

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**UYKU APNE SENDROMUNDA
DESATURASYONUN, OKSİDATİF STRES
VE
EŞLİK EDEN HASTALIK - DURUMLARLA
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.YASEMİN KARAKAPTAN ATAMAN

İZMİR 2017

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**UYKU APNE SENDROMUNDA
DESATURASYONUN, OKSİDATİF STRES
VE
EŞLİK EDEN HASTALIK – DURUMLARLA
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.YASEMİN KARAKAPTAN ATAMAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İBRAHİM ÖZTURA

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
GRAFİK LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖNSÖZ	V
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY.....	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4.GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Uyku	6
4.2. Uyku Tıbbının Tarihçesi.....	6
4.3. Uyku Ve Uyanıklığın Fizyolojisi.....	7
4.4. Uykunun Evreleri Ve Özellikleri	8
4.5. Uyku Gereksinimi Ve Uyku Kalitesi.....	10
4.6. Uyku İlişkili Solunum Bozukları	11
4.6.1. Uykuda Solunum Fizyolojisi	11
4.6.2. Uyku Apne Sendromu.....	12
4.7. Gündüz Aşırı Uykululuk	15
4.7.1. Gündüz Aşırı Uykuluk Prevalansı.....	15
4.7.2. Gündüz Aşırı Uykululuk Ölçümü.....	16

4.7.2.1. Cult.....	17
4.7.2.2. Ust	17
4.7.3 Gündüz Aşırı Uykululuk Ve Ouas.....	18
4.8. Kardiyovasküler Sistem Ve Ouas	19
4.8.1. Hipertansiyon Ve Ouas	19
4.8.2. Koroner Arter Hastalığı Ve Ouas	21
4.9. Metabolik Sendrom Ve Ouas	23
4.10. Baş Ağrısı Ve Ouas	25
4.11. Noktürni – Enürezis Ve Ouas	27
4.12. DEPRESYON VE OUAS	29
4.12.1. Beck Depresyon Ölçeği.....	29
4.12.2. Depresyon Ve Ouas İlişkisi	30
4.13. Laktat	32
5. ÇALIŞMANIN AMACI VE LİTERATÜRE KATKISI.....	33
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
7. BULGULAR.....	38
8. TARTIŞMA	44
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
10. KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Olguların demografik ve polisomnografik verileri

Tablo 2: Desaturasyon ile klinik ve demografik verilerin ilişkisi

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1: Hasta popolasyonunun AHİ değerleri

Grafik 2: Klinik veriler



KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ASDA	American Sleep Disorders Association
AHI	Apne hipopne indeksi
ANP	Atrial natriüretik peptid
BKİ	Beden kitle indeksi
CPAP	Continuous positive airway pressure
ÇULT	Çoklu Uyku Latans Testi
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
EOG	Elektrookulografi
EUÖ	Epworth uykululuk ölçeği
GAU	Gündüz aşırı uykululuk
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
NREM	Non rapid eye movement
ODI	Oksijen desaturasyon indeksi
OUAS	Obstruktif uyku apne sendromu
PSG	Polisomnografi
PUKİ	Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi
PAP	Positive airway pressure (Pozitif hava yolu basıncı)
REM	Non rapid eye movement
RDI	Respiratory disturbance index (Solunum sıkıntısı indeksi)
UST	Uykuyu sürdürme testi

ÖNSÖZ

Tüm asistan hekimliğim süresince ve tez hazırlama döneminde pozitif enerjisi ve desteğiyle birlikte çalışmaktan onur duyduğum; her zaman ilgili ve anlayışlı ; çalışkanlığı, mütevazılığı ve güleryüzü ile örnek olmanın yanısıra nasıl kaliteli yaşanması gerektiğinin bir resmi gibi gördüğüm hocam, Prof. Dr. İbrahim Öztura'ya

Uzmanlık eğitimim sırasında bilim ve etik hakkında pek çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Vesile Öztürk , Prof. Dr. Gülden Akdal, Prof. Dr. Serkan Özakbaş , Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün, Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu ve Prof. Dr. Erdem Yaka'ya

Tez sürecimde ve birlikte çalışabildiğimiz tüm dönemlerde samimiyeti ve motive edici yaklaşımları ile güven veren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen klinik nörofizyoloji uzmanlarımız Dr. Nurhak Demir'e , Dr. Ayşegül Özer Çelik'e , Dr. Gaye Yıldırım'a

İstatistik konusunda beni hiç yormayan ve tüm bilgisiyle yardımcı olmaya çalışan Dr. Merve Karakahyaoglu'na

Araştırmamı hazırlarken yardımlarını ve güler yüzlerini eksik etmeyen başta İlkay Alancı olmak üzere tüm uyku laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve onur duyduğum başta Dr.Pınar Özçelik, Dr. Deniz Varlık Kümüş olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve miniklerime

Kendilerini her zaman muhteşem üçlü olarak adlandıracığım ve her daim kıdemlim olarak kalacak olan Dr. Zeynep Kuzu Duyan'a, Dr. Zaur Mehdiyev'e ve Dr. Onur Yiğitaslan'a

Hayatıma renkleriyle güzellik katan, sevgi ile bağlı olduğum arkadaşlarım Dr.Ceren Elif Yılmaz, Dr. Didem Öz'e

Desteğini hissetmek için arkama bakmam gerekmeyen, ihtiyacım olduğu anda yardımlarını esirgemeyen kardeşlerim Bilgehan Sarı ve Yiğit Erçetin'e

Her an desteğini ve sevgisini hissettiğim , stresli ve katlanılmaz olduğumda bile beni güldürmeyi başaran , mümkünse tüm hayatım boyunca birlikte eğlenmek istediğim hayattaki oyun arkadaşım ve eşim Ali Kaan Ataman'a

Benim ben olmamı sağlayan ,sevgilerini ve desteklerini benden hiç esirgemeyen ve hayatta hep yanımda olduklarını hissettiren , canım ailem; annem Nermin, babam Ayhan ve dünyalar tatlısı minnoşum Gonca'ya

TEŞEKKÜRLER

Haziran 2017

1. ÖZET

Uyku Apne Sendromunda Desaturasyonun, Oksidatif Stres Ve Eşlik Eden Hastalık –
Durumlarla İlişkisi

Dr.Yasemin Karakaptan Ataman

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

Blackberry_y@hotmail.com

Amaç: Erişkin yaştaki bireylerin %2-4'ünde gözlenen obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) uykuda üst solunum yolundaki tekrarlayan tıkanmaların neden olduğu horlama, apne/hipopneler ve gündüz aşırı uykululuk ile karakterize uykunun solunum bozukluğudur. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, serebrovasküler olaylar, sabah baş ağrıları, ani ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunan OUAS diğer yandan, uyku kalitesinde bozulma, gündüz artmış uykululuğun neden olduğu iş ve akademik performansta düşüş, sosyal kısıtlanma, iş/trafik kazalarında artış ve depresyona neden olarak hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışma obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda desaturasyonun ve hücre düzeyinde hipoksinin; komorbid hastalık ve durumlar üzerine etkisinin incelenmesi ve bu hastalık ve durumların öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Araştırma Ocak 2017-Mayıs 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Polikliniğine uykuda horlama, nefes durması yakınmaları ile başvurmuş ve ön değerlendirmede obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) öntanısı düşünülerek polisomnografi tetkiki yapılmış 18-70 yaş arası hastalarda; demografik bilgilerin, OUAS'ta tanımlanmış komorbid durum ve hastalıklar olan DM, HT, KAH noktüri ve enürezis, sabah tipi baş ağrısı gibi durumların sorgulanması, hücre düzeyinde hipoksi göstergesi olarak laktik asit düzeyleri, Epworth Uykululuk Ölçeği(EUÖ), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ), Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ), ve polisomnografik verilerinin sonuçları değerlendirilerek kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir. İstatistik analizleri SPSS 15 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 73'ü erkek, 27'si kadın olmak üzere 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $49,31\pm 12,761$ BKİ'i $30,98\pm 5,17$, AHİ'i $37,81\pm 26,03$ ve minimum

oksijen saturasyonu $80,13 \pm 8,23$ olarak saptandı. Hastaların minimum saturasyon düzeyinin diğer tüm parametrelerle ilişkisi incelendi. Sonucunda minimum saturasyon düzeyi ile BKİ, HT, EUÖ, AHİ, pozisyonel apne ve laktik asit düzeyleri ilişkili olarak saptanır iken desaturasyon ile cinsiyet DM, KAH, baş ağrısı, noktüri ve enürezis, PUKİ ve REM ağırlıklı apnelerin ilişkisi saptanamamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda desaturasyonun BKİ, HT, GAU, depresyon, AHİ, pozisyonel apne ve laktik asit ile ilişkisi gösterilmekle birlikte, OUAS tedavi planında desaturasyonun göz önünde bulundurulması için yeterli kanıt elde edilememiştir.

Anahtar sözcükler: obstruktif uyku apne sendromu, desaturasyon, komorbid



2. ABSTRACT

Objective: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) seen in %2-4 of adults, is a respiratory disorder of sleep, which is caused by repeated occlusion of upper respiratory tract and characterised by snoring, apnea/ hypopnea and excessive daytime sleepiness. OSAS is associated with cardiovascular diseases, metabolic syndrome, cerebrovascular events, early morning awakening headaches, sudden death risks, and also has a negative effect on life quality by causing deterioration in sleep quality, decrease in work/academic performance caused by daytime sleepiness, social life impairment, increase in work/traffic accidents and depression. This study is aimed to investigate the effect of desaturation and cellular level hypoxia in patients with obstructive sleep apnea syndrome on comorbid diseases and conditions, and emphasize the importance of these diseases and conditions.

Material and Methods: Study was done cross-sectionally, reviewing demographic data, clinical data of predefined comorbid states and diseases of OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) such as diabetes, hypertension, coronary artery disease, nocturia and enuresis, morning type head ache, lactic acid levels as a cellular hypoxia marker, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Beck's Depression Inventory (BDI) and polisomnographic data of patients between ages of 18-70, who applied to Dokuz Eylul University Medical Faculty Neurology Department – Sleep Disorders Polyclinic between January 2017 and May 2017 with symptoms of snoring and pausing at breathing during sleep and at preliminary evaluation an early diagnosis of Obstructive Sleep Apnea (OSA) was made.

Statistical analysis was done with SPSS 15. Statistical significance level was defined as $p < 0,05$.

Data: 73 male and 27 female, a total of 100 patients were included in the study. Mean age value of patients was $49,31 \pm 12,761$, BMI $30,98 \pm 5,17$, AHI $37,81 \pm 26,03$ and minimum oxygen saturation was $80,13 \pm 8,23$. Minimum oxygen saturation levels were compared with all other parameters. Data revealed that minimum oxygen saturation was related to BMI, HT, ESS, AHI, positional apnea and lactic acid levels, but there was no relationship between

desaturation and gender, DM, CAD, headache, nocturia and enuresis, PSQI and REM dominant apnea.

Results: In our study, desaturation is associated with BMI, HT, GAU, depression, AHI, positional apnea, and lactic acid, but sufficient evidence has not been obtained to consider desaturation in the OSAS treatment plan.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, desaturation, comorbid



3.GİRİS VE AMAC

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku döneminde tekrarlayan ve geri dönüşlü üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize erişkin dönemde (%2-4) en sık gözlenen uyku ile ilişkili solunum bozukluğudur.¹

Çocukluk çağı dahil olmak üzere her yaş grubunda gözlenmekle birlikte ileri yaşla birlikte sıklığında önemli bir artış gözlenir. Horlama, tıkanarak uyanma ve apneler uyku ile ilişkili temel semptomlardır. Ayrıca apneler sırasında ANP(atrial natriüretik peptid) salınımının arttığı saptanmış olup OUAS nedeni gelişebilen diürez(noktüri) ve enürezis tablosu bu ANP yüksekliğiyle açıklanmaktadır.² Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, serebrovasküler olaylar, hiperkapniye bağlı kafa içi basınç artışından kaynaklı sabah baş ağrıları, ani ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunan OSAS diğer yandan, uyku kalitesinde bozulma, gündüz artmış uykululuğun neden olduğu iş ve akademik performansta düşüş, sosyal kısıtlanma, iş/trafik kazalarında artış ve depresyon başta olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklar ile bağlantılıdır.

OUAS tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle önem taşımaktadır.³

OUAS tanısı polisomnografi ile konulmaktadır ve tedavisinde kilo verme, sigara bırakma, pozisyon eğitimi söz konusu olmakla birlikte esas tedavi CPAP kullanımınıdır. CPAP kullanımıyla başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere ko-morbid hastalıklarda azalma gösterilmiştir. Çalışmamızda kesitsel olarak 100 hastada OUAS'da, Oksidatif Stres ve Eşlik Eden hastalık ve durumların ilişkisi istatistiksel olarak incelenecektir. Bu çalışmada OUAS tanılı hastalarda minimum desaturasyon düzeyi nedeni hücre düzeyinde hipoksi ile komorbid hastalık ve durumların ilişkisinin incelenmesi; bunun sonucunda hastalarda tedavi planlanır iken desaturasyon düzeyinin de göz önünde bulundurulmasıyla ilgili yorum yapılabilmesi amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Uyku

Uyku organizmanın duysal aktivitesinin ve istemli kaslarının neredeyse tümünün inhibe olması ve çevresiyle iletişiminin azalmasına sebep olan bilinçlilik değişikliği ile süregelen geçici, yinelenen doğal ancak oldukça karmaşık bir süreçtir. İç ve dış uyaranlara yanıtta azalma ve hızlı geri dönüş ile karakterize olan uyku bu özellikleri ile koma ve ölümden ayrılır. Tüm canlılar için bir gereksinim ve yenilenme süreci olan uyku, insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü kapsar. Uyku süreci sağlıklı bir yaşamın olmazsa olmazıdır. Aktif bir süreç olup vücudun dinlenmesi, hafıza ve öğrenme fonksiyonlarının düzenlenmesi, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, kas ve iskelet sistemlerinin yapılanması gibi anabolik olayların devam ettiği bir dönemdir.

4.2. Uyku Tıbbının Tarihçesi

Uykunun ne olduğu, nasıl oluştuğu ve ne işe yaradığı gibi sorular araştırmacılar için çok eski tarihlerden beri merak konusu olmuştur. Hipokrat, uyku periyodu içerisinde kanın iç organları sıcak tutmak amacıyla beyinden uzaklaşarak bu bölgelerde birikip bu reorganizasyon sonucu uykunun meydana geldiğini savunmuştur.

İskoç bilim adamı Robert MacNish'in 1834'de yayınladığı uyku ile ilgili ilk bilimsel makale olan "*The Philosophy of Sleep*"de uyku, uyanıklık ve ölüm arasında olan pasif bir süreç olarak tanımlanmıştır. Legendre ve Pieron ilk kez 1907'de bilimsel deneyler yaparak hipnotoksik teoriyi öne sürmüşlerdir. Uykusu deprime edilmiş köpeklerden alınan serumların normal köpeklere uygulanması sonrasında uykunun indüklendiği ortaya konmuş ve kanda gece boyunca biriken bir maddenin uykuya sebep olduğu gösterilmiştir.^{4,5,6} 1919 yılında William Osler uyku sırasında periodik solunum durmalarını tanımlamıştır.⁴

Nöropsikiyatrist Hans Berger'in 1928 yılında ilk kez oğlunda elektroensefalografi (EEG) kaydı gerçekleştirmesi ile uyku ve uyanıklılığın nörofizyolojik olarak ele alınması konusunda önemli bir adım atılmıştır.^{5,7,8}

1937 yılında Loomis ve arkadaşları EEG aktivitesine ilişkin ilk tanımlamaları yaparak uykunun evreleri olduğunu ileri sürmüşler, fakat o dönemde henüz hızlı göz hareketi (rapid eye movement: REM) uyku evresini tanımlayamamışlardır.

Hızlı göz hareketlerinin olduğu REM döneminin tanımlanması 1953'te Aserinsky ve Kleitman tarafından yapılmış; hemen üç yıl sonrasında 1956'da ise Dement ve Kleitman'ın çalışmaları ile uyku evrelerinin gece boyunca siklik bir şekilde tekrar ettiği ve REM döneminde rüyaların görüldüğünü ortaya konulmuştur.^{9,10}

Polisomnografi (PSG) ise ilk kez 1965'te Gastaut tarafından apne sendromu tanısında kullanılırken, solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde kayıtlanmıştır.^{11,12}

Dement ve Guilleminault 1972 yılında bugün uyku apnesinin derecesini ölçmek için kullanmakta olduğumuz apne/hipopne indeksini belirlemiştir.

Uyku apne sendromlu hastalarda gündüz aşırı uykuluğunun önemli bir yakınma olduğunun fark edilmesi sonrasında gündüz uykululuğunu değerlendirebilmek için Dr. Mary Carskadon tarafından gündüz uykuluğunun doğru ve objektif ölçümünü sağlayan Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT)(Multiple Sleep Latency Test: MSLT) geliştirilmiştir.

1975 yılında uyku çalışmalarını organize edebilmek için Dement bugünkü adıyla American Academy of Sleep Medicine (AASM) olan American Sleep Disorders Association'ı (ASDA) kurmuştur. Bugün uykunun polisomnografik olarak kayıtlanıp kayıtlarının skorlanması ve uyku ile ilişkili bozuklukların sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan rehberler AASM tarafından yayınlanmaktadır.

4.3. Uyku ve Uyanıklığın Fizyolojisi

Uyku farklı nöron gruplarının aktivasyonu sonucu gerçekleşen yüksek düzeyde düzenlenmiş karmaşık bir süreçtir.

Döngüsel bir yapıya sahip olan uyku, homeostatik ve sirkadiyen süreçlerin etkileşimi sonucu meydana gelir.¹³ Bu zamansal süreçlerin ritmisitesinden ön hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek sorumludur.¹⁴ Suprakiazmatik çekirdeğin en önemli eksojen uyararı ise günışığıdır. Retino-hipotalamik aks ile ortalama 25.2 saatlik olan süreç 24 saatlik güne göre senkronize hale gelir.

