.67, Orta OSAS: 7.48±5.25, Ağır OSAS: 8.80±5.60, p=0.566) tespit edilmedi.

4.6. Farklı Apne Hipopne Tanımlamaları (AHI₁₀, AHI₁₅, AHI₂₀, AHI₂₅) ile Hipertansiyon İlişkisi

Hipertansiyonu olan OSAS olgularında farklı AHI tanımlamaları yönünden karşılaştırma yapıldığında hipertansif ve normotansif OSAS olguları arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Normotansif ve hipertansif OSAS olguları arasında farklı sürelerde alınan AHİ değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Normotansif OSAS n=35	Hipertansif OSAS n= 85	p
AHİ ₁₀ (ort ± SD)	44.51±24.34	44.16±29.39	0.950
AHİ ₁₅ (ort ± SD)	40.75±22.76	38.59±25.52	0.664
AHİ ₂₀ (ort ± SD)	34.33±20.15	30.72±21.46	0.396
AHİ ₂₅ (ort ± SD)	27.42±17.85	22.87±16.78	0.187

Hipertansiyona etki etmesi muhtemel faktörler olan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BKI), sigara içimi, diabet mellitus ve kolesterol seviyeleri yanında, farklı AHİ tanımlamaları (AHİ₁₀, AHİ₁₅, AHİ₂₀, AHİ₂₅), arousal indeksi ve desaturasyon indeksi univariete logistic regresyon analizi ile incelendi (Tablo 19). İncelenen parametreler arasında p<0.20 olan faktörler multivariete logistic regresyon analizi ile incelendiğinde; sadece yaş ve BKİ'nin hipertansiyon gelişim riskini arttırdığı saptandı. Farklı AHİ tanımlamaları ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 19. Hipertansiyona etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHI tanımlamalarının Univariate logitic regresyon ile analizi.

Parametre	Olasılık Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	1.071	1.028-1.117	0.001*
Cinsiyet	3.808	1.343-10.799	0.012*
BKI	1.145	1.058-1.240	0.001*
Sigara	1.317	0.641-3.129	0.389
DM	8.500	1.085-66.582	0.042*
Kolesterol	0.997	0.987-1.007	0.546
AHI ₁₀	1.000	0.986-1.014	0.950
AHI ₁₅	0.996	0.981-1.012	0.661
AHI ₂₀	0.992	0.974-1.014	0.393
AHI ₂₅	0.985	0.963-1.007	0.188*
Arousal	0.987	0.967-1.008	0.228
Desaturasyon indeksi	1.008	0.994-1.022	0.277

*Multivariate logistic regresyon analizine dahil edilen ($0 < 0.20$) parametreler

Tablo 20. Hipertansiyona etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHI tanımlamalarının Multivariate logistic regresyon ile analizi.

Parametre	Olasılık Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	1.068	1.019-1.120	0.006
Cinsiyet (erkek)	1.525	0.461-5.048	0.489
BKI	1.144	1.046-1.252	0.003
DM	4.113	0.469-36.048	0.202
AHI ₂₅	0.973	0.947 -1.000	0.050

4.7. Farklı Apne Hipopne Tanımlamaları (AHI₁₀, AHI₁₅, AHI₂₀, AHI₂₅) ile Epworth Uykululuk İndeksi İlişkisi

Epworth uykululuk skalasına göre hastalar normal, hafif, orta ve ağır uykulu olarak değerlendirildiğinde, uykululuk şiddeti ile AHI tanımlamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Epworth Uykululuk ölçeği ile farklı AHI tanımlamalarının karşılaştırılması

Apne Hipopne İndeksi	Epworth Uykululuk İndeksi				p
	Normal (ESS: 0-8) No: 66	Hafif (ESS: 9-12) No: 23	Orta (ESS: 13-16) No: 17	Ağır (ESS: ≥17) No: 14	
AHI ₁₀	41.82±26.22	45.95±26.17	46.95±36.78	49.71±28.16	0.739
AHI ₁₅	37.20±23.33	41.51±24.92	40.08±29.63	43.92±25.77	0.766
AHI ₂₀	29.75±19.10	35.27±23.67	31.08±24.29	36.39±22.32	0.592
AHI ₂₅	22.47±15.57	28.18±19.95	22.35±18.39	28.03±18.10	0.492

Gündüz uykululuğuna (ESS>8) etki etmesi muhtemel parametreler univariete logistic regression analizi ile değerlendirildiğinde sadece desaturasyon indeksi ile artmış uykululuk arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Gündüz artmış uykululuğuna (Epworth>8) etki etmesi muhtemel bazı faktörler ile farklı AHİ tanımlamalarının univariete logistic regresyon ile analizi.