Yapılan son çalışmalar lateral hipotalamik alanın melanin konsantre edici hormon (MCH) ile uykuyu indükleyici,^{12,15,16} hipokretin-oreksin aracılığıyla uyanıklığın indüksiyonu ve devamlılığını sağlamakta rolü olduğunu göstermiştir.^{17,18}

Hayvan deneylerinde NREM ve REM uykusunu oluşturan fizyolojik mekanizmaların pontin retiküler formasyon içerisinde yer aldığı gösterilmiştir.¹⁹ Beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön beyinde olmak üzere yaygın bir ağ içerisinde dağılmış halde olan asetilkolin, serotonin, noradrenalin ve histamin ise uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde görev alan nörotransmitterleridir.^{11,19,20}

Orta beyin retiküler formasyonu ve posterior hipotalamustaki (histaminerjik hücreler) uyanıklığı oluşturan bölgeler, anterior hipotalamustaki ventromedial preoptik (VLPO) alan ve bazal ön beyin ise uykuyu oluşturan ana bölgeler olduğu saptanmıştır.²¹⁻²⁶ Subkortikal bölgede locus seroleusta noradrenerjik inhibisyonu ile başlayan NREM uyku evresi, ponsta dorsal raphe nükleuslarında serotoninerjik aktivite artışı ile derinleştirilir. Uykunun derinleşmesi ile adrenerjik sistemde inhibisyon meydana gelir. NREM ve REM uykusu arasında beyin sapında kolinerjik ve monoaminerjik nöronlar arasında karşılıklı inhibisyona bağlı bir ultradiyen döngü oluşur. REM uykusunun oluşması için gerekli yapılar özellikle dorsolateral ponsta yerleşmektedir ve bu uyku evresinden sorumlu olan nörotransmitterler; asetilkolin ve gama amino bütirik asittir (GABA). REM uykusu için en önemli grup olan kolinerjik nöronlar, ponsta pedinkülopontin ve lateral dorsal tegmental bölgede yerleşmişlerdir.^{27,28}

4.4. Uykunun Evreleri Ve Özellikleri

Rechtschaffen ve Kales tarafından ilk kez 1968’de uykunun, hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku (REM) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM) olarak iki ana bölüm ve beş farklı evreden oluştuğu öne sürülmüştür.²⁹ 2007’ye kadar bu evreleme kabul edilmiş ancak 2007’den sonra AASM tarafından skorlama ile ilgili kurallar, terminoloji ve teknik özellikler yeniden düzenlenmiştir.³⁰ 2007’deki skorlama revize edilerek 2012’de “Manual for Scoring Sleep-Version 2” şeklinde günümüzdeki kullanımına girmiştir.³¹ Bu skorlama ile nonhomojen bir yapıya sahip olan uykunun elektrofizyolojik, davranışsal ve nöronal aktivite özellikleri temelinde iki ana bölüm (NREM ve REM uyku dönemi) ve dört ayrı evreden (NREM evre 1, 2, 3 ve REM evresi) oluştuğu öne sürülmektedir. Skorlamada elektroensefalografi, submental elektromiyografi ve elektrookülografi verileri ele alınarak bu sınıflandırma yapılmaktadır.

Uyku, 90-120 dakikalık sikluslar halinde sürmektedir. Bir uyku siklusu başlangıcından itibaren ilk REM döneminin sonuna kadar geçen süre şeklinde tanımlanabilir ve gece boyunca ortalama 4-5 kez tekrar eder. Gece uykusunu iki eşit periyoda bölecek olunursa, gecenin ilk yarısında NREM hakimiyeti varken, ikinci yarısından sonra ağırlıklı REM dönemi gözlenir.^{31,32}

Non-REM(NREM) Uyku: Üç evreden oluşmuş olan NREM uyku döneminde fiziksel dinlenme, hücre onarımı ve yenilenmesi gerçekleşir. Uykunun bu döneminde vücut ısısı, kalp hızı ve solunum sayısı uyanıklığa göre düşüş gösterir.

NREM evre 1 ve 2 olarak isimlendirilen evreler yüzeysel uyku dönemlerini oluştururken, NREM evre 3 derin uykuyu ifade etmektedir.

Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2 ve 20-25'ini evre 3 oluşturmaktadır.^{33,34}

NREM Evre 1: Geçiş uykusu niteliğinde olan birkaç dakika süren bu evre sonrasında normal sağlıklı bir birey NREM evre 2 uykusuna geçer. Alfa zemin aktivitesinin kaybolması, yavaş göz hareketlerinin ortaya çıkması ve elektromiyografi (EMG) aktivitesinde düşmeyle karakterizedir olan evre 1'in uykusu içerisindeki oranı yaş ile paralel olarak artış gösterir. Bu evrede uyanma eşiği düşük olup birey kolaylıkla uyandırılabilir.

NREM Evre 2: Her siklusta ortalama 10-25 dakika süren bu evre EEG'de uyku içcikleri (beynin santral bölgelerinde belirgin, 12-14 Hz'lik dalga formları) ve K komplekslerinin (ilk fazı negatif ikincisi pozitif olan, santral bölgelerden belirgin iki fazlı dalga formları) görülmesi ile karakterizedir. EMG aktivitesi bu dönemde NREM evre 1'e göre nispeten daha düşüktür.

NREM Evre 3: Yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılan bu evre siklus içerisinde yaklaşık 20-40 dakika sürer. Elektroensefalografide yaygın delta ritmi hakimdir.

REM Uykusu: Tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Bu periyotta kişinin uyandırılması kolaydır. Hızlı göz hareketleri ve rüyalar uykunun bu döneminde gözlenir. EEG'de uyanıklığa benzer düşük voltajlı, karışık frekanslı, hızlı aktivite gözlenir. Ancak spinal motor nöronların

glisin aracılıklı inhibisyonu ile postural motor tonus kaybı dolayısıyla EMG aktivite düşüklüğü esastır.^{33,34}

4.5. Uyku Gereksinimi Ve Uyku Kalitesi

İnsanoğlunun en temel gereksinimlerinden biri olan düzenli bir gece uykusu, tüm yaşlarda sağlık ve yaşam kalitesinin en önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Bireyin uyku gereksinimi cinsiyet, yaş, çevresel ortam, günlük aktivitesi, beslenme, kullanılan ilaçlar ve sağlık durumu gibi faktörler nedeniyle değişiklik gösterebilir.³⁵ Sağlıklı bireylerde günlük uyku ihtiyacı ortalama 6-9 saat arasında değişiklik gösterir. Uyku ihtiyacı çocukluktan yaşlılığa giderek azalır. Çocuklarda yaklaşık 10-12 saatken yaşlılarda 6,5 saate kadar düşer. REM uyku miktarı da yaşla birlikte azalma gösterme eğilimindedir.³⁶

Yapılan çalışmalarda 7-8 saat gece uykusu uyumanın 7 saat altında ve 8 saat üstünde uyuyanlara göre mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{37,38}

Birçok bireyin uyku gereksinimlerinin karşılanmaması sonucu beden ve ruh sağlığında söz konusu olacak olan olumsuz etkilerin yanı sıra, otomobil ya da iş kazaları ve performans azalması da göz önünde bulundurulduğunda uyku toplumsal bir sorun haline gelmektedir.

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (The Pittsburgh Sleep Quality Index), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla hazırlanmış bir ölçektir. Subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan 24 sorudan oluşur. Her bir soru en düşük sıfır en fazla üç puan üzerinden değerlendirilir. 19 soru hastanın kendisi tarafından cevaplandırılırken beş tanesi oda arkadaşı tarafından cevaplandırılır. Oda arkadaşlarına sorulan bu beş soru puanlamada kullanılmaz. Toplam puanın beşten yüksek oluşu uyku kalitesinin düşük olduğunu gösterir.^{46,47}

Türkiye’de Pitsburg uyku kalitesi indeksi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dr. Mehmet Yücel Ağargün, Dr. Hayrettin Kara ve Dr. Ömer Anlar tarafından 1996 yılında yapılmıştır.

4.6. UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

4.6.1. Uykuda Solunum Fizyolojisi:

Uyku süresince hem REM hem de NREM evrelerinde solunum merkezinin kortikal, mekanik ve kimyasal uyarılara yönelik yanıtlarında azalma gözlenir.⁵⁶ Tidal volüm ve solunum hızı, NREM döneminde düzenli seyir gösterir ancak alveolar ventilasyon sonuç olarak azalmıştır.^{56,57} Bu durum uykuda kortikal uyarılara karşı periferik solunum kaslarında cevapta azalma olduğu gibi solunum merkezinin de karbondioksit ve periferik kemoreseptör duyarlılıklarında azalma sonucu meydana gelir. Sonuç olarak hipoksi ve hiperkarbiye eğilimde artış olur. REM döneminde ise tidal volüm ve solunum hızı düzensizlik gösterebilir. Solunumsal kasların hipotonisitesi ve santral uyarımın azalması sonucu alveolar hipoventilasyon NREM'e göre daha belirgin ortaya çıkar.^{58,59}

Tanımlar

AASM'nin 2012 tarihli PSG skorlama kılavuzuna göre anormal solunum olayları aşağıdaki kriterlere göre belirlenir:

Apne:

Ağız ve burunda hava akımının 10 saniye veya daha uzun süre ile azalması olarak tanımlanmaktadır. AASM 2012 skorlama kılavuzuna göre apne skorlamak için aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir:

1. Hava akımı amplitüdünde en az %90'lık azalma
2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi

Hipopne:

AASM'nin 2012 skorlama kılavuzunda, bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için aşağıdaki kriterler gereklidir:

1. Hava akımında en az %30 azalma
2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi

3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya solunum olayının arousal ile sonuçlanması

Anormal solunum olayı sırasındaki solunum çabasına göre olayın alt tiplendirmesi obstrüktif, santral veya mikst olarak yapılmaktadır. Buna göre:

Obstrüktif apne ve hipopne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığı

Santral apne ve hipopne: Hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğu

Mikst apne ve hipopne: Başlangıçta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı olarak tanımlanmaktadır.⁶⁰

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan parametreler ise aşağıda belirtildiği üzeredir:

Apne hipopne indeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısı.⁶¹

Oksijen desaturasyon indeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısı.⁶¹

Klinik değerlendirme ve PSG incelemesi ile elde edilen verilere göre uykuda solunum bozukluğu tanısına gidilmektedir. ICSD 3'teki uyku ile ilişkili solunum bozuklukları şu başlıklarla ele alınmıştır.⁶²

1. Obstrüktif uyku apne sendromu
2. Santral uyku apne sendromu
3. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları
4. Uyku ile ilişkili hipoksemi bozuklukları
5. İzole semptomlar ve normal varyantlar

4.6.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu; uyku ile ilişkili solunum bozuklukları arasında erişkin dönemde en sık görülen tip olmakla beraber, yetersiz uyku sendromu sonrasında gündüz aşırı uykululuğun en sık ikinci nedenidir.¹³ Üst hava yollarının obstrüksiyonu nedeniyle uykuda

solunum durmaları ve hava akımının azalmaları ile karakterize tekrarlayan uyanma ve hipoksi atakları ile seyreden bir hastalıktır.^{63,64} 602 erkek ve kadın olgunun dahil edildiği Wisconsin uyku kohort çalışmasında; obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) prevalansı 30-60 yaş arası grupta kadınlar için %9, erkekler için %24 olarak ortalama tahmin edilmektedir. Erişkin toplam popülasyon için prevalans ise kadınlarda %2, erkeklerde %4 saptanmıştır. Bu hastaların ise gündüz aşırı uykululuk yakınmaları kadınlar için %23 iken erkeklerde %16 saptanmıştır.⁶⁵

Uykuda kollabe olmaya yatkın bir anatomik yapı olan farinksin daralması sonucu hava akımında artış meydana gelir.^{66,67} Intraluminal basınç azalmasına bağlı olarak lümen biraz daha daralarak tam obstrüksiyon gelişir.⁶⁸ Obstrüksiyonun düzelmesi ise hiperkapni sonucunda gelişen arousal sayesinde olur. Gelişen hipoventilasyon ve hipokapni ile santral solunumu tetikleyen motor output azalır ve olay rekürren bir biçimde devam eder.⁶⁸

Risk faktörleri:

1.Yaş: Çocukluk çağı ve 45-65 yaşlar arasında olmak üzere iki yaş grubunda OUAS sıklığında artış gözlenmektedir.⁴⁹

2.Cinsiyet: Erkeklerde faringeal anatomik yapıların obstrüksiyona yatkın olması nedeniyle kadınlara oranla yaklaşık 3-4 kat daha sık gözlenmektedir.⁶⁸ Ancak kadınlarda postmenapozal dönemde OUAS prevalansı artışı nedeniyle bu oran azalır. Bu tablo hormonal etkinin olabileceği düşündürmektedir.^{39,40}

3. Obezite: Özellikle lateral farengeal bölgede yağ dokusu artışı üst hava yolu darlığını arttırarak obstrüksiyona elverişli hale gelmesi nedeniyle obezite ve boyun çevresi kalınlığındaki artış önemli bir risk faktörü haline gelmektedir.⁶⁹ Yapılan çalışmalarda da kilo kaybı ile üst hava yolu kollapsının azaldığı ortaya konmuştur.^{70,71}

4.Genetik: OUAS'li hastaların akrabalarında OUAS normal popülasyondan daha sık görülmektedir.⁷²

5.Kraniofasyal Anomaliler: Retrognati/mikrognati, tonsiller hipertrofisi, makroglossi gibi anomaliler uyku apnesine yatkınlığı arttırır.⁷³ Akromegali, Down sendromu gibi hastalıklarda da dar farinks yapısı ve makroglossi nedeniyle uyku apnesi riski artmaktadır.⁷⁴

6.Alkol Kullanımı: Alkol, gerek uykunun makro ve mikroyapısını bozması sonucu apne sayı ve sıklığını arttırarak; gerekse farenksin dilatatör kas aktivitesini azaltması sonucu obstrüksiyonun ağırlaşmasına sebep olmaktadır.⁷⁵

7.Sigara: Sigara kullanımı olan bireylerde OUAS sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir.⁷⁶

Obstrüktif uyku apne sendromu tanımı ICSD-3 aşağıdaki gibi yapılmıştır:⁷⁷

A+B veya **C** kriteri gereklidir.

A. Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı:

- i. Hasta gündüz uyku hali, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk veya uykusuzluk semptomlarından yakınır
- ii. Hasta soluk tutma, tıkanma veya boğulma hissiyle uyanır
- iii. Yatak partneri veya diğer bir gözlemcinin hastada uyku döneminde habitüel horlama, solukta durmalar veya her ikisinin olduğunu bildirir
- iv. Hastaya hipertansiyon, mood bozukluğu, kognitif disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon veya tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuştur

B. PSG'de:

- i. Uykunun her saati için, ≥ 5 ve baskın olarak obstrüktif olan solunum olayları (obstrüktif veya mikst apneler, hipopneler veya solunum ile ilişkili arousallar [RERA])

C. PSG'de:

- i. Uykunun her saati için, ≥ 15 ve baskın olarak obstrüktif olan solunum olayları (obstrüktif veya mikst apneler, hipopneler veya solunum ile ilişkili arousallar [RERA])

Hasta veya yatak partneri tarafından bildirilen semptomların veya yukarıda belirtilmiş olan kardiyovasküler hastalıklardan birinin varlığı halinde PSG ile saptanmış olan anormal solunum olaylarının hafif düzeyde olması (AHI ≥ 5) hastalığın tanısı için yeterli olmakta; izole PSG bulgusu olarak ortaya çıkması durumunda orta düzeyde AHI değeri (≥ 15) olması gerekliliği bildirilmektedir.

Tedavi edilebilir bir hastalık olan OUAS için öncelikle kilo verme, alkol ve sigarayı bırakma, pozisyonel özellik gösteren olgularda yan yatma gibi önlemler alınması önerilmektedir. Günümüzde etkinliği gösterilmiş tek tedavi modalitesi, üst hava yollarının tıkanmasını önlemek için pozitif hava yolu basıncı tedavisi (PAP) uygulanmasıdır. Devamlı pozitif hava yolu basıncı ve bifazik pozitif hava yolu basıncı olmak üzere farklı türleri mevcuttur. Ayrıca

hava yolu tıkanıklığına yol açabilecek büyük bademcikler, geniz eti, nazal polip, septum deviasyonu benzeri anatomik bozuklukların da cerrahi yöntemlerle düzeltilmesi önem taşımaktadır.

4.7. GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK

4.7.1 Gündüz Aşırı Uykululuk Prevalans

Gündüz aşırı uykululuk (GAU) nonspesifik bir semptom olup, OUAS dışında diğer nörolojik hastalıklar (Parkinson hastalığı, inme, multipl skleroz, narkolepsi, idipatik hipersomni), psikiyatrik hastalıklar (depresyon, posttravmatik stres bozukluğu, anksiyete bozukluğu), konjestif kalp hastalığı, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi farklı sistem hastalıkları ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Yanı sıra ilaç yan etkisi (barbitürat, benzodiazepin, antipsikotikler, antiepileptikler) sonucu gelişebilmekte, tüm bunlardan bağımsız ileri yaşla ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir.

OUAS'da gece süresince tekrar eden anormal solunum olaylarının neden olduğu uyku yapısındaki bozulma veya hipoksinin artmış gündüz uykuluğuna neden olduğu bildirilmektedir.¹³

GAU yakınması olan bireylerin gün içinde mesleki performanslarında düşme, sosyal ilişkilerinde etkilenme ve hatta iş ve trafik kazalarına sebep oldukları bilinmektedir. Bu yüzden gündüz aşırı uykululuk yakınmasının tespiti ve tedavisi önemlidir.

Gündüz aşırı uykululuğun prevalansı ve risk faktörlerinin araştırıldığı 508 gönüllü birey ile gerçekleştirilen bir çalışmada gündüz aşırı uykululuk %14.6 olarak hesaplanmıştır. Yaş, Beden Kitle İndeksi(BKİ) ve çay/kahve tüketmiyor olmak gündüz aşırı uykululuk ile ilişkili bulunmuştur.⁴¹

Gündüz aşırı uykuluk yakınması ile uyku merkezlerine başvuran hastaların ortalama %75'i başta OUAS olmak üzere uyku ilişkili solunum bozukluğu, %25'i narkolepsi ve %5'i de huzursuz bacaklar sendromu tanısı almaktadır. Yapılan çalışmalar Türk toplumunun yaklaşık %14'ünün günlük aktivitelerini bozan gündüz uykululuktan yakındığını ortaya koymuştur.^{41,42} Bu nedenle hayati önem arz edebilecek trafik ve iş kazalarına dahi sebep olan bu durumun önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır.