Parametre	Olasılık Oranı	%95 Güven Aralığı	p
Yaş	1.011	0.979-1.045	0.499
Cinsiyet	1.391	0.636-3.039	0.408
BKI	1.025	0.980-1.071	0.282
Sigara	1.310	0.631-2.720	0.470
DM	1.648	0.601-4.519	0.332
AHİ 10	1.007	0.994-1.020	0.290
AHİ 15	1.007	0.993-1.022	0.322
AHİ 20	1.010	0.993-1.028	0.246
AHİ 25	1.013	0.992-1.035	0.223
Arousal	1.011	0.992-1.031	0.265
Desaturasyon indeksi	1.015	1.002-1.028	0.023*

5- TARTIŞMA

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstruksiyonu epizodları, sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma, artmış solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir hastalıktır. Genel olarak OSAS sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada AHI ≥ 15 olan hastaların prevalansı 60 yaşına kadar doğru orantılı olarak artmış, 60 yaşından sonra prevalans %20 civarında sabit kalmıştır (35). Bizim çalışmamızda OSAS olgularında ortalama yaş 51.59 ± 11.16 olarak saptandı. OSAS hastalarında yaşın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması literatür ile uyumlu olarak bulundu (35). Ancak hafif, orta ve ağır OSAS grupları arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Genel olarak OSAS erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda OSAS'ın tüm yaş gruplarında erkeklerde, bayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (70). Ancak 50 yaş sonrasında cinsiyet farkı ortadan kalkmaktadır (71). 50 yaş sonrasında bayanlarda OSAS prevalansındaki artışın menapozla bağlı olabileceği düşünülmektedir (72). Çalışmamızda erkek olguların sayısı 82 (%68.3) olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OSAS şiddeti ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sigara içimi ile OSAS arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sigaranın üst solunum yolu konjesyonuna neden olarak kollapsa eğilimi artırdığı ve bu nedenle sigara içen olgularda OSAS sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (73,74). Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OSAS grubunda anlamlı yükseklik tespit edilirken; hafif, orta ve ağır OSAS grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

BKI ile OSAS arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (35). Ancak bu ilişkinin yaş artışıyla birlikte azalmakta olduğu vurgulanmaktadır (35,71). Yapılan bir çalışmada %10'luk kilo artışının AHI'ni %32 ve orta-ağır OSAS gelişme riskini 6 kat arttırdığı gösterilmiştir (75). Çalışmamızda OSAS grubunda BKI ≥ 30 olan hastaların sayısı 81 (%54.7) olarak tespit edilmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Hafif OSAS'lı hastalarda BMI ≥ 30 olan hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur (%77.8). Bu fark muhtemelen bu hastalarda ortalama yaşın daha yüksek olması ile ilişkilidir.

OSAS hastalarında morbidite ve mortalite; inme, akut miyokard infarktüsü, ani gece ölümü gibi akut kardiyovasküler olaylar ve sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklarla ilişkilidir (48). Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon ve diyabet gibi çoklu kardiyovasküler risk faktörleriyle OSAS arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (72,76). Sleep Heart Healty çalışmasında, 1995-1998 yılları arasında 6424 olgu incelenmiş ve olguların 1023'ünde (%16) kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme) tespit edilmiştir (77). Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, AHİ 4.5-11 arasında olan hastalarda %20, AHİ>11 olan hastalarda ise %23 olarak bulunmuştur. Bu iki grupta; sırasıyla koroner arter hastalığı %16 ve %19, kalp yetmezliği %2.5 ve %3.3, inme %4.6 ve %5.3, hipertansiyon özgeçmiş %42 ve %46 olarak tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada kardiyovasküler hastalık (aritmiler, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği) insidansı OSAS grubunda %36.7, OSAS olmayan grupta ise %6.6 (p<0.001) olarak bulunmuştur (78). Sistolik ve diyastolik kan basınçları OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %70.8'inde hipertansiyon, %17.6'ında koroner arter hastalığı, %5.8'inde kalp yetmezliği, %5.8'inde geçirilmiş infarktüs öyküsü ve %3.3'ünde geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü saptandı. Tüm kardiyovasküler hastalıkların (koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina) sıklığı %35 olarak bulundu. Çalışmamızda bulunan kardiyovasküler hastalık insidansı literatürde verilen rakamlardan farklı bulunmadı.

Yapmış olduğumuz çalışmada OSAS ve kontrol grupları arasında kardiyovasküler hastalıkların sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Benzer şekilde OSAS şiddetiyle kardiyovasküler hastalık sıklığında artış tespit edilmedi. Sleep Heart Healty çalışmasında hastalar AHİ değerlerine (0-1.3, 1.4-4.4, 4.5-11 ve >11) göre 4 gruba ayrılmıştır (77). Yapılan analizde kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, AHİ grupları arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. AHİ 0-10 arasında tüm kardiyovasküler hastalıkların (total kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme) sıklığının arttığı görülürken, AHİ 10'un üzerinde total kardiyovasküler hastalık prevalansının genel olarak sabit seyrettiği saptanmıştır. Çalışmamızla karşılaştırıldığında AHİ>10 olan hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansının değişmemesi açısından benzerlik mevcuttur. Ancak beklenmedik bir

şekilde çalışmamızda OSAS hastalarında, kontrol grubuna göre kardiyovasküler hastalık sıklığı açısından fark tespit edilmemiştir. Bu durumun, OSAS hastalarında belirtilen hastalıkların oranının ve hasta sayısının azlığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

CPAP tedavisinin, OSAS'lı erkek hastalarda uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış bir çalışmada, hastalar yaklaşık olarak 10 yıl takip edilmişlerdir (79). Çalışmaya dahil edilen hastalar sağlıklı kontrol, sadece horlayan, tedavisiz hafif-orta OSAS, tedavisiz ağır OSAS ve CPAP tedavili ağır OSAS olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiştir. Başlangıç değerleri açısından sağlıklı grupla karşılaştırıldığında ağır OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların sıklığında anlamlı olarak yükseklik tespit edilmiştir. Ağır OSAS'lı hastalar, sadece horlayan ve hafif-orta OSAS'lı hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Benzer bir şekilde tedavisiz hafif-orta OSAS'lı hastalarla sağlıklı grup arasında kardiyovasküler hastalıkların sıklığı açısından farklılık tespit edilmemiştir. On yıllık takip sonunda, ölümle sonuçlanmayan kardiyovasküler olaylar, inme ve miyokart infarktüsüne bağlı ölümler ağır OSAS grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında, benzer olarak hafif-orta OSAS'tan ağır OSAS'a doğru gruplar arasında kardiyovasküler hastalık insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

OSAS'ın hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması için yapılan bir çalışmaya, OSAS şüphesiyle uyku kliniğine başvuran 20-80 yaşları arasında 2677 hasta dahil edilmiştir (80). Apnelerin sıklığına göre hastalar 4 gruba ayrılmıştır (apne <10 kontrol grubu, 10-30 arası hafif apne, 31-50 arası orta apne ve 50> ağır apne). Sonuç olarak AHI'nin sistolik ve diastolik kan basıncıyla doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OSAS hastalarında hipertansiyon sıklığı anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Ancak OSAS şiddeti ile hipertansiyon sıklığı arasında anlamlı artış tespit edilmemiştir.

OSAS ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapılan bir başka çalışmaya 6132 olgu (yaş \geq 40, oksijen tedavisi almayan ve CPAP ya da trakeostomi yapılmayan) dahil edilmiştir (81). Olgular AHI'ye göre 5 gruba