4.7.2. Gündüz Aşırı Uykululuğun Değerlendirilmesi

Gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesinde subjektif uykululuk ölçüm için geliştirilmiş ölçekler ve objektif değerlendirme tetkikleri kullanılmaktadır.

Hasta veya görüşmecinin skalalarda yer alan bir takım sorular üzerinden hasta bildirisine dayanarak değerlendirdiği subjektif ölçüm araçları uygulamanın kolaylığı, pratik olması ve zaman alıcı olmaması nedeniyle araştırmalarda ve poliklinik değerlendirmelerinde en sık kullanılanlardır.

Uyku bozuklukları tanı ve tedavi merkezlerinde kullanılmakta olan bazı ölçekler aşağıda sıralanmıştır;

Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)^{43,44}

Stanford Uykululuk Ölçeği (SUÖ)⁴⁵

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)^{46,47}

Karolinska Uykululuk ölçeği (KUÖ)⁴⁸

Epworth Uykululuk Skalası⁴³ ve Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi⁴⁷ en yaygın kullanılan, ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan gündüz aşırı uykululuk değerlendirme ölçekleridir.

1991 yılında M.W Johns tarafından geliştirilmiş basit ve güvenilir bir test olan Epworth Uykululuk Ölçeği hastanın son iki hafta içerisindeki günlük uyuklama olasılığını değerlendirmek amaçlı toplam sekiz sorudan oluşturulmuştur. Her bir soru en düşük sıfır en yüksek üç olmak üzere en fazla toplam 24 puan elde edilmektedir. On puan ve üstü gündüz aşırı uykululuk lehine değerlendirilmektedir. Epworth Uykululuk Skalası birçok ankete göre hem kısa hem daha az zamanda yapılabilmesi nedeniyle polikliniklerde sıkça kullanılmaktadır.⁴⁴ Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, ise son bir ay içerisindeki uyku kalitesini subjektif olarak değerlendirmek amacıyla hazırlanmış bir ölçektir.⁴⁶

Gündüz aşırı uykululuğun objektif değerlendirilmesi için çoklu uyku latans testi (ÇULT) (multiple sleep latency test = MSLT) ve uyanıklılığı sürdürme testi(UST) (maintenance of wakefulness = MWT) kullanılmaktadır. Diğer uykululuk değerlendirilmesi için kullanılan testler Aktigrafi, Pupillometri ve Uyarılmış Potansiyeller olarak sayılabilir. Ancak bu testler

hem zaman alıcı olmaları hem de pahalı olmaları nedeniyle narkolepsi ve idiopatik hipersomni gibi santral kökenli hipersomniler dışında rutin olarak kullanılmamaktadır.¹³

4.7.2.1. Çoklu Uyku Latans Testi

Gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesinde altın standart test ÇULT'dur. GAU yakınması olan kişinin iki saat aralıklarla, uykuyu sağlayacak ses ve ışık düzenlemesi yapılmış bir ortamda gün içerisinde toplam 4-6 kez 20 dakikalık periyodlar halinde uyuması istenir. Yirmi dakikalık bu zaman diliminde hastanın elektroensefalografik, elektrookulografik ve elektromiyografik olarak uykuya geçtiği süre uyku latansı olarak hesaplanır. İlk uyku periyodundan en az 1 saat öncesinde ve ikinci uyku periyodunun hemen sonrasında hafif bir öğün tercih etmesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Bu periyodlar arasında hastanın nikotin ve kafein içeren maddelerden kaçınması istenir. Tetkik gününden en az iki hafta öncesinde uyku kalitesini etkileyebilecek uyarıcı ve REM uykusunu baskılayıcı ilaçlar kesilmesi ve en az 1 hafta öncesinde yeterli uykunun uyunduğunun tespiti amacıyla uyku-uyanıklık saatlerine ait uyku günlüğü tutulması istenir. Ayrıca ÇULT mutlaka gece yapılan polisomnografi sonrasında yapılmalı ve en az 6 saatlik uyku değerlendirilmesi sonrasında test gerçekleştirilmelidir. ÇULT çekilmeden önceki gece polisomnografi yapılarak altta yatan gündüz aşırı uykululuk yapabilecek uyku bozukluklarının araştırılması gereklidir. Uykunun başlamadığı koşulda test 20 dakikada sonlandırılır, eğer uykunun herhangi bir evresine 20 dakikalık süre içerisinde girilirse test 15 dakika daha sürdürülür. REM dönemine bu 15 dakikalık süre içerisinde girilmesi halinde sürenin bitmesi beklenmeden test sonlandırılır. Beş kez tekrarlanmış olan bu periyodlarda hesaplanan uykuya dalma süresinin ortalaması alınır. Uyku latansı sekiz dakikanın altında olması hipersomni lehine patolojik kabul edilir. Ayrıca ÇULT REM başlangıçlı uykunun tanınmasına olanak sağlayarak narkolepsi tanısında önemli bir yere sahiptir.¹³

4.7.2.2 Uyanıklığı Sürdürme Testi

UST değerlendirmesi ile uykuyu engellenme ve uyanık kalabilmeyi test edilir. Bir gece öncesinde polisomnografi çekiminin ardından gerçekleştirilir. PSG gecesinin sabahında uyandıktan iki saat sonrasında hasta UST uygulamasına alınır. Aydınlık bir ortamda kişinin

uyumamaya çalışması istenir. Kırk dakika boyunca hasta takip edilir. İki saat aralıkla test dört kez tekrarlanır. Bu periyodların sonunda hastanın uyanık kalma süresi eğer 20 dakikadan kısa ise gündüz aşırı uykululuk lehine değerlendirilir.¹³

4.7.3. OUAS Ve Gündüz Aşırı Uykululuk

Obstruktif uyku apne sendromunun klinik bulguları ilk kez 19 yy'da İngiliz yazar Charles Dickens tarafından tesadüfen tarif edilmiştir.^{78,79} Pek çok belirti ve bulgu mevcut olsa da en belirgin semptomları horlama ve yakınlarının tanıklık ettiği nefes durmalarını oluşturan gece semptomları ve gündüz aşırı uykululuk hali oluşturur. Bunlar dışında hastalar gece terlemeleri, reflü, atipik göğüs ağrıları, nokturi, başağrısı ve kognitif etkilenme gibi birçok semptomdan yakınabilirler. Gece semptomları önemli olmakla birlikte birçok hasta tarafından farkedilmeyişi ya da gözardı edilişi nedeniyle artmış gündüz uykululuğu dikkat çekici bir bulgu haline gelmektedir.^{50,51}

Obstruktif uyku apne sendromunda gündüz aşırı uykululuk ölçümünde ÇULT ve EUÖ'nin karşılaştırıldığı çalışmada hafif (AHI: 5-15, n: 59), orta (AHI: 15-30, n: 71) ve ağır (AHI:>30, n: 166) OUAS hastaları değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar arasında EUÖ skoru açısından anlamlı fark olmadığı, buna karşın ÇULT'da saptanan ortalama uyku latansının ağır grupta, hafif ve orta gruba kıyasla anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır.⁵²

OUAS tanısı almış olan ve gündüz aşırı uykuluğun EUÖ ve ÇULT ile değerlendirildiği bir diğer çalışmada 17'sinde aşırı gündüz uykuluk saptanan toplam 40 hastanın polisomnografik değerleri karşılaştırılmıştır. Yaş, BKİ ve AHI değerleri benzer olan her iki grup arasında gündüz aşırı uykuluğu olan grubun uyku latansı daha düşük, uyku etkinliği daha yüksek, nokturnal oksijen indeksi daha kötü saptanmıştır. Arousal indeksi ve uyku evrelerinin dağılımı arasında fark gözlenmemiştir. Ortalama nokturnal oksijen saturasyonu, minimal oksijen saturasyonu ve uyku etkinliği ile ÇULT ve EUÖ skorları arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁵³

Çok merkezli gerçekleştirilen bir başka çalışmada 2882 OUAS hastasının demografik ve polisomnografik verileri gündüz aşırı uykululuk açısından incelenmiştir. Gündüz uykululuğu Epworth uykululuk ölçeği ile değerlendirilmiştir. Gündüz uykululuğu olan grubun daha genç yaşta olduğu ve aktif sigara kullanımının bu grupta daha fazla olduğu saptanmıştır.

Polisomnografik olarak karşılaştırıldığında gündüz uykululuğu mevcut olan grupta total uyku süresinin daha uzun olduğu, uyku başlangıç latansının daha kısa olduğu, NREM 1-2'nin azalmış olduğu, NREM 3-4'ün daha uzun olduğu, AHI indeksi ve arousal indeksinin daha yüksek olduğu, oksijen saturasyonunun daha düşük olduğu gözlenmiştir.⁵⁴

Orta ile ağır derecede olmak üzere OUAS 'ın değişen derecelerine (AHI: 14-84) sahip 20 hastanın ele alındığı çalışmada gündüz aşırı uykululuk ve gece hipoksemisi arasındaki ilişki ele alınmıştır. Gece hipoksemisi gece içerisindeki minimum O₂ değeri ve %90'ın altında O₂ saturasyonu ile geçen uyku yüzdesi ile değerlendirilmiş, gündüz aşırı uykululuk ise ÇULT değeri ile ölçülmüştür. Gündüz aşırı uykululuğun uyku yapısındaki bozulmadan ziyade nokturnal hipoksi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁵⁵

4.8. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE OUAS

OSAS'ın kardiyovasküler ve serebrovasküler komorbid hastalık ve durumlarla ilişkisinin yaşam kalitesi ve mortalite ve morbidite üzerine etkili olması nedeniyle oldukça üstünde durulmaktadır. Kardiyovasküler komorbiditenin nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Sempatik sinir aktivite artışı, inflamasyon, endotelial disfonksiyon, metabolik disregülasyon gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.⁸⁰

Hastalar Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler, inme ve ani ölüm gibi tablolarla karşı karşıya gelebilmektedir.

4.8.1 Hipertansiyon Ve OUAS

Normal uyku esnasında kan basıncı ve kalp hızı azalır. Uykunun REM döneminde kan basıncı yükselmekle birlikte uyanıklık seviyesinin altındaki düzeyini korumaktadır. Arousal varlığında ise sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olarak kalp hızı ve kan basıncında yükselme olmaktadır. Uykudaki bu hemodinamik değişiklikler otonom sinir sisteminde dalgalanmalar sonucunda gerçekleşmektedir.⁸¹

44 çeşitli düzeylerde OUAS tanısı almış hastanın, 24 saat monitörize edilmesiyle yapılan bir çalışmada hastaların sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları ölçülmüştür. Hastalar gece

kan basıncının 10 mmHg ve üzerinde düşüş gösterip göstermemesine göre değerlendirilmiş ve hastaların %84'ünün kan basıncının nokturnal düşüş göstermediği saptanmıştır.⁸² Hipertansiyon tablosunun gelişimine ise OUAS'lı olgularda progresif hipoksemiye karşı abartılmış bir kan basıncı yanıtı ve obstüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak yol açtığı ileri sürülmektedir.⁸³

OUAS şüphesiyle uyku merkezinde değerlendirilmiş ve PSG yapılmış 263 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada hastalarda hipertansiyon sıklığı incelenmiştir. PSG sonuçlarına göre hastaların 54'ü basit horlama, 26'sı hafif, 45'i orta ve 138'i ağır OUAS tanısı almıştır. Ve çalışmanın sonuçlarına göre OUAS tanısı olanlarda, hipertansiyon sıklığı daha fazla saptanmıştır. Aynı zamanda AHI ile hipertansiyon sıklığı arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir.⁸⁴

Ayrıca OUAS tanılı hastalarda gelişen intermittant hipoksemi nedenli sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla ACE(anjiotensin konverting enzim) ve Renin-Anjiotensin sistem aktivasyonu gelişmesi; Anjiotensin 2 salınımında artış ve bunun sonucunda vazokonstrüksiyon artışı ile OUAS'ta gelişen hipertansiyonun ilişkilendirildiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte OUAS'ın hipertansiyon oluşturma mekanizması tam olarak netleşmiş değildir.

9 sağlıklı bireyle yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, plasebo alan kontroller ve losartan (anjiotensin 2 reseptör tip 1 antagonisti) alan bireyler gece uykusu esnasında oda havasında solurken, oda basıncı düşürülerek 10 dakika aralarla 60 saniyelik intermittant hipoksi periyodlarına girmeleri ve oksijen saturasyonlarının yaklaşık %10 düşüşü sağlanmıştır. Hastaların kan basınçları, serebral kan akımları ve ventilasyon parametreleri takip edilmiştir. Sonucunda losartan alan bireylerde ortalama kan basıncı artış göstermezken, plasebo alan kontrollerde $7,9 \pm 1,6$ mmHg artış göstermiştir. Beyin kan akımında iki grupta da fark saptanmamıştır. Böylece intermittan hipoksinin OUAS'ta gelişen multifaktöriyel hipertansiyonda Anjiotensin reseptörleri üzerinden de rol oynadığı gösterilmiştir.⁸⁵

Radioimmunesay ile renin ve anjiotensin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada; hiçbiri hipertansiyon tanısı almamış, AHI en az 10'un üzerinde olan 19 OUAS tanılı hasta ile 20 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Diurnal değişikliklerden etkilenmemek adına hastaların kan

örnekleri sabah 6'da alınmıştır. Çalışma sonucunda OUAS tanılı hastalarla sağlıklı bireyler arasında renin-anjiyotensin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.⁸⁶

58 OUAS tanılı hasta ve 14 sağlıklı birey ile gerçekleştirilen çözünebilir pro-renin reseptörünün(PRR) plazmada elisa ile ölçümüne dayalı bir çalışmada ölçümler diüurnal ritmin etkisinde kalmamak amaçlı sabah 6.00'da yapılmıştır. Çalışma sonucunda PRR düzeyleri ile arousal indeksi, AHI ve desaturasyon ilişkili bulunmuş olup 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında yeniden yapılan ölçümlerde PRR düzeylerinde belirgin düşüş saptanmıştır.⁸⁷

2007-2013 yılları arasında uyku merkezlerinde OUAS şüphesiyle incelenen 11911 bireyde gerçekleştirilen ESADA(european sleep apnea database) çalışmasında AHI ve ODI(oksijen desaturasyon indeksi) ile hipertansiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. Bireylerin %78'inde AHI > 5 ve %41'inde hipertansiyon saptanmıştır. Korelasyon analizinde Hipertansiyon hem AHI hem de ODI ile ilişkili saptanırken; multiple regresyon analizi yapıldığında hipertansiyonun AHI ile ilişkisi saptanmazken, ODI ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile desaturasyonun hipertansiyon üzerinde AHI'den daha önemli bir role sahip olduğu düşünülmüştür.⁸⁸

4.8.2 KAH ve OUAS

OUAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte; OUAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince netleştirilememiştir. Bunun nedeni bilinen diğer ortak risk faktörlerinin (yaş, cins, obezite, hipertansiyon vs.) OUAS'ın KAH üzerine etkisini belirlemeyi zorlaştırmasıdır. OUAS'ın KAH patofizyolojisine yol açmasında lokal ve sistemik inflamasyonun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür ve bu inflamasyonun gelişiminden apneler sonucunda gelişen hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, intrakranial basınç artışı, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks vazokonstriksiyon gibi birçok etken rol oynadığı düşünülmektedir.⁸⁹

Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, başka bir deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle araştırmalar vasküler endotelden salınan vazoaaktif maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi, vasküler endotelden prostanoidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresel proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, angiogeneze ve vasküler tonüs değişikliklerine neden olmaktadır.⁹⁰

51 OUAS tanılı hasta ve 34 kontrol ile yapılan bir çalışmada hastalara EKG çekilerek QRS uzaması olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda OUAS tanılı hastalarda Qrs uzaması saptanırken kontrol grubunda QRS mesafesi normal olarak saptanmıştır. OUAS tanılı hastalarda QRS uzaması ile AHI arasında korelasyon gösterilememiştir.⁹¹

OUAS tanılı ve KAH tanısı olmayan 19 hastaya, 3D-intravasküler ultrasonografi yapılarak gerçekleştirilen koroner arter incelemesi çalışmasında tüm hastalarda koroner arter plak yoğunluğu normal popülasyona göre yüksek saptanmakla birlikte ayrıca, AHI >15 olan hastalarda <15 olan hastalara göre koroner arterlerde plak volümü daha yüksek olarak saptanmıştır.⁹²

51 OUAS ve KAH tanısı olan hasta ve 17 OUAS tanısı olmakla birlikte bilinen KAH olmayan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, hastaların kan basıncı ve sürekli olarak holter ile EKG'si incelenmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir koroner arter iskemisi bulgusu saptanmaz iken hasta grupta 10 hastada nokturnal ST depresyonu saptanmıştır. ST depresyonları genellikle apne sonrası yeniden nefes alınmaya başlayan dönemde saptanmış olup kalp hızında artış eşlik etmiştir. Bu 10 hastaya CPAP tedavisi altında yapılan yeniden incelemede ise hastaların toplamda 78 dakika olan ST depresyon süresinin 33 dakikaya gerilediği gösterilmiştir.⁹³

77 obez hasta ile yapılan bir çalışmada hastalara PSG yapılmış ve 5 adet platelet aktivite göstergesine(platelet yüzey p-selektin, aktive Gp 2b/3a, Gp 1b reseptör düzeyi, platelet-monosit agregasyonu, platelet-nötrofil agregasyonu) bakılmıştır. Hastaların 47'si OUAS tanısı almış olup ortalama AHI : 24,7±24,1 olarak saptanmıştır. OUAS tanısı alan hastalarda saatte 1 dakikadan az süre ile saturasyonu %90 altına düşenlerde herhangi bir platelet aktivasyon belirteci saptanmamıştır. 1 ssaatte 1 dakikadan uzun süre saturasyonu %90 altında kalan hastalarda ise diğer parametrelerde fark gözlenmezken; Gp1b reseptör ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur ve desaturasyonun platelet aktivasyonu ve tromboz üzerine risk teşkil ettiği gösterilmiştir.⁹⁴