ayrılmıştır (<1.5, 1.5-4.9, 5-14.9, 15-29.9 ve ≥ 30 olmak üzere). Antihipertansif tedavi almayan olgularda, AHİ ile kan basınçları arasında lineer bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin bir kısmının BKİ ile açıklanabildiği ifade edilmektedir. Demografik özellikler ve BKİ düzeltilmesi yapıldıktan sonra da AHİ ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Uykuda solunum bozukluklarının hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması için yapılan başka bir çalışmada ise, uykuda solunum bozukluğu tanısı almış 1190 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (82). Bu çalışmada solunum bozukluğu tanısı ve gruplandırılması RDI'ya göre belirlenmiştir (RDI <5, 5-9, 10-19, 20-39 ve ≥ 40). Yapılan inceleme sonucunda normotansif olan ve yeni hipertansiyon tanısı almış hastalarda, RDI'yla sistolik ve diastolik basınçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Özellikle yüksek tansiyon seviyelerinde ($\geq 160/90$ mmHg) BMI ve RDI arasındaki etkileşim artmakta ve bu da daha düşük kilolarda RDI'nın hipertansiyonla arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Uykuda solunum bozuklukları ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması için yapılmış prospektif bir çalışmada, 893 hasta 4 yıllık ve 8 yıllık takip sonunda bazal değerleriyle karşılaştırılmıştır (83). Hastalar AHİ değerlerine göre 4 gruba ayrılmıştır (0, 0.1-4.9, 5-14.9 ve ≥ 15). Takip sonunda art arda gelen yüksek AHİ evreleriyle hipertansiyon olasılık oranları arasında anlamlı lineer artış tespit edilmiştir. Ancak daha yüksek AHİ değerlerinde anlamlılık tespit edilmemiştir.

OSAS olmayan kontrol hastaları ve orta, ağır OSAS hastalarında 24 saatlik kan basıncı ölçümleri arasındaki farkı araştırmak amacıyla yapılmış olan vaka kontrol çalışmasında, 45'i kontrol hastası olmak üzere 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (84). Çalışma sonucunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OSAS hastalarında diastolik kan basıncında hem gece hem de gündüz yüksekliği, sistolik kan basıncındaysa sadece gece artışı tespit edilmiştir. OSAS şiddetine göre değerlendirmeler yapılmamıştır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, OSAS hastalarında kontrole göre hipertansiyon sıklığında artış olması çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Diğer yandan çalışmamızda OSAS şiddetiyle hipertansiyon arasında anlamlı artış tespit edilmemiştir. Yapılan bir çalışmada AHİ 0' dan 15'e doğru arttıkça hipertansiyon

prevalansının arttığı, ancak $AHI > 15$ olan olgularda hipertansiyon prevalansının sabit seyrettiği bildirilmiştir (83). Çalışmamızda ayrıca hipertansiyonu olan OSAS hastalarıyla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, BKİ ve DM varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmişken AHI açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hipertansiyona etki edebilecek faktörlerle yapılan multivaryant regresyon analizinde ise sadece yaş ve BKİ'nin hipertansiyon riskini artırdığı tespit edilmiştir. Bu açıdan literatür çalışmaları incelendiğinde genel olarak yaş ve BKİ düzeltilmesi sonrasında analizler gerçekleştirilmiş ve AHI'nin hipertansiyon sıklık artışı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan OSAS grupları arasında AHI değerleri açısından farklılık olmaması nedeniyle, BKİ ve yaş artışı hipertansiyon gelişiminde esas etkili faktörler olarak görülmektedir. Hasta sayısının azlığı nedeniyle BKİ ve yaş düzeltilmesi sonrasında AHI ile hipertansiyon arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Ayrıca çalışmamızda OSAS ağırlık grupları arasında BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Hafif OSAS grubunda $BKİ \geq 30$ olan hastalar %77.8, orta OSAS grubunda %33.3, ağır OSAS grubunda ise %60.8 olarak tespit edildi ($p=0.003$). Hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit edilememesinin nedeninin, hafif OSAS'tan ağır OSAS'a doğru gidildikçe, BKİ ve yaşta beklenen artışın görülmemesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hipertansiyonu olan OSAS olgularında farklı AHI tanımlamaları (AHI_{10} , AHI_{15} , AHI_{20} , AHI_{25}) yönünden karşılaştırma yapıldığında hipertansif ve normotansif OSAS olguları arasında farklılık tespit edilmedi. Bu alanda yapılmış başka bir çalışmanın olmaması nedeni ile literatür ile karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda hastaların en önemli başvuru şikayetleri olarak olguların %99.2'sinde horlama, %89.2'sinde tanıklı apne ve %67.5'inde gündüz aşırı uykululuk hali tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sayılan şikayetlerin OSAS olgularında anlamlı yüksek olduğu saptandı. Şikayetlerin OSAS ağırlığına göre dağılımına bakıldığında gruplar arasında OSAS ağırlığı arttıkça horlama ve tanıklı apne sıklığının artmakta olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Gündüz aşırı uykululuk şikayetinde de gruplar arasında lineer artış saptanmamıştır. OSAS ve ilişkili şikayetlerin, 30-70 yaşları arasındaki hastalarda değerlendirildiği bir çalışmada; horlama olguların %35'inde, uykuda