44 OUAS tanılı hastayla gerçekleştirilen çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, hastaların bir kısmı 2 hafta boyunca CPAP tedavisi alırken, diğerlerine yüksek basınç verilmeksizin CPAP uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası pıhtılaşma faktörlerine(Von Willebrand faktör, çözünebilir doku faktörü, D-Dimer, plazminojen aktivatör inhibitörü 1) bakılmıştır. Diğer faktörlerde anlamlı bir yükseklik saptanmazken

doku plazminojen aktivator inhibitörü hastalarda tedavi öncesi yüksek saptanmıştır. Plasebo CPAP uygulanan hastalarda 2 hafta sonra yapılan ölçümlerde herhangi bir değişiklik saptanmazken CPAP tedavisi uygulanan hastalarda doku plazminojen aktivator inhibitörü 1 düzeyinde belirgin azalma görülmüş ve bu durum OUAS tanılı hastalarda CPAP tedavisi ile OUAS kaynaklı tromboz riskinin azaltılabileceğini düşündürmüştür.⁹⁵

4.9. Metabolik Sendrom Ve OUAS

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre: Diabetes mellitus veya Bozulmuş glukoz toleransı veya İnsülin direncinden en az biri ve Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) , Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) , Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) kriterlerinden en az ikisinin bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı konulmaktadır.⁹⁶

Metabolik sendrom (MS) ve OUAS arasındaki yakın ilişki ilk kez 1990'lı yıllarda 18 OUAS tanılı hastaya OGTT yapılması ve AHI ile insülin direncinin korele saptanmasıyla fark edilmiştir. Ancak OUAS hastalarında diyabet ve obezite birlikteliğinin sıklığı nedeniyle insülin direncine obezite mi yoksa OUAS'ın mı neden olduğu net olarak belirlenememiştir.⁹⁷

OUAS'lı hastalarda apne ve hipopneler sonucunda gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonomik aktivasyona neden olarak glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Ayrıca OUAS'lı hastalarda intermitan hipoksi sonucunda yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. Yapılan çalışmalarla ROS'un inflamatuvar genlerin upregülasyonunu artıran, NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. OUAS'ın obeziteden bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde predispozan bir faktör olduğu bu mekanizmalar ile desteklenmektedir.⁹⁸

119 OUAS tanılı hasta ve 119 kontrol ile yapılan bir çalışmada hastalar yaş, cinsiyet ve BMI açısından eşleştirilmiş olup bu şekilde OUAS dışı faktörlerin metabolik sendrom üzerine etkilerinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde serbest yağ asitleri, trigliserid, LDL, HDL, total kolesterol, glukoz, ALT, AST, GGT, CRP

bakılmıştır. Yapılan multiple regresyon analizi sonucunda OUAS tanısı olan bireylerde metabolik sendrom sıklığı daha fazla saptanmıştır. Aynı zamanda serbest yağ asitleri de OUAS tanılı hastalarda daha yüksek saptanmış ve düzeyi AHI ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışma sonucu serbest yağ asiti artışının OUAS'ın metabolik komplikasyonlarından biri olabileceğini düşündürmüştür.⁹⁹

Hayvan modellerinde tokluk hissine neden olduğu gösterilen leptin ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan çalışmalarda acıkma ve yemek yeme isteğine neden olan ghrelin hormonlarıyla OUAS'ın ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; 30 OUAS tanılı, BMI>25, yaşları >35 ve AHI >30 olan erkek ve benzer kilo ve yaşta OUAS'ı olmayan kontrol grubunda bazal leptin ve ghrelin düzeyleri ölçülmüştür. OUAS tanılı hastalar CPAP tedavisine alınmış ve tedavinin 2. günü ve 2 ay sonrasında ölçümler tekrarlanmıştır. Sonucunda OUAS tanılı hastalarda bazal leptin düzeyleri düşük ve ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. 2 gün sonra yapılan ölçümlerde herhangi bir değişim saptanmazken 2 ay sonra gerçekleştirilen ölçümlerde leptin seviyesinin BMI'de değişiklik olmaksızın yükseliş gösterdiği saptanmıştır.¹⁰⁰

150 OUAS tanılı, orta yaşlı , aşırı kilolu , DM veya kardiyovasküler hastalık tanısı olmayan erkek hastayla yapılan bir çalışmada hastalara OGTT yapılmış, insülin düzeyi, lipid düzeyi ve vücut yağ oranlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda AHI ile insülin direncinin, obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğu ve minimum saturasyon düzeyinin glukoz intoleransı ile körele olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹

31 diyabet tanısı olmayan ve AHI>15 olarak saptanan OUAS hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların HbA1c ve kan glukozu düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda AHI ile HbA1c ve kan glukoz düzeyleri pozitif körele saptanırken ortalama desaturasyon ve minimum desaturasyon düzeyi ile negatif körele saptanmıştır. Böylece OUAS şiddeti ile Kan glukozu ve HbA1c arasındaki ilişki gösterilmiştir.¹⁰²

OUAS'lı hastalarda gelişen insülin direncinin, hastalığın şiddetiyle paralel olarak artış gösterdiği ve direnci arttıran önemli faktörlerden birinin de oksijen desaturasyonunun şiddeti olduğu; 118 diyabetik olmayan hastaya PSG ve intravenöz glukoz tolerans testi yapılan bir çalışmada sonuçların insülin direnci ile desaturasyon ve AHI'nin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁰³

22 OUAS tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada post-prandial 2. Saat OGTT yapılarak insülin direnci bakılmış, hastaların BMI hesaplanmış ve 24 saatlik kan basıncı ve subkutan glukoz monitörizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonucunda AHI ve minimum saturasyon düzeyi tüm parametrelerle korele saptanmıştır. Oksijen saturasyonu 90'ın altında olan her hastada yine insülin direnci ve kan basıncı yüksekliği saptanmıştır.¹⁰⁴

61 OUAS tanılı AHI>15 olan hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar randomize edilerek 31 hastaya nazal CPAP tedavisi verilirken diğer 30 hastaya sahte CPAP verilmiştir. Hastaların insülin tolerans testi, kan basıncı ve BMI tedavi öncesi değerlendirilmiş olup tedavinin 1. Ve 12. Haftalarında yeniden değerlendirilmeye alınmıştır. Sonucunda sahte CPAP kullanan hastalarda herhangi bir değişiklik gözlenmezken, nazal CPAP kullanan hastalarda 1. Haftanın sonunda insülin tolerans testinde düzelme ve kan basıncında düşme saptanmıştır. 12. Hafta sonunda yapılan yeniden değerlendirmede ise BMI>25 olan hastalarda kilo kaybı görülürken, BMI<25 olan hastaların kilosunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışma OUAS tanılı hastalarda CPAP tedavisinin insülin toleransı, kan basıncı ve obez hastalarda kilo verme üzerine olumlu etkisini göstermektedir.¹⁰⁵

4.10. Başağrısı ve OUAS

OUAS'lı hastalarda, baş ağrısına neden olabilecek birçok faktör bulunmaktadır. Genel olarak baş ağrısı sabah hasta uyandığında belirgin olup ilerleyen saatlerde azalmaktadır. İlişkili olabilecek nedenlerden bazıları; hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku olarak sayılabilir. Ancak hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu gelişen intrakranial basınç artışının sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedeni olduğu sanılmaktadır.⁹⁰

ICHD-3 beta'da yer alan 10.1.4. uyku apnesi baş ağrısı tanımına göre; baş ağrısı sabahları ve genellikle bilateral olmaktadır ve 4 saat içinde ağrı genellikle sonlanmaktadır.

Tanı kriterlerine göre uyku apnesi baş ağrısı;

- A. Baş ağrısının uykudan kalkınca bulunması ve C'dek bütün kriterleri karşılması
- B. Uyku apne sendromu tanısının olması (AHI>5)
- C. Aşağıdakilerden en az ikisindeki nedensellik bulgusu ortaya çıkmalıdır.

1. Baş ağrısı uyku apnesinin başlangıcı ile zamansal ilişkide gelişir.
2. Aşağıdakilerden her ikisi veya her ikisi:
 - a) Baş ağrısı, uyku apnesinin kötüleşmesine paralel olarak kötüleşir.
 - b) Baş ağrısı, uyku apnesinin iyileştirildiğinde veya iyileştirilmesine paralel olarak önemli ölçüde düzelme gösterir.
3. Baş ağrısı, aşağıdaki üç özellikten en az birine sahiptir:
 - a) Ayda > 15 gün tekrarlar
 - b) Aşağıdakilerin hepsi:
 - (i) Bilateral
 - (ii) Baskı hissine neden olan
 - (iii) Bulantı, fotofobi veya fonofobinin eşlik etmediği
 - c) 4 saat içinde geçer

D. Başka bir ICHD-3 tanısıyla açıklanamamalıdır.

Yine OUAS ile ilişkili olabileceği düşünülen hipnik baş ağrısında ise, ağrı genellikle >50 yaş başlangıçlı, bilateral baskı yapıcı, 3 ay boyunca en az ayda 10 gün olan, 15dakika ile 4 saat arası sürebilen, kranial otonom bulgunun eşlik etmediği, uykudan uyandırır tarzda bir baş ağrısı olup tanısında hastalarda OUAS bulunması gerekmemektedir.¹⁰⁶

Norveç’de 40.000 kişiye uygulanan ve OUAS riskini belirlemede kullanılan Berlin anketi sonrasında rastgele seçilen 432 OUAS açısından yüksek riskli hasta ve 30 düşük riskli kontrol hastası alınmış. Hastalara PSG yapılmış ve baş ağrısı geçmişleri sorgulanmıştır. OUAS hastalarının %11,8’i sabah baş ağrısından şikayet eder iken; bu oran kontrol grubunda %4,6 olarak saptanmıştır. Baş ağrısı ile AHI ilişkili bulunurken, minimum desaturasyon düzeyi ile ilişki saptanmamıştır.¹⁰⁷

462 OUAS tanılı hasta ve 101 kontrol hastası ile yapılan bir çalışmada OUAS tanılı hastaların 156’sı(%33,6) sabah tipi baş ağrısı tanımlarken kontrol grubunun 9’u(%8,9) sabah tipi baş ağrısı tanımlamıştır. Kadın hastaların erkeklere göre daha fazla baş ağrısı tanımladığı saptanmıştır. Baş ağrısı olan hastalarda AHI’nin daha yüksek olduğu ve minimum saturasyon düzeyinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hastalara CPAP tedavisi uygulandıktan sonra yeniden yapılan değerlendirmede ise baş ağrısı tanımlayan hastaların %90’ının düzelme gösterdiği saptanmıştır.¹⁰⁸

Ocak 2008 ve Aralık 2009 arasında erişkin nöroloji polikliniğine baş ağrısı nedenli başvuran 82 hastayla yapılan bir çalışmada; hastaların 70'i kadın 12'si erkek, ortalama yaş 45 ve ortalama BMI:32 olarak saptanmıştır. Hastalar baş ağrısı nedenlerine göre ve OUAS tanıları olup olmadığına göre ayrılmıştır. 52 hastanın OUAS'ı olduğu, kadın, ileri yaşlı ve aurasız kronik migreni olan hastalarda OUAS sıklığı daha fazla olduğu saptanmıştır. 52 OUAS hastasının 33'üne CPAP cihazı daha önceden verilmekle birlikte, 27 hastanın CPAP cihazını kullandığı diğer 6 hastanın ise tolerans problemi sebebiyle kullanmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda CPAP tedavisi kullanan hastaların baş ağrısı şikayetlerinde belirgin gerileme olduğu saptanırken (21/27) , OUAS'ı olup CPAP kullanmayan veya OUAS tanısı olmayan baş ağrısı hastalarında medikal tedavi ile daha az düzelme saptanmıştır.¹⁰⁹

4.11. Nokturi ve Enürezis ve OUAS

Noktüri; kişinin idrarını yapmak için gece boyunca bir veya daha fazla sayıda uyanması olarak tanımlanmaktadır. Nüfusun genelinde erişkin bireylerde %10 oranında nokturi olduğu ve yaşla birlikte bu oranın artış gösterdiği, kadınlarda yaşla birlikte erkeklere oranla sıklığının arttığı gösterilmiştir. Yaşlı erkek popülasyonda noktürinin önemli bir nedeni benign prostat hipertrofisi olarak görülürken, kadınlarda hamilelik, doğum ve yaşlanma gibi olayların mesane üzerine olan etkilerinin yanı sıra mesane hiperaktivitesinin de noktürinin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca DM, konjestif kalp yetmezliği, diüretik veya aşırı kafein tüketimi de noktürinin sık görüldüğü durumlardır.¹¹⁰

67 OUAS tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada hastalarda enürezis ve noktürni incelenmiştir. Hastaların %55'inde nokturi saptanırken %19'unda ise enürezis olduğu belirlenmiştir. Enürezisi olan hastalarda olmayanlara göre arasında VKI, ileri yaş, PLM indeksi, arousal indeksi, oksijen desaturasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹¹¹

7 OUAS tanılı nokturi şikayeti olan hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların ANP(atrial natriüretik peptid) düzeyleri; uyanıklıkta, apneler sırasında ve CPAP tedavisi sonrasında ölçülmüştür. Sonucunda hastaların hem periferik venöz örneklemede hemde pulmoner venöz örneklemede ANP düzeyleri normale göre yüksek saptanmış ve CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerlerin normale döndüğü görülmüştür. ANP salınımindaki artışın; venöz dönüşü arttıran toraks içi basınç dalgalanmaları, hipoksi ve buna bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, sağ ventrikül içi basınç artışı gibi birçok sebebi olduğu düşünülmektedir.

OUAS tanılı hastalardaki noktüri tablosu ANP yüksekliğiyle açıklanabilmektedir. Aynı zamanda CPAP tedavisiyle ANP düzeyinin normale döndüğü de gösterilmiştir.¹¹²

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada OUAS tanılı 200 hasta (21 kadın, 179 erkek) ve basit horlama tanısı almış 100 hasta (27 kadın, 77 erkek) nokturi açısından incelenmiştir. Noktüri açısından DM, HT, KAH, diüretik ilaç kullanımı, alkol ve madde kötüye kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Çalışma sonucunda basit horlama tanısı almış hastalarda noktüri oranı %34 saptanır iken, OUAS tanılı hastalarda %52 ile daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca noktüri sıklığı AHI ve ileri yaş ile korelasyon göstermiştir.¹¹³

Basit horlama ve OUAS tanıları almış 1075 (246 kadın, 829 erkek) hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların noktüri sıklığı(yok, gecede 1 kez, gecede 2-3 kez, gecede >3 kez) demografik bilgileri, klinik özellikleri ve polisomnografik verileri karşılaştırılmış. Basit horlama ve hafif-orta OUAS tanılı hastalar arasında belirgin farklılık saptanmaz iken ağır OUAS (AHI>30) tanılı hastalarda noktüri sıklığının belirgin olarak arttığı ve gecede 3 ve daha fazla idrara kalkanların çoğunlukla ağır OUAS tanılı hastalar olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴

Geniş bir hasta serisi ile yapılan retrospektif bir çalışmada, 1970 uykuda solunum bozukluğu hastası demografik, klinik, polisomnografik verilerine göre noktüri açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda noktürni sıklığı ile ileri yaş, HT, VKI, AHI, RDI, REI ve minimum oksijen konsantrasyonu ile korele saptanmıştır.¹¹⁵

Bir çalışmada noktüri şikâyetiyle üroloji polikliniğine başvurmuş olan 160, 60 yaş üzeri erkek hastaya PSG yapılmıştır. Tüm hastalara PSG yapıldığı gecenin sabahında saat 06:00'da genel biyokimya, üriner elektrolitler, idrar osmolaritesi, BNP(brain natriüretik peptit) ve ADH(anti-diüretik hormon) bakılmış. Hastaların klinik bilgileri ve VKI değerlendirilmeye dahil edilmiştir. Basit horlama tanısı alan hastaları ve hafif OUAS tanısı alanlar kontrol grubu, orta ve ağır OUAS tanısı alan 83 kişi ise hasta grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hasta olarak kabul edilen grupta noktüri sıklığının daha fazla olduğu, HT sıklığının daha fazla, VKI'nin daha yüksek, idrar sodyumu yüksek ve idrar osmolaritesi daha düşük saptanmıştır. BNP düzeyi hasta grupta daha yüksek saptanır iken ANP düzeyi ve kreatinin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar OUAS tanılı yaşlı erkeklerdeki noktürinin sebeplerinden birinin BNP düzeyindeki artışın ANP artışı ile kompanse edilememesi olduğunu düşündürmüştür.¹¹⁶

73 OUAS tanılı hastada yapılan bir çalışmada hastalar PSG ve uluslararası prostat semptom skoru ile değerlendirilmiştir. Hastalar noktürisi olan ve olmayan 2 gruba aynı zamanda ileri yaşın noktürisi üzerindeki etkisinin kaldırılması amacıyla 50 yaş altı ve 50 yaş üstü gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda hastaların 30'unda noktürisi saptanmış olup, noktürisi olan hastalarda AHI'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine 50 yaşın altındaki hastalarda noktürisi sıklığının AHI ile korelasyon gösterdiği saptanır iken 50 yaş altındaki bu bireylerde idrar ile ilgili problemlerin prostat hastalığı ile ilişkisi bulunamamış ve OUAS'a bağlı olduğu düşünülmüştür.¹¹⁷

15 OUAS tanılı noktürisi şikayeti olan hastada yapılan bir çalışmada; hastaların CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında noktürisi sayısı, idrar miktarı, idrar osmolaritesi, idrar sodyumu ve plazma ANP düzeyleri ölçülmüş. CPAP tedavisi sonrasında yapılan ölçümlerde noktürisi sayısının ve idrar miktarının azaldığı, aynı zamanda idrar osmolaritesi artış gösterir iken idrar sodyumunun azaldığı ve plazma ANP düzeyinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin ANP düzeylerini düşürerek idrar ile ilişkili komorbid durumların da düzelmesini sağlayabileceği düşünülmüştür.¹¹⁸

Noktürisi şikayeti ile başvurmuş ve OUAS şüphesi olan 98 hastayla yapılan bir çalışmada hastalara PSG yapılmış ve hastaların PSG gecesi olan noktürisi sayısı, idrar volümü, idrar elektrolitleri ölçülmüştür. Aynı zamanda hastaların idrar ile ilgili problemleri; uluslararası prostat semptom skoru, hiperaktif mesane semptom skoru ve uluslararası inkontinans ve noktürisi anketi ile değerlendirilmiştir. Hastaların 92'sine OUAS tanısı konmuş olup 65 hastaya CPAP tedavisi başlanmıştır. CPAP tedavisi başlanan hastalardan 51'ine 1 ay sonra yeniden yapılan incelemelerinde noktürisi sayısı ve gece idrar volümünde azalma, idrar elektrolitlerinde normale düşüş saptanmıştır. Aynı zamanda uluslararası prostat semptom skoru ve uluslararası inkontinans ve noktürisi anket sonuçlarında düzelleme görülür iken hiperaktif mesane semptom skorunda değişiklik saptanmamıştır.¹¹⁹

4.7. DEPRESYON VE OUAS

4.12.1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği (BDI) Dr. Aaron T. Beck tarafından yaratılmış, çoktan seçmeli 21 soruluk, depresyonun şiddetini ölçmekte kullanılan bir araçtır. 13 yaş ve üzeri bireylere

uygulanmaktadır. Ölçekteki sorularda umutsuzluk, suçluluk gibi duygusal belirtilerin yanı sıra yorgunluk, kilo kaybı gibi fiziksel belirtiler de incelenmektedir.