solunum durması %6'sında ve gündüz aşırı uykululuk ise %18'inde tespit edilmiştir (85). Hastalar AHİ'ye göre 4 gruba (AHİ 0, 0.1-4.9, 5.0-14.9 ve ≥ 15) ayrıldığında, horlama ve uykuda solunum durması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilirken, gündüz aşırı uykululuk açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir.

Erişkinlerde uykuda solunum bozukluğu hastalıklarının belirtilerini konu alan bir çalışmada, AHİ ≥ 15 olan hastalarda, AHİ < 15 olan hastalara göre BKİ, horlama ve uykuda solunum durması şikayetleri açısından anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu ilişki yaş artışıyla birlikte azalmakta ve 80 yaş üzeri hastalarda anlamlılığını kaybetmektedir (86).

Çalışmamızda epworth uykululuk ölçeği (ESS), OSAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ancak OSAS ağırlığı arttıkça, Epworth uykululuk ölçeğinde anlamlı artış tespit edilmedi. Gündüz uykululuğa (ESS > 8) etki etmesi muhtemel olan parametrelerin analizinde, literatürle benzer şekilde desaturasyon indeksinin artmış uykululukla anlamlı ilişkili olduğu tespit edildi. OSAS hastalarında PSG'i değişkenleriyle gündüz uykululuk arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaya, gündüz uykululuğu olan (ESS >10) 23 hasta ve gündüz uykululuğu olmayan (ESS ≤ 10) 17 hasta alınmıştır (87). İki grup arasında AHİ ve arousal indeksi açısından farklılık tespit edilmemiştir. Nokturnal, ortalama ve en düşük saturasyon, gündüz uykululuğu olan hastalarda anlamlı düşük tespit edilmiştir. AHİ >5 olan hastalarda, PSG verileri ile gündüz uykululuk arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla 2003-2005 yılları arasında yapılmış bir başka çalışmaya 2882 hasta dahil edilmiştir (88). Hastaların 1649'unda gündüz uykululuk (ESS >10) tespit edilmiştir. Gündüz uykululuğu olan hastalarda, AHİ ve arousal indeksi, olmayanlara (ESS ≤ 10) göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca gece boyunca en düşük saturasyon, gündüz uykululuğu olan hastalarda anlamlı düşük tespit edilmiştir. Epworth uykululuk ölçeğine göre hastalar normal uykulu (ESS:0-8), hafif uykulu (ESS:9-12), orta uykulu (ESS:13-16) ve ağır uykulu (ESS ≥ 17) olarak değerlendirildiğinde, uykululuk şiddeti ile farklı AHİ tanımlamaları (AHİ₁₀, AHİ₁₅, AHİ₂₀, AHİ₂₅) arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Hipertansiyon ile uykuda solunum bozukluğu arasındaki ilişkiye, artmış gündüz uykululuğun (haftada 5

günden fazla) etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalar AHİ şiddetine göre 5 gruba ayrılmıştır (<1.5, 1.5-4.9, 5-14.9, 15-29.9 ve ≥ 30) (89). Epworth puanı >10 olan hastaların farklı AHİ gruplarında dağılımına bakıldığında, kontrolden orta OSAS'a kadar sıklık artarken, hafif OSAS'tan ağır OSAS'a doğru sıklığın azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Epworth ≤ 10 olan hastalara bakıldığında AHİ artışıyla sıklığın (AHİ evre 2 ve 3 arası hariç) giderek azalmakta olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki farka bakıldığında, AHİ 5'e kadar Epworth ≤ 10 olan hastaların sayısı anlamlı yüksekken, AHİ 5 ve sonrasında, Epworth >10 olan hastaların sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur.