Her soruda en düşük puan 0, en yüksek puan 3'tür. Tüm cevapların toplam puanı şu şekilde değerlendirilir:

0 - 9 puan arası: Minimal düzeyde depresif belirtiler

10 - 16 puan arası: Hafif düzeyde depresif belirtiler

17 - 29 puan arası: Orta düzeyde depresif belirtiler

30 - 63 puan arası: Şiddetli düzeyde depresif belirtiler

Beck Depresyon Ölçeğinin Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli N. Tarafından yapılmıştır.¹²⁰

4.12.2. Depresyon ve OUAS İlişkisi

OUAS'ın baş ağrısı, mood bozukluğu, iritabilite, hafıza problemleri ile ilişkisi açıklanmışken anksiyete ve depresyon ile ilişkisi tam olarak netleştirilememiştir. OUAS'ın neden olduğu arousallar sonucunda; gündüz aşırı uykululuk, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, isteksizlik gibi major depresyon semptomlarını taklit eden semptomlar ortaya çıkabileceği gibi OUAS'a komorbid bir durum olarak da depresyon gelişebilir. Arousalların serotoninerjik aktiviteyi azaltarak depresyona yol açtığını ileri süren hipotezler yanı sıra hipokseminin de depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir.¹²¹

OUAS ve depresyon birlikteliği ilk kez 1977'de Guilleminault ve ark.¹²² tarafından bildirilmiş olup takip eden yıllar boyunca pek çok çalışmada OUAS ile yaşam kalitesinde bozulma, depresyon ve mod değişiklikleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹²³ Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda depresyon sıklığı %5-63 gibi değişen oranlarda bulunmuştur.¹²⁴ Ohayon'un çok geniş bir popülasyonu içeren çalışmasında uykuda solunum bozukluğu olan olgularda majör depresif hastalık riski 5,26 kat daha yüksek bulunmuştur.¹²⁵ Birçok çalışmada Beck depresyon ölçeği kullanılarak, OUAS ile depresyon ilişkisi gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise anksiyete durumunun da değerlendirilebilmesi amaçlı Hastane anksiyete depresyon skalası (HADS) kullanılmıştır. Daha nadir olmakla birlikte kullanılan birçok depresyon ve anksiyete ölçeği bulunmaktadır.

HADS, 1983'te Zigmond ve Snaith (15) tarafından geliştirilmiş, 2-5 dakikalık bir sürede cevaplanabilen, kolay anlaşılır, pek çok dilde uyumluluğu kanıtlanmış, kronik hastalıklarda depresyon ve anksiyete varlığının değerlendirilmesini sağlayan bir ankettir.¹²⁶ Aydemir ve ark. tarafından da 1997 yılında Türkçe uyumluluğu kanıtlanmıştır.¹²⁷

Uyku merkezine başvuru sonrası yapılan PSG'de 44'ü çeşitli derecelerde OUAS ve 16'sı basit horlama tanısı almış hastalarla yapılan bir çalışmada; hastalar HADS, EUÖ ve UST ile değerlendirilmiş olup elde edilen değerler ile PSG bulgularının ilişkisi incelenmiştir. HADS ile AHİ arasında bir ilişki bulunmamış olmakla birlikte; EUÖ skoru yüksek olanlarda ve minimum oksijen saturasyonu düşük olanlarda HADS daha yüksek bulunmuştur.¹²⁸

OUAS tanısı almış 80 hasta ile HADS ve EUÖ kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların 25'inde GAU, 21'inde depresyon ve 17'sinde anksiyete saptanır iken; AHI ile depresyon, anksiyete ve GAU arasında ilişki saptanamamıştır.¹²⁹

OUAS tanılı 685 hasta ile yapılan tek merkezli bir çalışmada; hastalar EOÖ, Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği ile değerlendirilmiş olup, sonuçların PSG bulgularıyla ilişkisi incelenmiştir. AHİ ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki saptanmaz iken; EUÖ puanı ile depresyon ve anksiyete skorları ilişkili bulunmuştur.¹³⁰

Horlama, tanıklı apne ve GAU şikayetleri ile uyku merkezine başvuran 149 hasta ile yapılan kesitsel bir çalışmada PSG sonucunda AASM 2014 klavuzuna göre; 127 hastada çeşitli derecelerde OUAS saptanırken, 22 hasta basit horlama olarak kabul edilmiştir. HADS ve EUÖ ile değerlendirilen hastaların HADS puanlarıyla, ek hastalıkları, semptom şiddetleri ve PSG bulgularının ilişkisi incelenmiştir. Olguların %45'inde DS, %24'ünde AS yüksek bulunmuş olup DS yüksek olanlarda EUÖ skoru ve astımlı hasta oranı daha yüksek, AS yüksek olanlarda da minSpO2 daha düşük bulunmuştur. DS ile yaş ve kadın cinsiyet arasında pozitif, ortalama SpO2 arasında negatif korelasyon saptanmıştır. AS ile de kadın cinsiyet, VKİ, EUÖ skoru ve GAU semptomu arasında pozitif korelasyon bulunurken. OUAS varlığı ve AHİ ile HADS skorları arasında bir ilişki bulunamaması nedeniyle bu çalışmada GAU ile depresyon ve anksiyete ilişkiendirilebilirken, depresyon ve anksiyete ile OUAS ilişkisi gösterilememiştir.¹³¹

2008-2012 arasında 178 hasta katılımı ile Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği kullanılarak gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada depresyon ve anksiyete normal populusyona göre OUAS'lılarda daha yüksek saptanmıştır.¹³²

Uyku merkezine, horlama, gündüz aşırı uyku hali veya tanıklı apne şikayetleri ile başvuran ve PSG yapılması sonucunda OUAS tanısı alan 51 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalara; tedavi öncesinde ve CPAP tedavisi başlangıcından 3 ay kadar sonra olmak üzere 2 kez; HADS, Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği (DSKÖ), Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda cpap tedavisi sonrası yapılan hem depresyon hem de anksiyete ölçeklerinde belirgin düzelme saptanmıştır.¹³³

4.13. Laktat

Neredeyse hatırı sayılır tüm dokularda (iskelet kası, beyin, eritrositler, böbrekler) oksijenin yeterli olduğu koşullarda dahi üretilen laktat, özellikle karaciğer metabolizmasıyla ve prüvata geri dönüştürülmesiyle hem arteriyel hemde venöz kanda 1 mmol/L altında saptanmaktadır. Genel olarak 1 mmol/L üzeri artmış laktat düzeyi olarak kabul edilse de, anormal olarak kabul edilen düzey 2 mmol/L ve üzerindeki değerlerdir.

Laktik asit yüksekliği dokuların yeterli oksijenlenemediğini göstermektedir ve bu nedenlerden bazıları;

1. Travma yada kanamaya bağlı volüm kaybı veya aşırı dehidratasyon durumlarında, septik şokta, ciddi anemilerde, ciddi hipoksemi gibi dokulara yetersiz oksijen gitmesi;
2. Hipertermi, titreme, nöbet geçirme, aşırı egzersiz gibi dokuların oksijen ihtiyacının artması,
3. SIRS, diabetes mellitus, total parenteral nutrisyon, tiamin eksikliği, HIV enfeksiyonu, ayrıca metformin, salisilat, antiretroviral ajanlar, INH, propofol ve siyanid gibi ilaçların kullanılmasında gelişen dokuların oksijen kullanımının yetersizliğidir.¹³⁴

OSAS'da hipoksemi açısından hangisinin daha iyi marker olduğunun gösterilmesi amacıyla 40 hasta ve 40 kontrolü içeren bir vaka kontrol çalışmasında OSAS'lı hastalarda serum laktat ve ürik asit düzeylerinin uyku öncesi ve sonrasında ölçümü yapılmış. Her iki marker'da OSAS'lı hastalarda anlamlı yükseklik göstermekle birlikte uyku sonrası serum laktat düzey artışı daha anlamlı bulunmuş ve laktat hüce düzeyi hipoksemiye göstermede daha anlamlı kabul edilmiştir. Aynı zamanda OSAS'lı hastalarda %90 ve %95 saturasyon oranlarında serum laktat düzeyi karşılaştırıldığında %90 saturasyonu olanlarda belirgin olarak artmış bulunmuştur.¹³⁵

5. CALISMANIN AMACI VE LİTERATÜRE KATKISI

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku döneminde tekrarlayan ve geri dönüşlü üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize erişkin dönemde (%2-4) en sık gözlenen uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olmanın yanısıra, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, sabah tipi baş ağrısı, noktüri ve enürezis gibi komorbid durum ve hastalıklara, ayrıca uyku kalitesinde bozukluk ve gündüz aşırı uykululuğu sonucunda iş ve akademik performansta düşüş, sosyal kısıtlanma, iş/trafik kazalarında artış ve depresyon başta olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklara neden olarak hayat kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır. OUAS kaynaklı komorbid hastalık ve durumların apneler sonucunda gelişen desaturasyon ile ilişkili olduğu gösteren veya ilgisiz olduğuyla sonuçlanan birçok çalışma bulunmakla birlikte özellikle desaturasyon üzerine durmuş ve OUAS eşlikçilerinin geniş olarak değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise OUAS tanılı hastalarda minimum desaturasyon düzeyi nedenli hücre düzeyinde hipoksi ile komorbid hastalık ve durumların ilişkisinin yeniden incelenmesi; bunun sonucunda hastalarda tedavi planları yapılır iken desaturasyon düzeyinin de göz önünde bulundurulmasıyla ilgili yorum yapılabilmesi amaçlanmıştır.

6. GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2017-Mayıs 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Polikliniğine uykuda horlama, nefes durması yakınmaları ile başvurmuş ve ön değerlendirmede obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) öntanısı düşünülerek polisomnografi tetkiki yapılmış hastalara Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, Beck Depresyon Ölçeği incelenerek ve OUAS'ta tanımlanmış komorbid durum ve hastalıklar olan DM, HT, KAH noktüri ve enürezis, sabah tipi baş ağrısı gibi durumların sorgulanması ve hastaların demografik bilgilerinin alınması ile gerçekleştirilmiş kesitsel bir çalışmadır.

Çalışma Grupları

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları polikliniğine OUAS ön tanısı ile başvuran ve polisomnografi incelemesi sonrasında OUAS tanısı alan 18-70 yaş arasındaki toplam 100 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

A.

- 1.Cevap güvenilirliğini etkileyebilecek psikiyatrik tanısı olanlar
- 2.Demens, Serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı gibi uyku kalitesini ve kognisyonu etkileyebilecek hastalığı olanlar
- 3.Hastanın desaturasyon düzeyine OUAS'tan bağımsız etki edebilecek Konjestif kalp yetmezliği ve KOAH gibi hastalıkları olanlar
- 4.Alkol ve ilaç kötüye kullanım öyküsü olanlar
- 5.Kafa travması öyküsü olanlar

B. PSG kaydında toplam uyku süresi 4 saatin altında olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Polisomnografi:

Standart tüm gece polisomnografi incelemesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezinde sessiz ve karanlık tek kişilik odalarda gerçekleştirilmiştir. Olguların uyku saati göz önünde bulundurularak polisomnografi kaydı 22.00-24.00 saatleri arasında başlatılmıştır. Değerlendirme olgular sabah spontan uyandığında ya da teknisyen tarafından uyandırılarak ortalama sabah 07:00-08:00 saatleri arasında sonlandırılmıştır.

Polisomnografi kayıtları Embla®S4000 ve Embla® N 7000 cihazları ile gerçekleştirilmiştir. Video-PSG, 6 EEG kanalını (Uluslararası 10-20 sistemine göre F3, F4, C3, C4, O1, O2) ve klinik polisomnografi incelemesi için gerekli parametreleri kaydeden diğer kanalları içermiştir:

- Elektrokülografi (EOG) (sağ-sol)
- Submental ve bilateal tibial elektromiyografi (EMG)
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Oronazal hava akımı (termistör +nasal kanül ile)
- Göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletismografik kayıtlaması
- Oksijen satürasyonu için parmak pulse oksimetre
- Pozisyon kaydı
- İnfrared ışıklı kamera ile video kaydı
- Horlama kaydı için laringeal mikrofon

AASM kılavuzuna göre PSG kaydının uyku evrelemesi ve solunum skorlaması gerçekleştirilmiş olup, buna göre en az 10 sn süreli, hava akımı sinyali amplitüdünde en az %90 düşme ile karakterize ancak toraks ve abdominal solunum çabasının gözlemlendiği olaylar obstrüktif apne olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte 10 sn süreli, hava akımında azalma en az %30 azalma ile birlikte %3 desaturasyon olması durumunda ya da arousal gelişmesi, toraks ve abdominal solunum devam etmekte ise hipopne olarak skorlanmıştır. Anormal solunum olayı ile birlikte toraks ve abdominal solunumun durması santral tipte solunum olayı; santral doğada başlayıp, obstrüktif doğada devam eden olaylar mikst solunum olayı olarak ele alınmıştır.

Epworth Uykululuk Ölçeği:

8 itemden oluşan ve 0-3 olarak puanlanan sorular içeren Epworth uykululuk ölçeği skorlarına hasta dosyalarından erişildi. Elde edilen puanın <10 olması durumunda gündüz aşırı uykululuk negatif olarak değerlendirilecek, 10 üzerinde anlamlı gündüz aşırı uykululuk lehine değerlendirilmiştir.

Olguların değerlendirilmesinde kullanılmış olan Epworth uykululuk ölçeğinin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2008 yılında İzci ve ark tarafından yapılmıştır.¹⁰⁵

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi:

1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla hazırlanmış bir ölçektir. Subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan 24 sorudan oluşur. Her bir soru en düşük sıfır en fazla üç puan üzerinden değerlendirilir. 19 soru hastanın kendisi tarafından cevaplandırılırken beş tanesi oda arkadaşı tarafından cevaplandırılır. Oda arkadaşlarına sorulan bu beş soru puanlamada kullanılmaz. Toplam puanın beşten yüksek oluşu uyku kalitesinin düşük olduğunu gösterir.

Türkiye’de Pitsburg uyku kalitesi indeksi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dr. Mehmet Yücel Ağargün, Dr. Hayrettin Kara ve Dr. Ömer Anlar tarafından 1996 yılında yapılmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği:

Beck Depresyon Ölçeği (BDI) Dr. Aaron T. Beck tarafından yaratılmış, çoktan seçmeli 21 soruluk, depresyonun şiddetini ölçmekte kullanılan bir araçtır. 13 yaş ve üzeri bireylere uygulanmaktadır. Ölçekteki sorularda umutsuzluk, suçluluk gibi duygusal belirtilerin yanı sıra yorgunluk, kilo kaybı gibi fiziksel belirtiler de incelenmektedir.

Her soruda en düşük puan 0, en yüksek puan 3’tür. Tüm cevapların toplam puanı şu şekilde değerlendirilir:

0 - 9 puan arası: Minimal düzeyde depresif belirtiler

10 - 16 puan arası: Hafif düzeyde depresif belirtiler

17 - 29 puan arası: Orta düzeyde depresif belirtiler

30 - 63 puan arası: Şiddetli düzeyde depresif belirtiler

Beck Depresyon Ölçeğinin Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli N. Tarafından yapılmıştır.¹²⁰

Hasta Veri Formu:

Ocak 2017-Mayıs 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Polikliniğine uykuda horlama, nefes durması yakınmaları ile başvurmuş ve ön değerlendirmede obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) öntanısı düşünülerek polisomnografi tetkiki yapılmış ve OUAS tanısı almış hastalara uygulanmıştır.

Hastaların boy, kilo, cinsiyet, BKİ gibi demografik bilgileri ve OUAS’ta görülebilecek komorbid durum ve hastalıklar sorgulanmıştır.

HT, DM, KAH gibi komorbid hastalıklar ve sabah tipi baş ağrısı ve enürezisi gibi komorbid durumlar var veya yok olarak kaydedilmiş noktüri ise noktürinin olmaması, gecede 1 kez, 2 kez, 3 kez ve daha fazla olmak üzere gruplanarak kaydedilmiştir.