OSAS şiddetiyle yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar AHİ'ye göre 4 gruba ayrılmıştır (AHİ<5 normal, $5 \leq \text{AHİ} < 15$ hafif OSAS, $15 \leq \text{AHİ} < 30$ orta OSAS ve AHİ >30 ağır OSAS) (90). Çalışmada BMI ve Epworth puanı OSAS hastalarında kontrole göre anlamlı yüksek saptanmıştır. OSAS ağırlık grupları arasında yapılan değerlendirmede, Epworth puanı sadece ağır OSAS grubunda kontrole ve hafif OSAS grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Hafif ve orta OSAS grubunda, kontrole göre ve ağır OSAS grubunda, orta OSAS'a göre anlamlı yükseklik saptanmamıştır. ESS'nin gündüz uykululuğun göstergesi olduğu göz önüne alındığında çıkan sonuçlar beklenildiği gibidir. Çalışmamız ve literatür sonuçlarına göre OSAS tanısı için her 3 şikayetinde (horlama, tanıklı apne ve gündüz uykululuk) anlamlı olduğu, ancak OSAS şiddet artışıyla horlama ve tanıklı apneye karşı gündüz uykululuğun dolayısıyla ESS'nin anlamlı ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. OSAS hastalarının en sık başvuru semptomları horlama, gündüz aşırı uykululuk ve tanıklı apnedir ve olguların büyük çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca, OSAS hastaları normal olgulara göre anlamlı olarak daha yaşlı ve obez bulunmuştur.

2. OSAS olgularında hipertansiyon, anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak, diğer kardiyovasküler komplikasyonlar kontrolden farklı bulunmamıştır. Diğer yandan OSAS şiddeti ile hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki bulunamamıştır.

3. Epworth uykululuk ölçeği, OSAS'ta anlamlı yüksek bulunmuş, ancak OSAS ağırlığı ile ilişkili bulunamamıştır.

4. Farklı AHİ tanımlamalarının hipertansiyonu, diğer kardiyovasküler komplikasyonları ve ESS'yi belirlemede AHİ₁₀ 'dan üstün olmadığı saptanmıştır.

5. Multivariate logistic regresyon analizi, hipertansiyonu predikte eden faktör olarak yaş ve BKİ'ni göstermiştir. Ayrıca ESS'yı predikte eden faktör olarak desaturasyon indeksini göstermiştir.

6. Çalışmamızda, OSAS şiddeti ile hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında bir ilişkinin yokluğu, hem gruplara düşen vaka sayısının azlığı ve hem de grupların homojen dağılmaması ile açıklanmıştır. Bu nedenle homojen dağılımlı ve daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalarla daha kesin bir yorum yapmak mümkün olabilecektir.

7. ÖZET

OSAS uyku sırasında tekrarlayan apne-hipopnelerle seyreden, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve artmış gündüz uykululuğu ile yakından ilişkili bir hastalıktır. Bu çalışmada, yeni tanımladığımız farklı apne hipopne indeksi (AHİ) değerleriyle, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve artmış gündüz uykululuğu arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Eylül 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dallarına uygun klinikle başvuran hastalar PSG ile değerlendirildi. PSG ile OSAS tanısı almış 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca OSAS tanısı olmayan ve AHİ<5 bulunan 28 olgu kontrol grubu olarak alındı. Halihazırda, apne-hipopne tanımlamasında, solunumsal olayın en az 10 sn sürmesi dikkate alınmaktadır. Bu çalışmada, mevcut tanımlamaya ek olarak, belirlenen sürenin en az 15, 20 ve 25 olarak kabul edilmesi durumunda, bulunan yeni AHİ indekslerinin OSAS komplikasyonlarıyla ilişkisi Ki-kare, Student-t, Mann-Whitney U testleri ve tek-yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca OSAS komplikasyonlarını (hipertansiyon, kardiyovasküler olaylar ve gündüz aşırı uykululuk hali) predikte etmesi muhtemel faktörler univariete ve multivariete logistic regresyon analizi ile incelendi.