Laktik Asit:

Ocak 2017-Mayıs 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Polikliniğine uykuda horlama, nefes durması yakınmaları ile başvurmuş ve ön değerlendirmede obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) öntanısı düşünülerek polisomnografi tetkiki yapılmış hastalardan sabah saat 08:00'de (uyandırmadan 1 saat sonra) venöz kan alınmış olup hastaların serumu biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Cut off değeri merkez laboratuvar ile uyumlu olarak 2,2 mmol olarak alınmış ve bu değerin üzerindeki hastalarda laktik asit yüksek olarak değerlendirilmiştir. Dışlama kriteri olarak kabul edilen hastalıklardan birine sahip olanlar ve PSG'de 4 saatten az uyumuş olanlar çalışmaya dahil edilmemiş ve PSG sonucunda OUAS tanısı almayan hastaların sonuçları ise değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Sonuçların Analizi

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences)-versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar; normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılım gösteren ikiden az bağımsız grup karşılaştırılmasında t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann-Whitney-U testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli Post-Hoc karşılaştırmalar yapıldı. *P* değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

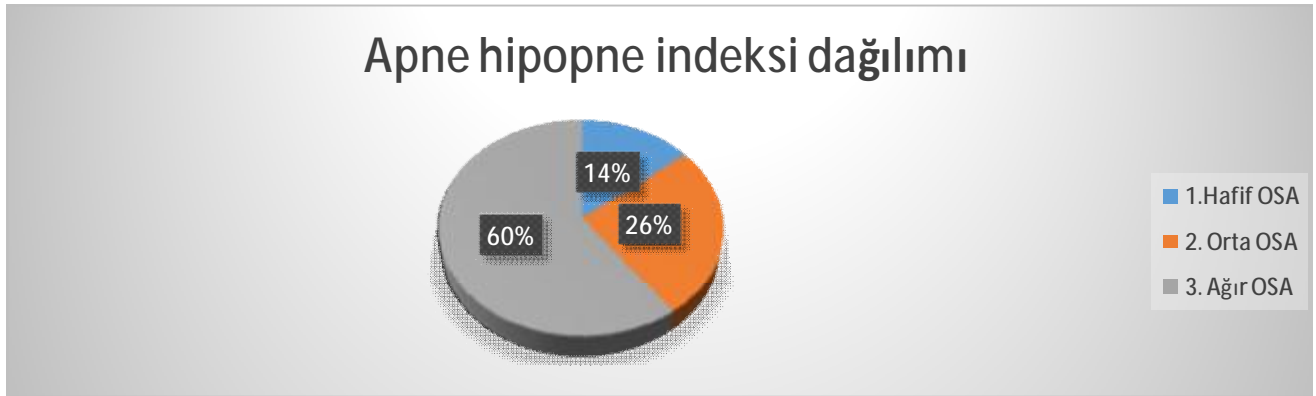
1.Tanımlayıcı bulgular:

Bu çalışmaya toplam 27 kadın ve 73 erkek hasta olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Ortalama yaş $49,31 \pm 12,761$ (19-70) ($x \pm sd; \text{min-max}$) idi;

Ortalama BKİ ise $30,98 \pm 5,17$; $20,76-55,36$ kg/m².. Bu hastalar BKİ değerlerine göre 30'un altı ve 30'un üstü olmak üzere gruplara ayrıldı. BKİ'i 30'un altı olan grupta 51, 30'un üstü olan grupta 49 hasta mevcuttu.

TABLO 1: Olguların demografik ve polisomnografik verileri

		Ortalama±Sd	Minimum	Maximum
Yaş		$49,31 \pm 12,76$	19	70
Cinsiyet	Kadın	27		
	Erkek	73		
VKİ (Vücut kitle indeksi)		$30,98 \pm 5,17$	20,76	55,36
AHI(Apne-hipopne indexi)		$37,81 \pm 26,03$	6	126
	Hafif OSA (5<AHI<15)	14		
	Orta OSA (15<AHI<30)	26		
	Ağır OSA (AHI>30)	60		
Minimum O ₂ saturasyonu		$80,13 \pm 8,23$	50	92

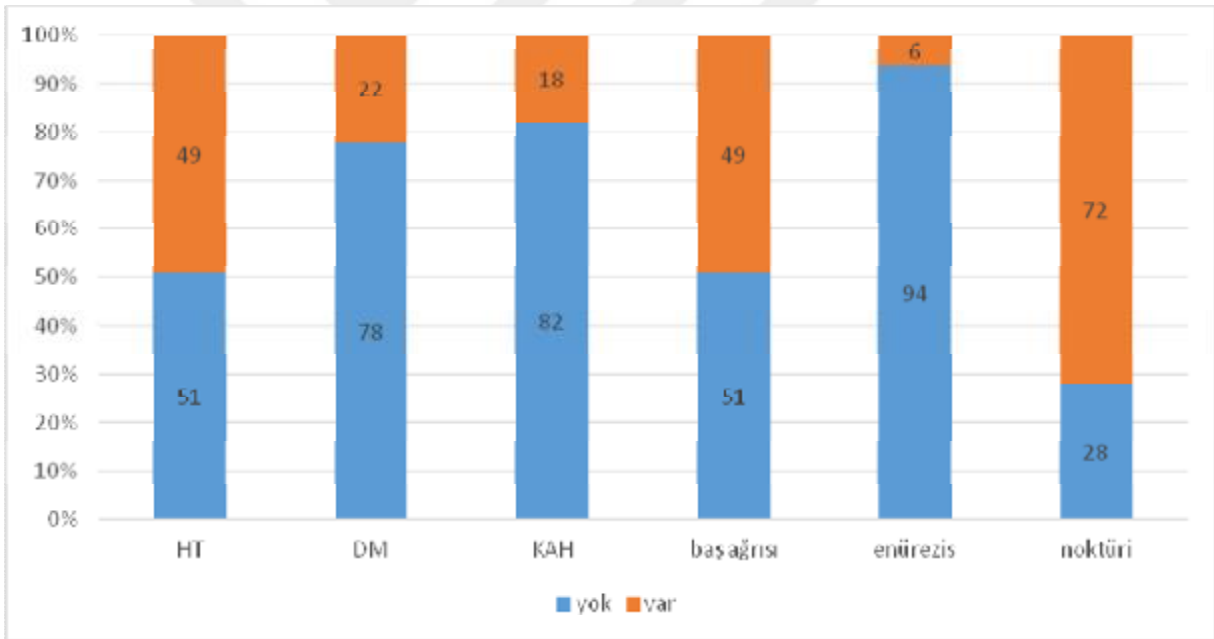


GRAFİK 1:Hasta popolasyonunun AHİ dağılımı

Apne-hipopne indeksine (AHI)göre hastalar hafif OUAS ($5 < AHI < 15$), orta OUAS $15 < AHI < 30$ ve ağır OUAS ($AHI > 30$) şeklinde ayrılarak 3 grup altında değerlendirilmeler yapıldı. Hafif OUAS grubunda 14 hasta, orta OUAS grubunda 26 hasta ve ağır OUAS grubunda 60 hasta mevcuttu.

Minimum oksijen saturasyonu düzeylerine göre hastalar; minimum saturasyonun 90 ve üstü, 80-89 arası, 70-79 arası ve 70'in altı olduğu 4 grupta değerlendirildi. Minimum oksijen saturasyonu 90 ve üzeri olan 11, 80-89 arasında 51, 70-79 arasında 30 ve 70'in altında 8 hasta mevcuttu.

Hastalar OUAS tanılarının REM ağırlıklı veya Pozisyonel ağırlıklı olup olmalarına göre gruplarda değerlendirildiler. 30 hastada OUAS tanısı REM ağırlıklı saptanırken 70 hastada bu durum söz konusu değildi. Aynı şekilde 45 hastanın apneleri pozisyonel ağırlıklı saptanır iken 55 hastada apneler pozisyonel ağırlıklı değildi.



GRAFİK 2: Klinik veriler

Tüm hastalarda sabah saat 08:00'de alınmış olan laktik asit düzeyleri normal ve yüksek olmak üzere 2 grupta değerlendirildi. Hastaların 15'inde laktik asit düzeyi yüksek saptanır iken 85'inde normal olarak değerlendirildi.

HT tanısı olup olmamasına göre hastalar 2 gruba ayrıldılar. 49 hastada HT tanısı bulunur iken 51 hastanın HT'u bulunmamaktaydı.

KAH(koroner arter hastalığı) açısından sorgulanan hastalar 2 grup altında değerlendirildi. 18 hastanın daha önce tanı aldığı KAH'ı bulunur iken 82 hastanın KAH tanısı bulunmamaktaydı. DM tanısına göre hastalar 2 grup altında değerlendirildi. 22 hastanın mevcut DM tanısı bulunur iken 78 hasta DM tanısı almamıştı.

Hastalar sabah tipi baş ağrısından şikayet edip etmemelerine göre 2 grup altında değerlendirildi. 49 hasta sabah tipi baş ağrısından şikayet eder iken 51 hastada sabah tipi baş ağrısı şikayeti bulunmamaktaydı.

Hastalar noktürni şikayetlerine göre; noktürnisi yok, gecede 1 kez, gecede 2 kez ve gecede 3 veya daha fazla noktürnisi var olmak üzere 4 grup altında incelendi. Hastaların 28'inde noktürni şikayeti bulunmaz iken 37'sinde gecede 1 kez, 24'ünde gecede 2 kez ve 11'inde gecede 3 ve daha fazla olmak üzere noktürni şikayeti bulunmaktaydı.

Hastalar enürezis şikayetleri olup olmamasına göre 2 grup altında incelendi. Hastaların 6'sı enürezis tanımlar iken 94'ünde bu şikayet bulunmamaktaydı.

Hastalara uygulanan Beck depresyon ölçeği sonuçları minimal(0-9), hafif(10-16), orta (17-29) ve şiddetli (30-63) olarak 4 grup altında değerlendirildi. Minimal depresyon grubunda 56 hasta saptandı iken hafif depresyon grubunda 29, orta depresyon grubunda 14 ve şiddetli depresyon grubunda ise 1 kişi saptandı. Şiddetli depresyon grubundaki 1 kişi istatistiksel değerlendirmeye orta depresyon grubu içinde alındı.

Hastalar gündüz aşırı uykululuk şikayetlerinin olup olmaması açısından Epworth uykululuk ölçeği ile değerlendirildiler ve negatif(<10), hafif(10-14), orta(14-18) ve ağır(>18) olmak üzere 4 grup altında değerlendirildi. Hastaların 57'si gündüz aşırı uykululuk açısından negatif olarak saptandı iken, 21'inde hafif, 17'sinde orta ve 5'inde ağır gündüz aşırı uykululuk şikayeti mevcuttu.

Uyku kaliteleri açısından Pitsburg uyku kalitesi indeksi ile değerlendirilen hastalar uyku kalitesi iyi(<5) ve uyku kalitesi kötü(>5) olmak üzere 2 grup olarak değerlendirildi. Hastaların 71'inin uyku kalitesi kötü iken 21'inde iyi uyku kalitesi bulunmaktaydı.

2. Desaturasyon ile diğer parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi:

Hastaların minimum oksijen saturasyonları ile OUAS'ta görülebilen komorbid durum ve hastalıklar olan HT, KAH, DM, BKİ, sabah tipi baş ağrısı, noktürni ve enürezis, depresyon, gündüz aşırı uykululuk, uyku kalitesi bozukluğu gibi klinik parametreler ve AHİ, apnelerin pozisyonel veya REM ağırlıklı olması gibi polisomnografik veriler ve hücre düzeyinde

hipoksinin bir belirteci olarak laktik asit düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Klinik ve Demografik Değerlendirmeler:

Kadın (27) ve erkek (73) cinsiyetler arasında ortalama minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p:0,285)

20-29 ve >30 olarak iki grupta değerlendirilen BKİ ile minimum oksijen saturasyonu arasındaki ilişki >30 BMİ'ye sahip olanlarda minimum oksijen saturasyonunun daha düşük saptanmasıyla anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (p:0,004)

HT tanısı mevcut olan hastalarda yine minimum oksijen saturasyon düzeyi HT tanısı olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (p:0,005)

KAH tanısı olan ve olmayan hastalar arasında ise ortalama minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

DM tanısı olan ve olmayan hastalar arasında minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p:0,924)

Nöktüri şikayeti hastalar arasında nöktüri yok, gecede 1 kez, gecede 22 kez ve gecede 3 veya daha fazla olmak üzere, 4 grup halinde ortalama minimum oksijen saturasyonu ile karşılaştırılmış olup nöktüri ile desaturasyon arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. (p:0,770)

Enürezis şikayeti olup olmayan hastalar arasında ortalama minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,334)

Sabah tipi baş ağrısı şikayeti olan hastalarda baş ağrısı olup olmamasıyla minimum oksijen saturasyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p:0,910)

Hastalar depresyon açısından; minimal, hafif, orta ve ağır olmak üzere gruplar halinde Beck depresyon ölçeğiyle değerlendirilmiş olup, depresyon ile ilgili şikayetler ile minimum oksijen saturasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.(0,012) İleri analizde gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur.

Uyku kalitesi açısından hastalara uygulanan Pitsburg uyku kalitesi indeksi sonuçlarının minimum oksijen saturasyonu ortalamasıyla arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır. (p:0,068)

Gündüz aşırı uykululuk açısından hastalara uygulanan Epworth gündüz aşırı uykululuk ölçeğinde hastaların değerleri negatif, hafif, orta ve üstü olmak üzere 4 grup halinde minimum oksijen saturasyonu ile karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p:0,022)

TABLO 2: Desaturasyon ile klinik ve demografik verilerin ilişkisi

Desaturasyon	İlişki	p değeri
Cinsiyet	Yok	0,285
BKİ (kg/m ²)	Var	0,004
HT	Var	0,005
DM	Yok	0,924
KAH	Yok	0,875
Baş ağrısı	Yok	0,910
Noktürni	Yok	0,770
Enürezis	Yok	0,334
GAU	Var	0,022
PUKİ	Yok	0,068

Polisomnografik Değerlendirmeler:

Hastalar OUAS tanısının şiddetine göre hafif (AHI:5-15), orta (15-30) ve ağır (>30) olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. (p<0,001) Yapılan gruplar arası ileri analizde hem hafif ve orta grup arasında (p<0,005), hem orta ve ağır grup arasında(p>0,001), hem de hafif ve ağır grup arasında(p<0,001) minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

OUAS tanılı hastalar apnelerinin pozisyonel ağırlıklı veya REM ağırlıklı olup olması açısından 2'li gruplar altında incelenmiş olup REM ağırlıklı apneler ile minimum oksijen saturasyonu açısından anlamlı ilişki saptanmaz iken (p:0,247) pozisyonel ağırlıklı apneleri olan hastaların minimum oksijen saturasyonu anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. (p:0,005)

Laktik Asit:

Tüm hastalardan sabah saat 08:00 de alınmış olan laktik asit sonuçları, ortalama minimum oksijen saturasyon düzeyi daha düşük saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.(p: 0,002)



8. TARTISMA

Günümüzde yaş ve obezitenin artması ile sık görülmeye başlayan OSAS hem bireysel hem de toplumsal bir sağlık sorunudur. En sık gözlenen uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olmanın yanısıra, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, sabah tipi baş ağrısı, noktüri ve enürezis gibi komorbid durum ve hastalıklara, ayrıca uyku kalitesinde bozukluk ve gündüz aşırı uykululuğu sonucunda iş ve akademik performansta düşüş, sosyal kısıtlanma, iş/trafik kazalarında artış ve depresyon başta olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklara neden olarak hayat kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır.¹³⁶ OUAS kaynaklı komorbid hastalık ve durumların apneler sonucunda gelişen desaturasyon ile ilişkili olduğu gösteren veya ilgisiz olduğuyla sonuçlanan birçok çalışma bulunmakla birlikte özellikle desaturasyon üzerine durmuş ve OUAS eşlikçilerinin geniş olarak değerlendirildiği yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvurmuş ve OSAS tanısı almış hastalarda minimum desaturasyon düzeyi nedenli hücre düzeyinde hipoksi kanıtının laktik asit ile gösterilmesi ve OUAS'ta gözlenen komorbid hastalık ve durumların desaturasyonla olan ilişkisinin geniş olarak yeniden incelenmesini amaçladık.

Klinik Ve Demografik Veriler:

Baş Ağrısı:

ICHD-3 beta'da yer alan 10.1.4. uyku apnesi baş ağrısı tanımına göre; OUAS'ta görülen baş ağrısı sabahları ve genellikle bilateral olmaktadır ayda en az 15 kez tekrarlar ve 4 saat içinde ağrı genellikle sonlanmaktadır.¹³⁷

Baş ağrısının OUAS ile ilişkisi açısından yapılan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda baş ağrısı ile minimum saturasyon düzeyinde anlamlı ilişki gösterilememiştir. Benzer şekilde Norveç'te geniş bir popülasyonla gerçekleştirilen bir çalışmada sabah tipi baş ağrısı OUAS şiddetiyle uyumlu bulunmakla birlikte saturasyonla ilişkisi kanıtlanamamıştır.¹³⁸

Bir başka çalışmada ise sabah tipi baş ağrısının hem AHI hem de minimum saturasyon düzeyi ile ilişkisi gösterilememiştir.¹³⁹ Ancak daha çok hasta ile yapılmış diğer bir çalışmada AHI ve desaturasyon ile ilişkinin gösterilmesinin yanısıra kadınlarda OUAS tipi baş ağrısının daha sık

olduğu ve CPAP tedavisinden sonra tüm hastalara yapılan yeniden değerlendirmede daha önceden baş ağrısından şikayetçi olan hastaların %90'ında düzelme olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸

Bizim çalışmamızda baş ağrısı ile saturasyon ilişkisi kanıtlanamadı. Bunun nedeninin hasta sayısının özellikle de çalışmadaki kadın hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Hipertansiyon:

Hipertansiyon ile OUAS arasındaki ilişki birçok çalışmada net olarak gösterilmiştir. Normal uyku esnasında kan basıncı ve kalp hızı azalır. Uykunun REM döneminde ise kan basıncı yükselmekle birlikte uyanıklık seviyesinin altındaki düzeyini korumaktadır. Arousal varlığında sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olarak kalp hızı ve kan basıncında yükselme olmaktadır. Uykudaki bu hemodinamik değişiklikler otonom sinir sisteminde dalgalanmalar sonucunda gerçekleşmektedir.⁸¹ Hipertansiyon tablosunun gelişimine ise OSAS'lı olgularda progresif hipoksemiye karşı abartılmış bir kan basıncı yanıtı ve obstüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak yol açtığı ileri sürülmektedir.⁸³ Çeşitli düzeylerde OUAS tanısı almış hastaların, 24 saat monitörize edilmesiyle yapılan bir çalışmada hastaların %84'ünün kan basıncının nokturnal düşüş göstermediği saptanmıştır.⁸² Yine bir başka çalışmanın sonuçlarına göre OUAS tanısı olanlarda, hipertansiyon sıklığı daha fazla saptanmıştır. Aynı zamanda AHI ile hipertansiyon sıklığı arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir.⁸⁴ 2007-2013 yılları arasında gerçekleştirilen geniş bir çalışmada hipertansiyonun AHI ile ilişkisi saptanmazken, ODI ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile desaturasyonun hipertansiyon üzerinde AHI'den daha önemli bir role sahip olduğu düşünülmüştür.⁸⁸ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hipertansiyon ile minimum oksijen saturasyonu ilişkili olarak saptandı.