OSAS hastalarında hipertansiyon sıklığı ve gündüz aşırı uykululuğu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipertansiyonun tersine, diğer kardiyovasküler hastalıkların sıklığı kontrolden farklı bulunmadı. Diğer yandan, OSAS şiddeti ile hipertansiyon, diğer kardiyovasküler hastalıklar ve uykululuk sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Benzer şekilde farklı AHİ tanımlamaları ile belirtilen OSAS komplikasyonları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak, çalışmamız OSAS olgularında hipertansiyon ve gündüz artmış uykululuğunun kontrole göre sık olduğunu, ancak diğer kardiyovasküler komplikasyon sıklığının kontrolden farklı olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca farklı AHİ tanımlamaları ile belirtilen OSAS komplikasyonları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: OSAS, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon.

8. SUMMARY

OSAS is characterized by repetitive apnea and hypopneas during sleep and closely associated with cardiovascular diseases, hypertension and excessive daytime sleepiness. In this study, we investigated whether there is an association between newly defined apnea-hypopnea index (AHI) criteria and cardiovascular diseases, hypertension and excessive daytime sleepiness.

We evaluated all patients who referred from the Departments of Chest Diseases and Ear-Nose and Throat to Sleep Center in Karadeniz Technical University, School of Medicine between Sep 2008 and Sep 2009. Of them, 120 patients who diagnosed as OSAS were included in the study. 28 patients were included as control who have $AHI < 5$. Currently, for the definition of apnea or hypopnea, the duration of respiratory event are considered to be at least 10 sec. In this study, in addition to the currently used AHI criteria, we also investigated new AHI indexes using different durations (lasting at least 15, 20 and 25 sec) and analyzed their association with OSAS complications using Chi-square, Student-t, Mann-Whitney U tests and one-way-ANOVA test. Factors that might predict OSAS complications (hypertension, cardiovascular events and excessive daytime sleepiness) were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses.

The frequency of hypertension and excessive daytime sleepiness in OSAS patients was significantly higher than control group. Contrary to hypertension, the frequency of other cardiovascular complications was not different than the control. However, we found no correlation between the severity of OSAS and the frequency of hypertension, other cardiovascular complications and excessive daytime sleepiness. Similarly, there were no correlation between newly defined AHI criteria and the OSAS complications.

In conclusion, our study showed that frequency of hypertension and the excessive daytime sleepiness in OSAS patients were significantly higher, but other cardiovascular complications were not different than the control. Again, there were no relationship between the newly defined AHI indexes and the given OSAS complications.

9. KAYNAKLAR

- 1- Diker E, Akar BN. Obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyak aritmiler. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36: 44-50.
- 2- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465-484.
- 3- Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Webwe S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235.
- 4- Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1997; 45: 7-11.
- 5- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53: 299-306.
- 6- Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 2000;132:758-759.
- 7- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system. Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 41-45.
- 8- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J 2007; 29: 156-178.
- 9- 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.
- 10- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manuel for Scoring sleep and Associated event: Rules, terminology and Tecnical Spesifications, 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- 11- Kaynak D. Uyku bozuklukları tarihçe ve sınıflaması. Toraks Derneği Merkezi Kursları, Ankara, 2004, s. 1-9.
- 12- Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 187-192.

- 13- Ertuğrul A, Rezaki M. Uygunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15: 300-308.
- 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- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002; 3: 591-605.
- 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- Mc Cormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. Prpg Neurobiol 1992; 39: 337-388.
- 19- Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. J Sleep Res 2000; 9: 207-231.
- 20- Bushbaum MS, Hazlett EA, Wu J. Positron emission tomography with deoxyglucose -F 18 imaging of sleep. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 50-56.
- 21- Çiftçi UT. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Toraks Derneği Merkezi Kursları, Ankara, 2004, s. 49-57.
- 22- Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ. Regional cerebral blood flow throughout the sleep wave cycle. Brain 1997;120:1173-1197.
- 23- Kant A. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların nöropsikiyatrik açıdan değerlendirilmesi. Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2008 (yayınlanmamış tez), s. 14.
- 24- Ardıç S. PSG, Uyku Labratuvarı Standartları, Hasta hazırlama ve Uyku Hastalıklarına genel bakış. Toraks Derneği Merkezi Kursları 2004.
- 25- Fischman PA, Elias JA, Fischman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Göğüs Hastalıkları El Kitabı (çev. M Erkan, S Fındık, O Uzun, A Atıcı) Nobel Tıp Kitabevleri, 2005, s. 566.
- 26- Ancoli-İsrael S. Epidemiology of sleep disorders. Clin Geriatr Med 1989; 5: 347-362.