KAH:

OUAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte; OUAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince netleştirilememiştir. Bunun nedeni bilinen diğer ortak risk faktörlerinin (yaş, cins, obezite, hipertansiyon vs.) OUAS'ın KAH üzerine etkisini belirlemeyi zorlaştırmasıdır. OUAS'ın KAH patofizyolojisine yol açmasında lokal ve sistemik inflamasyonun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür ve bu inflamasyonun gelişiminden apneler sonucunda gelişen hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, intrakranial basınç artışı, arousal ve

sempatik aktivite artışına bağlı refleks vazokonstriksiyon gibi birçok etken rol oynadığı düşünülmektedir.⁸⁹ Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, başka bir deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bilindiği gibi, vasküler endotelden prostanooidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresele proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, angiogeneze ve vasküler tonüs değişikliklerine neden olmaktadır.⁹⁰ KAH tanısı olmayan OUAS hastalarına 3D-intravasküler ultrasonografi yapılarak gerçekleştirilen koroner arter incelemesi çalışmasında tüm hastalarda koroner arter plak yoğunluğu normal popülasyona göre yüksek saptanmakla birlikte ayrıca, AHI yüksek olan hastalarda koroner arterlerde plak volümü daha yüksek olarak saptanmıştır.⁹²

51 OUAS ve KAH tanısı olan hasta ve 17 OUAS tanısı olmakla birlikte bilinen KAH olmayan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, hastaların kan basıncı ve sürekli olarak holter ile EKG'si incelenmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir koroner arter iskemisi bulgusu saptanmaz iken hasta grupta 10 hastada nokturnal ST depresyonu saptanmıştır. ST depresyonları genellikle apne sonrası yeniden nefes alınmaya başlayan dönemde saptanmış olup kalp hızında artış eşlik etmiştir. Bu 10 hastaya CPAP tedavisi altında yapılan yeniden incelemede ise; hastaların toplamda 78 dakika olan ST depresyon süresinin 33 dakikaya gerilediği gösterilmiştir.⁹³ Platelet aktivasyon belirteçleri ölçülerek gerçekleştirilen bir çalışmada OUAS tanısı alan hastalarda saturasyonu saatte 1 dakikadan az süre ile %90 altına düşenlerde herhangi bir platelet aktivasyon belirteci saptanmamıştır. 1 ssaatte 1 dakikadan uzun süre saturasyonu %90 altında kalan hastalarda ise diğer parametrelerde fark gözlenmezken; Gp1b reseptör ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur ve desaturasyonun platelet aktivasyonu ve tromboz üzerine risk teşkil ettiği gösterilmiştir.⁹⁴

Bizim çalışmamızda desaturasyon ile KAH ilişkisiz olarak bulundu. Bunun sebebinin hasta sayısının az olması ve hastaların herhangi bir girişimsel işlem uygulanmaksızın(EKO, Anjio, MIBG) sadece tanı alıp almamalarına göre değerlendirilmesi olduğu düşünüldü.

Metabolik sendrom:

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre: Diabetes mellitus veya Bozulmuş glukoz

toleransı veya İnsülin direncinden en az biri ve Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) , Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) , Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) kriterlerinden en az ikisinin bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı konulmaktadır.⁹⁶

Metabolik sendrom (MS) ve OUAS arasındaki yakın ilişki ilk kez 1990'lı yıllarda 18 OUAS tanılı hastaya OGTT yapılması ve AHI ile insülin direncinin korele saptanmasıyla fark edilmiştir. Ancak OUAS hastalarında diyabet ve obezite birlikteliğinin sıklığı nedeni insülin direncine obezite mi yoksa OUAS'ın mı neden olduğu net olarak belirlenememiştir.⁹⁷

Yaş cinsiyetve BMI açısından eşleştirilerek metabolik sendroma neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmaya çalışıldığı kontrollü bir çalışmada OUAS tanısı olan bireylerde metabolik sendrom sıklığı daha fazla saptanmıştır.⁹⁹ OUAS tanılı, orta yaşlı, aşırı kilolu, DM veya kardiyovasküler hastalık tanısı olmayan erkek hastalarla yapılan bir çalışmada hastalara OGTT yapılmış, insülin düzeyi, lipid düzeyi ve vücut yağ oranlarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda AHI ile insülin direncinin, obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğu ve minimum saturasyon düzeyinin glukoz intoleransı ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹

Diyabet tanısı olmayan ve AHI>15 olarak saptanan OUAS hastasında HbA1c ve kan glukoz düzeylerine bakılarak yapılan bir çalışmada; AHI, ortalama desaturasyon ve minimum desaturasyon ile HbA1c ve kan glukoz düzeyleri korele saptanmıştır.¹⁰² OUAS'lı hastalarda gelişen insülin direncinin, hastalığın şiddetiyle paralel olarak artış gösterdiği ve direnci arttıran önemli faktörlerden birinin de oksijen desaturasyonunun şiddeti olduğu; diyabetik olmayan hastalara PSG ve intravenöz glukoz tolerans testi yapılması sonucunda insülin direnci ile desaturasyon ve AHI'nin pozitif korelasyon göstermesi ile saptanmıştır.¹⁰³ 22 OUAS tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada post-prandial 2. Saat OGTT yapılarak insülin direnci bakılmış, hastaların BMI hesaplanmış ve 24 saatlik kan basıncı ve subkutan glukoz monitörizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonucunda AHI ve minimum saturasyon düzeyi tüm parametrelerle korele saptanmıştır.¹⁴⁰

Bizim çalışmamızda minimum oksijen saturasyonu ile BMI ilişkisi gösterilir iken DM ile ilişki saptanamadı. Bunun nedeninin ise hastaların anamnezleri ile değerlendirilmiş olup OGTT, HbA1c, insülin direnci gibi parametrelerin değerlendirilmeye katılmaması olduğu düşünüldü.

Nokturi Ve Enürezis:

Noktüri; kişinin idrarını yapmak için gece boyunca bir veya daha fazla sayıda uyanması olarak tanımlanmaktadır. Erişkin bireylerde %10 oranında noktüri olduğu ve yaşla artış gösterdiği, kadınlarda yaşla birlikte erkeklere oranla sıklığının arttığı gösterilmiştir.¹¹⁰

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada; horlama tanısı almış hastalarda noktüri oranı %34 saptanır iken, OUAS tanılı hastalarda %52 ile daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca noktüri sıklığı AHI ve ileri yaş ile korelasyon göstermiştir.¹¹³ Basit horlama ve OUAS tanıları almış hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların noktüri sıklığı(yok, gecede 1 kez, gecede 2-3 kez, gecede >3 kez) demografik bilgileri, klinik özellikleri ve polisomnografik verileri karşılaştırılmış. Basit horlama ve hafif-orta OUAS tanılı hastalar arasında belirgin farklılık saptanmaz iken ağır OUAS (AHI>30) tanılı hastalarda noktüri sıklığının belirgin olarak arttığı ve gecede 3 ve daha fazla idrara kalkanların çoğunlukla ağır OUAS tanılı hastalar olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Geniş bir hasta serisi ile yapılan retrospektif bir çalışmada, 1970 uykuda solunum bozukluğu hastası demografik, klinik, polisomnografik verilerine göre noktüri açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda noktüri sıklığı ile ileri yaş, HT, VKI, AHI, RDI, REI ve minimum oksijen konsantrasyonu ile korele saptanmıştır.¹¹⁵

OUAS tanılı hastalar yapılan bir çalışmada; enürezisi olan hastalarda olmayanlara göre BKI, ileri yaş, PLM indeksi, arousal indeksi, oksijen desaturasyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹¹¹

Bizim çalışmamızda hastalarda enürezis ve noktürni sorgulanmış bu parametreler ile minimum oksijen saturasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebinin hasta sayısının az olması ve ileri yaşlarda kadın popülasyonda enürezis daha sık görülmekteyken bizim kadın hasta sayımızın %27 olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Depresyon:

OUAS'ın anksiyete ve depresyon ile ilişkisi tam olarak netleştirilememiştir. OUAS'ın neden olduğu arousallar sonucunda; gündüz aşırı uykululuk, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik, isteksizlik gibi major depresyon semptomlarını taklit eden semptomlar ortaya çıkabileceği gibi OUAS'a komorbid bir durum olarak da depresyon gelişebilir. Arousalların seratoninerjik aktiviteyi azaltarak depresyona yol açtığını ileri süren hipotezler yanı sıra hipokseminin de depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir.¹²⁰

OUAS ve depresyon birlikteliği ilk kez 1977'de Guillemainault ve ark.¹²² tarafından bildirilmiş olup takip eden yıllar boyunca pek çok çalışmada OUAS ile yaşam kalitesinde bozulma, depresyon ve mod değişiklikleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹²³ Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda depresyon sıklığı %5-63 gibi değişen oranlarda bulunmuştur.¹²⁴ Ohayon'un çok geniş bir popülasyonu içeren çalışmasında uykuda solunum bozukluğu olan olgularda majör depresif hastalık riski 5,26 kat daha yüksek bulunmuştur.¹²⁵ Birçok çalışmada Beck depresyon ölçeği kullanılarak, OUAS ile depresyon ilişkisi gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise anksiyete durumunun da değerlendirilebilmesi amaçlı Hastane anksiyete depresyon skalası (HADS) kullanılmıştır. Daha nadir olmakla birlikte kullanılan birçok depresyon ve anksiyete ölçeği bulunmaktadır.

Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği kullanılarak yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada depresyon ile OUAS ilişkisi gösterilememiştir.¹³⁰ Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği kullanılarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmada depresyon ve anksiyete normal popülasyona göre OUAS'lılarda daha yüksek saptanmıştır.¹³² HADS ile gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada ise depresyon skorlarının AHI ile ilişkisi bulunamamakla birlikte, minimum oksijen saturasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Yine HADS ile gerçekleştirilen bir çalışmada depresyon ve anksiyete ile AHI arasında ilişki saptanamaz iken anksiyete skorları ile minimum oksijen saturasyonu arasında ilişki gözlenmiştir.¹³¹ Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli N. Tarafından yapılmış olan Beck depresyon ölçeğini¹²⁰ kullandığımız çalışmamızda biz depresyon skorlarının, minimum oksijen saturasyonu ile ilişkili olduğu gösterildi. Ancak Beck depresyon ölçeğinin son zamanlardaki ruh halini değerlendiriyor olması ve diğer depresif semptomlara yol açabilecek faktörlerin çalışmada eleleniyor olmasının çalışmanın zayıf yönü olduğu ve bu nedenle bu anlamlı ilişkinin depresyon ile desaturasyon ilişkisini ortaya korymakta yeterli olmadığı; depresyonu net bir şekilde değerlendirebilmek amaçlı hastaların takibinin yapıldığı, diğer depresyon nedenleri elenerek gerçekleştirilecek daha fazla çalışmaya gerek olduğu düşünüldü.

Uyku Kalitesi ve Gündüz Aşırı Uykululuk:

Epworth Uykululuk Skalası ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi en yaygın kullanılan, ülkemizde de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan uyku kalitesi ve gündüz aşırı uykululuk değerlendirme ölçekleridir.

Bizim çalışmamızda da uyku kaltesini ve gündüz aşırı uykululuğu subjektif olarak değerlendiren Epworth gündüz aşırı uykululuk ölçeği ve kullanıldı.

80 OUAS hastasının dahil edildiği bir çalışmada gündüz uykululuğu olanlar ve olmayanlar arasında AHİ değerleri (60.92 ± 19.24 vs. 33.7 ± 22.71) açısından farklılık olduğu gösterilmiş, bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).¹¹⁰ Horlama GAU ve tanıklı apne şikayetleri olan hastaların PSG ile değerlendirildiği bir çalışmada AHİ ortalaması $16,5 \pm 22,5$ (0,5-100,3) olarak hesaplanan olguların yaş, BKİ ve EUÖ ile polisomnografi bulguları karşılaştırılmıştır. Tüm olguların EUÖ skoru ortalaması 6 ± 4.5 olarak saptanmış, EUÖ skoru ile AHİ arasında korelasyon gösterilememiştir.¹³¹ Buna karşın bir başka çalışmada EUÖ skoru ile AHİ ve minimum oksijen saturasyonu arasında korelasyon görülmüştür.¹³² Yine benzer şekilde EUÖ skoru ile AHİ arasında anlamlı korelasyon saptanan bir başka çalışma mevcuttur.¹³³

PUKİ ve EUÖ'nün PSG öncesi tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağını inceleyen bir çalışmada OUAS şüphesi olan hastalara EUÖ ve PUKİ uygulanmıştır. Sonucunda EUÖ ile AHI korele saptanır iken PUKİ'nin AHİ ile ilişkisi gösterilememiştir. PUKİ'nin OUAS tanısı için bir ön değerlendirme olmaya uygun olmadığı birçok başka faktörün rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁴¹

Bir grup OUAS tanılı hastalarda polisomnografik veriler ile Epworth uykululuk skalası ve Pittsburg uyku kalitesi indeksinin ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada EUS AHI ile korele bulunur iken ($p:0,05$) PUKİ'nin AHI ile ilişkisi gösterilememiştir. ($p:0,12$) Uyku kalitesi indeksinin fiziksel ve psikolojik koşullardan etkilendiği OUAS'tan bağımsız bir parametre olduğu düşünülmüştür.¹⁴²

Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde EUÖ ile minimum oksijen saturasyonu ilişkili saptanır iken PUKİ ile ilişkisiz bulundu. Bu durum diğer çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde; PUKİ'nin desaturasyondan ve hatta OUAS tanısından bağımsız olarak değerlendirilmesi fikrini güçlendirdiği düşünüldü.

Polisomnografik veriler:

AHİ 5 ve üzerinde iken NREM dönemindeki AHİ'nin normal sınırlarda olması veya REM dönemindeki AHİ'nin NREM dönemindeki AHİ'nin en az 2 katı olması durumunda REM ağırlıklı veya REM bağımlı OUAS'tan söz edilir.¹⁴³

Uykunun REM evresinde üst havayolu motor nöronlarında eksitator özellik gösteren noradrenerjik ve serotonerjik aktivitenin azalması sonucunda faringeal kas aktivitesi azalmakta ve üst hava yolunda kollaps gelişme riski artış göstermektedir.¹⁴⁴ Bu nedenle REM uykusu esnasında obstrüktif olay sayısı ve süresi artış göstermekte ve oksijen saturasyonu OUAS'ı olmayan bireylerde normal sınırlarda kalmakla birlikte, ortalamanın altına düşmektedir. REM evresinde gelişen bu farklı mekanizmalar nedeniyle REM evresinde ağırlık gösteren obstrüktif apneli bireylerde tanı hakkında REM ilişkili apnelerin farklı bir tanı olduğu, bu durumun OUAS'ın başlangıç evresi olduğu veya REM ağırlıklı obstrüktif apnenin OUAS'ın bir alt tipi olduğu hakkında fikirler bulunmaktadır.¹⁴⁵

REM ağırlıklı apnelerin Tüm OUAS popülasyonu içinde %10-36 olduğu, kadınlarda ve gençlerde sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir.^{146,147} Ancak cinsiyetin fark göstermediği çalışmalar da mevcuttur.¹⁴⁸

Cinsiyet faktörünün tüm hastaları erkek seçerek ortadan kaldırıldığı bir çalışmada basit horlama ve OUAS tanısı almış olan 396 erkek hastada REM ve NREM dönemlerinde oksijen saturasyonu incelenmiştir. Basit horlama, hafif ve orta OUAS hastalarında oksijen saturasyonu NREM evrede daha düşük iken ağır OUAS hastalarında REM evresinde daha düşük saptanmıştır.¹⁴⁹

OUAS tanılı hastaların REM ağırlıklı ve NREM ağırlıklı apne olarak ayrıldığı bir başka çalışmada hastaların AHİ'si NREM evrede anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Aynı şekilde supine pozisyonda NREM ve REM evrelerinde gelişen AHİ NREM evresinde daha yüksek saptanmıştır. NREM ve REM evreleri arasında minimum oksijen saturasyonu arasında fark bulunamamıştır.¹⁵⁰

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada OUAS tanılı hastalar REM ağırlıklı olan ve olmayan 2 gruba ayrılmışlardır. Hastalar demografik, klinik, kardiyovasküler hastalık, HT, DM, gündüz aşırı uyku gibi OUAS'a komorbid durumlar ve polisomnografik veriler açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda komorbid durumlar, yaş, BKİ açısından farklılık saptanmaz iken REM ağırlıklı OUAS grubunda AHI daha düşük ve minimum oksijen saturasyonu daha yüksek saptanmıştır.¹⁵¹

AHI 5 ve üzerinde iken supine olmayan pozisyondaki AHİ'nin normal sınırlarda olması veya supin pozisyonda hesaplanan AHİ'nin supin olmayan pozisyonlardaki AHİ'nin en az 2 katı olması durumunda pozisyonel ağırlıklı veya pozisyon bağımlı OUAS'tan söz edilir.¹⁵²

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile üst solunum yolunun kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır. Supin pozisyon aynı zamanda üst solunum yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır.¹⁵³ Pozisyonel OUAS hastaları pozisyonel OUAS olmayanlara göre daha genç, BKİ daha düşük ve AHİ'nin daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Supin yatarken desatürasyonlar ve horlama daha belirgin, arousalları daha sık görülmektedir.¹⁵⁴

Retrospektif olarak gerçekleştirilen ve pozisyonel ağırlıklı apneleri olan ve olmayan hastaları karşılaştıran bir çalışmada pozisyonel apnesi olan hastaların daha genç, BKİ'lerinin daha düşük ve AHİ'lerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁵⁵

Yine benzer çalışmalarda OUAS tanılı hastalar pozisyonel apnesi olan ve olmayan gruplara ayrılarak demografik, klinik ve polisomnografik verileri incelenmiştir. Pozisyonel apnesi olan hastaların daha yaşlı, BKİ'i daha düşük ve AHİ'lerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.^{156,157}

Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma ile benzer olarak REM ağırlıklı apneleri olan hasta sayısı 30 idi ve REM ağırlıklı olan ve olmayan hastalar arasında desaturasyon açısından anlamlı farklılık bulunmadı. 100 hastanın 45'inde ise apneler pozisyonel ağırlıklıydı. Bu hastalarda minimum oksijen saturasyonu apneleri pozisyonel ağırlıklı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu durumun pozisyonel apnenin yarattığı mekanik basınç etkisine bağlı olduğu düşünüldü.