- 27- Stradling JR. Obstructive sleep apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-689.
- 28- Çiftçi B. Uyku apne sendromu fizyopatoloji. *Toraks Derneği Merkezi Kursları*, Ankara, 2004, s. 58-65.
- 29- Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Synopsis of diseases of the chest. 3 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 636–643.
- 30- Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 288-300.
- 31- Duran J, Esnaola S, Rubio R. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
- 32- Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997; 314: 860-863.
- 33- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *An Intern Med* 1999; 131: 485-491.
- 34- Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1279-1285.
- 35- Young T, Shahar E, Nieto FJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Healthy Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- 36- Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 75-105.
- 37- Schloshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352.
- 38- Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity and predictors. *Sleep Med* 2004; 5: 339-343.
- 39- Bixler EO, Vgontzas AN, Lim HM. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4515.
- 40- Sharafkhaneh A, Hirsch KM. Contextual factors and perceived self-reported sleepiness: a preliminary report. *Sleep Med* 2003; 4: 327-331.
- 41- Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology and Diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-337.

- 42- İtil O. Obstrüktif uyku apne sendromunda genel önlemler ve medikal tedavi. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Ankara, 2004, s. 87-91.
- 43- Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Nevşehir, 2005, s. 1-17.
- 44- Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Geçici Ö, Kara Z. Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 271-277.
- 45- Leibowitz SM, Aloia MS. Critical factors in positive pressure therapy. In Kushida CA (Ed.), *Obstructive sleep apnea diagnosis and threatment*. 2007, p 153-169.
- 46- Clete A, Kushida MD. Practice parameters for CPAP and BPAP. *Sleep* 2006; 29: 375-380.
- 47- Clete A, Kushida MD. Practice Parameters for Oral Applicances-AASM Practice Parameters. *Sleep* 2006; 29: 240-243.
- 48- McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-178.
- 49- Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10: 35-44.
- 50- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HE, Grote L. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 255-262.
- 51- Narkiewicz K, Van De Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-1189.
- 52- Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15: 1621-1626.
- 53- Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Castiglioni P, Marrone O, Romano S, Salvaggio A, Mancina G. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur Respir J* 2006; 27: 128-135.
- 54- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99: 106-109.

- 55- Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. Chest 2002; 122: 1162-1167.
- 56- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation 2003; 107: 1129-1134.
- 57- Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. Sleep 2004; 27: 1507-1511.
- 58- Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germenis A, Zintzaras E, Gourgoulianis K. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 282-286.
- 59- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2004; 126: 1473-1479.
- 60- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation 2005; 112: 2660-2667.
- 61- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003; 7: 35-51.
- 62- Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1999; 87: 10-14.
- 63- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 934-939.
- 64- Haight JS, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). Sleep Breath 2003; 7: 53-62.
- 65- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999; 17: 61-66.
- 66- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 670-676.
- 67- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to

visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1151-1158.

68- Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 677-682.

69- Aram V, George L. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure JNC 7. JAMA 2003; 289-298.

70- Ip MS, Lam B, Tang LC. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest 2004; 125: 127-134.

71- Tischler PV, Larkin EK, Schluchter MD. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. JAMA 2003; 289: 2230-2237.

72- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 608-613.

73- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR. Smoking as a risk factor sleep-disordered breathing. Arch Intern Med 1994; 154: 2219-2224.

74- Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2001; 5: 167-172.

75- Peppard PE, Young T, Patla M. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015-2021.

76- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235.

77- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19-25.

78- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 159-165.

79- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment

with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.

80- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.

81- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.

82- Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875-1882.

83- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.

84- Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736-740.

85- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.

86- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.

87- Mediano O, Barcelo A, De La Pena M, Gozal D, Agusti A, Barbe F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnea patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 110-113.

88- Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, De La Pena M, Capote F. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive apnea patients. *Sleep Medicine* 2008; 9: 727-731.

89- Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ; Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008; 31: 1127-1132.

90- Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 908-913.