Laktik Asit

Neredeyse tüm dokularda (iskelet kası, beyin, eritrositler, böbrekler) oksijenin yeterli olduğu koşullarda dahi üretilen laktat, özellikle karaciğer metabolizmasıyla ve prüvata geri dönüştürülmesiyle hem arteriyel hemde venöz kanda 1 mmol/L altında saptanmaktadır. Genel olarak 1 mmol/L üzeri artmış laktat düzeyi olarak kabul edilse de, anormal olarak kabul edilen düzey 2 mmol/L ve üzerindeki değerlerdir.

Laktik asit yüksekliği dokuların yeterli oksijenlenemediğini göstermektedir. OUAS'ın yol açtığı desaturasyon dokuların yeteri kadar oksijenlenememesine ve bu sebeple laktik asit üretimine neden olabilmektedir.¹³⁴

OUAS’da hipoksemi açısından hangisinin daha iyi marker olduğunun gösterilmesi amacıyla gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmasında OUAS’lı hastalarda serum laktat ve ürik asit düzeylerinin uyku öncesi ve sonrasında ölçümü yapılmış. Her iki marker’da anlamlı yükseklik göstermekle birlikte uyku sonrası serum laktat düzey artışı daha anlamlı bulunmuş ve laktat hücre düzeyi hipoksemiye göstermede daha anlamlı kabul edilmiştir. Aynı zamanda OSAS’lı hastalarda %90 ve %95 saturasyon oranlarında serum laktat düzeyi karşılaştırıldığında %90 saturasyonu olanlarda belirgin olarak artmış bulunmuştur.¹³⁵

Bizim alışmamızda da literatür ile uyumlu olarak minimum oksijen saturasyon düzeyi ile laktik asit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup yüksek kalan laktat nedeni ile hücre düzeyinde hipoksi etkisinin uyanıklıktan 1 saat sonra dahi devam etmekte olduğu düşünüldü.

9. SONUÇLAR:

OUAS nedenli desaturasyonun hücre düzeyinde hipoksi yarattığı OUAS'ta görülen birçok komorbid durum ve hastalığı neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda desaturasyon; BKİ ve OUAS'a komorbid durum ve hastalıktan HT, GAU, depresyon, AHİ ve pozisyonel apne ile ilişkili bulunmuştur. Minimum oksijen konsantrasyonu ile hücre düzeyinde hipoksinin belirteci olan laktik asitin ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte tedavi planında desaturasyonun göz önünde bulundurulması için yeterli kanıt elde edilememiştir.



10. KAYNAKLAR:

1. Torelli F, Mascufo N, Garreffa G. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* 2011;54:787-793.
2. Krieger 1989, Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Oct;77(4):407-11.
3. Young 2002, Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217-39.
4. Pelin Z, Gözükırmızı E. Uyku ve uyanıklığın kontrol mekanizmaları. *T Klin J Psychiatry* 2001;2:69-74.
5. Kaynak H, Ardiç S, ed. Uyku fiziyojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını, İstanbul 2011.
6. Mathis J. The history of sleep research in the 20th century. *Praxis* 1995;84:1479-1485.
7. Peker Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. *Pulmonary Medicine* 2000 Göteborg University: Göteborg. 13-45.
8. Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929;87:527-570. [L] [SEP]
9. Brazier MA. A history of the electrical activity of the brain. The Macmillan Company New York 1962;110-115. [L] [SEP]
10. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427.
11. Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol* 1955;8:1-10. [L] [SEP]
12. Guilleminault C, Dement WC (1977) 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* 31(1);13-27 [L] [SEP]
13. Klein D, Moore RY, Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus. The mind's clock. Newyork, Oxford, 1991.
14. Saper, C. B. , Chou, T. C. & Scammell, T. E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*.2001; 24, 726-731.
15. Hassani OK, Lee MG, Jones BE. Melanin-concentrating hormone neurons discharge

- in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009;106:2418–2422.
16. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 2007; 8:171–181.
 17. Hara J, Sakurai T. Interaction between sleep mechanisms and orexin neurons. *Sleep Biol Rhythms*, 2011; 9:38–43.
 18. Adams and Victor's. *Principles of Neurology*, Türkçe 8. Baskı, Çeviri Editörü Murat Emre 2006;19: 333-337
 19. Zoltoski RZ, Cabeza R, Gillin JC. Biochemical pharmacology of sleep. In *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Consideration and Clinical Aspects*, 2nd ed. (Ed S Chokroverty):1999;63-94. Boston, Butterworth-Heinemann.
 20. Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci*, 2006; 26:9426–9433.
 21. Szymusiak R, McGinty D (Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1129:275–286.
 22. Fort P, Bassetti C, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci*, 2009; 29:1741–1753.
 23. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*, 2010; 68:1023–1042.
 24. Luppi PH, Fort P. What are the mechanisms activating the sleep-active neurons located in the preoptic area? *Sleep Biol Rhythms*. 2011; 9:59–64.
 25. Benedetto L, Chase MH, Torterolo P. GABAergic processes within the median preoptic nucleus promote NREM sleep. *Behav Brain Res*, 2012; 232:60–65.
 26. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;22:93-98.
 27. Kaynak H. Uyku tıbbı, fizyolojisi ve uyku bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3:1-10.
 28. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages in human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service, VLCA, 1965.
 29. Iber C, Ancoli IS, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules,*

- Terminology and Technical Specifications.1st ed. , Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
30. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
 31. Walter G.Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, Ed: Ersin Tan, Sevim Erdem Özdemir, *Neurology in Clinical Practice*, 5.Baskı, Kalkan Matbaacılık, 2008, s.1948-2005.
 32. Sleep Disorders Classification Commitee. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, 1st ed. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep* 1979; 2:1-137. [SEP]
 33. Allan H.Ropper Robert H.Brown, Ed: Murat Emre, Adams and Victor's principles of neurology, 8.Basım, Öncü Basımevi, 2006, s.338-349.
 34. Ziyalar A, *Psikiyatrik Seminoloji*, Çevik Matbaacılık, İlaveli 2. Baskı, Ankara 1999.
 35. Rawlins RP,Heacock PE.*Clinical Manual Of psychiatric nursing*, Toronto, the c.v. mosby company,1998; s.383-394.
 36. Soyuer F, Soyuer A. Yaşlılık ve fiziksel aktivite. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15:219-224.
 37. Çalık İ, Algun C. Yaşlılarda fiziksel aktivite ile uyku kalitesi arasındaki ilişki. *Fizyoter Rehabil*. 2013;24(1):110-117. Relationship between physical activity and sleep quality in the elderly.
 38. Günes Z, Sahbaz M, Tugrul E, Günes H. Prevalence and risk factors for excessive daytime of sleepiness in rural western Anotolia (Turkey): the role of obesity and metabolic syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2012;42:747-755
 39. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive Sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227. [SEP]
 40. Strollo, P.J., Jr. and R.M. Rogers, Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 1996; 334(2): p. 99-104.
 41. Kaynak H, Gözükırmızı E, Damcı D, Akıncı T, Denктаş H. The prevalance of insomnia and excessive sleepiness in Turkey. In *Reports of a WHO meeting: Neurology and Public Health*, 1st ed (Eds D Kirbac, L Matilde): 1995 164-169. İstanbul, Bitam Publications.

42. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin geçerliği ve güvenilirliği. Turk Psikiyatri Derg, 1999;10:261- 268.
43. Hoddes E, Dement W, Zarcone V The development and use of the Stanford Sleepiness Scale. Psychophysiology; 1972, 9:150.
44. Ciftci TU, Kokturk O, Ozkan S. Apnea–hypopnea indexes calculated using different hypopnea definitions and their relation to major symptoms. Sleep Breath, 2004;8:141-146.
45. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et all. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research. 1989;28: 193–213.
46. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi.1996; 7: 107-15. [1]
47. Akerstedt T (1996) Wide Awake at Odd Jours. Shift Work, Time Zones and Burning the Midnight Oil. Uppsala, Swedish Council for Work Life Research.
48. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2015.
49. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. J Appl Physiol 1998;84:1055–1062.
50. Burwell CS, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A Pick Wickian Sayndrome. Am J Med 1956; 21: 811-8.
51. Fong SYY, Ho CKW, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. Journal of Psychosomatic Research, 2005;58:55-60.
52. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S ve ark. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162:1512–1517.
53. Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agustı A, Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patient. Eur Respir J, 2007;30:110-113.
54. Roure N, Gomez S, Mediano O ve ark. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. Sleep Medicine, 2008;9:727-731.

55. Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal Hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 1991;100:367-370.
56. Kryger MH. Restrictive lung disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 976-83.
57. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001;25:29-44.
58. Carvana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest* 2000;117:205-225.
59. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
60. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (epidemiyoloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1 (1): 40-45.
61. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):185-192.
62. Chokroverty S. Physiologic changes in sleep. In: Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth- Heinemann, 1999; 95-126
63. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):124–128.
64. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women. *Sleep*, 1997 20:705-706.
65. Patil, S.P., et al., Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*, 2007. 132(1): p. 325-37.
66. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome *Thorax* 2004 ; 59 : 159-163.
67. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
68. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;

69. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992;13:399–416. [SEP]
70. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA* 2000; 284(23):3015-3021.
71. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 229:969–973. [SEP]
72. Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983;84:184-185.
73. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527-532. [SEP]
74. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90.
75. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*.1994;154: 2219–2224.
76. Dickens C. The Posthumous papers of the Pick Wick Club. London, Chapman and Hall. Publish in serial form, 1836-7.
77. Chokroverty S. Physiologic changes in sleep. In: Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth- Heinemann, 1999; 95-126. [SEP]
78. Burwell CS, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A Pick Wickian Sayndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-8.
79. Fong SYY, Ho CKW, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 2005;58:55-60.
80. Gianfranco Parati; Renzo Carretta Device-guided slow breathing as a non-pharmacological approach to antihypertensive treatment: efficacy, problems and perspectives *Journal of Hypertension*. JAN 2007 25(1):57–61,
81. Somers 1993, Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993 Feb 4;328(5):303-7.
82. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, 2001 *Am J Hypertens*. 2001 Sep; 14(9 Pt 1): 887–892.

83. Hedner 1988, Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 6, S529–S531
84. Bayram, Nihal Akar, et al. "Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and hypertension / Obstruktif uyku apne sendromu siddeti ile hipertansiyon arasindaki iliski." *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 378-82
85. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin–angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010 Sep; 56(3): 369–377.
86. Lykouras D et al The impact of obstructive sleep apnea syndrome on renin and aldosterone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Nov;19(21):4164-70.
87. Nishijima T, Tajima K, Takahashi K, Sakurai S. Elevated plasma levels of soluble (pro)renin receptor in patients with obstructive sleep apnea syndrome: association with polysomnographic parameters. *Peptides*. 2014;56:14-21.
88. Ruzena Tkacova, Walter T. McNicholas, Martin Javorsky, Ingo Fietze, Pawel Sliwinski, Gianfranco Parati, Ludger Grote, Jan Hedner, Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. European Sleep Apnoea Database study collaborators *Eur Respir J*. 2014 Oct; 44(4): 931–941.
89. Arter 2004, Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci* 2004;9:2892-900.
90. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48(3):273-89.kk
91. Sayin MR, Altuntas M, Presence of Fragmented QRS Complexes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Aug 20;128(16):2141-6.
92. . J. Turmel, F. Sériès, L. P. Boulet et al., “Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study,” *International Journal of Cardiology*, vol. 132, no. 2, pp. 203–209, 2009
93. N. Peled, E. G. Abinader, G. Pillar, D. Sharif, and P. Lavie, “Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment,” *Journal of the American College*

- of Cardiology, vol. 34, no. 6, pp. 1744–1749, 1999.
94. S. Rahangdale, S. Y. Yeh, V. Novack et al., “The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea,” *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 7, no. 2, pp. 172–178, 2011.
95. R. von Känel, J. S. Loreda, S. Ancoli-Israel, and J. E. Dimsdale, “Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure,” *Sleep and Breathing*, vol. 10, no. 3, pp. 139–146, 2006.
96. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Demeği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, *Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri* (2005)
97. Tiihonen M, Partinen M, Närvänen S. The severity of obstructive sleep apnoea is associated with insulin resistance. *J Sleep Res.* 1993;2:56–61.
98. Köktürk 2013, *Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularında İnsülin Direnci*. *Solunum* 2013;15(2):135-136
99. Barceló A¹, Piérola J, Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011 Jun;37(6):1418-23. doi: 10.1183/09031936.00050410. Epub 2010 Dec 22.
100. I. A. Harsch, P. C. Konturek, C. Koebnick, P. P. Kuehnlein, F. S. Fuchs, S. Pour Schahin, G. H. Wiest, E. G. Hahn, T. Lohmann, J. H. Ficker Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003 Aug; 22(2): 251–257
101. Punjabi, Naresh M., et al. "Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men." *American journal of respiratory and critical care medicine* 165.5 (2002): 677-682.
102. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouvelekis A, Maltezos E, Trakada G, Bouros D. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:751-6. Epub 2009 Sep 18
103. Punjabi 2009, Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb 1;179(3):235-40.
104. Kallianos A¹, Trakada G, Glucose and arterial blood pressure variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jul;17(14):1932-7.

105. Lam JCM, Lam B, Yao TJ, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 138–145
106. (Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) Cephalalgia. 2013;33(9):629–808.
107. (Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Sandvik L, Russell MB. Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32(6):451–458.
108. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, Agan K, Tascilar FN, Tan F, et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia*. 2009;29(6):635–641.
109. Johnson KG, Ziemba AM, Garb JL. Improvement in headaches with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a retrospective analysis. *Headache*. 2013;53(2):333–343.
110. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Medicine Reviews* 2003; 7 (5): 403–411
111. Özlem Abakay, Hadice Selimoğlu Şen, Maşuk Taylan. Relationship between enuresis and sleep parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome *J Clin Exp. Invest* 2013;4(3):313-317
112. Krieger, L. Laks, I. Wilcox, R. R. Grunstein, L. J. V. Costas, J. G. McDougall, C. E. Sullivan Atrial Natriuretic Peptide Release during Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnoea before and during Treatment with Nasal Continuous Positive Airway Pressure *Clinical Science* Oct 1989,77(4)407-411;
113. Dr. Bilal ÇETİN, Dr. Murat ERDEM, Dr. Sinan YETKİN, Dr. Fuat ÖZGEN Obstruktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Noktüri KBB-Forum 2009
114. Kaynak, H., Kaynak, D. and Oztura, I. (2004), Does frequency of nocturnal urination reflect the severity of sleep-disordered breathing?. *Journal of Sleep Research*, 13: 173–176. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00400.x
115. Öztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleepdisordered breathing. *Sleep Medicine* 2006; 7: 362–367
116. Hoshiyama, Fumiaki et al The Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

- on Nocturnal Urine Production in Older Men With Nocturia. *Urology*, Volume 84, Issue 4, 892 – 897
117. Yoji Moriyama, Kosei Miwa, Haruhito Tanaka, Shigeru Fujihiro, Yoshinori Nishino, Takashi Deguchi Nocturia in men less than 50 years of age may be associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology*. 2008 Jun; 71(6): 1096–1098.
 118.]. S. Liu, L. Liu *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. [Effect of treatment with continuous positive airway pressure on nocturnal polyuria in patients with obstructive sleep apnea syndrome 2001 Mar; 24(3): 158–160
 119. Yasuyuki Miyauchi, Homare Okazoe, Makiko Okujyo, Fumi Inada, Takako Kakehi, Hiroshi Kikuchi, Hirohisa Ichikawa, Yukako Arakawa, Yoshihiro Mori, Yoshiyuki Kakehi Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology*. 2015 Feb; 85(2): 333–336.
 120. Hisli, N. (1988). Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 6(22), 118-122. (Schröder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry* 2005;4:13.).
 121. Schröder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry* 2005;4:13
 122. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med* 1977;137:296-300.
 123. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive Sleep Apnea and Depression: A Review. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:17-25.
 124. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, Ramasubramanian C, Neubauer DN, Narasimhan M, Pandi-Perumal SR, Moskowitz A. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath* 2016;20:447-56.
 125. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1195-200; quiz, 1274-6.
 126. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.

127. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8:280-7.
128. Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med* 2002;3:139-45.
129. Şahbaz S, İtil O, İnönü H, Öztura İ, Yemez B, Baklan B, Etikan İ, Seyfikli Z. Quality of life, frequency of anxiety and depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Tur Toraks Der* 2008;9:141-5.
130. . Asghari 2012, Severity of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Dec;269(12):2549-53.
131. Banu Salepçi, Gülten Aktin Güngör, Elif Torun Parmaksız, Ali Fidan, Nesrin Kiral, Sevda Şener Cömert, Coşkun Doğan Obstrüktif Uyku Apne Semptomları ile Uyku Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Hastane Anksiyete Depresyon Skorlarının Semptomlar ve Polisomnografik Bulgular ile İlişkisi. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2016;3:79-84
132. Rezaeitalab 2014, The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci.* 2014 Mar;19(3):205-10.
133. Mustafa ÇELİK^{1,4}, Yasin SARIKAYA Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisinin Depresyon, Kaygı ve Algılanan Stres Düzeylerine Etkisi *Türk Psikiyatri Dergisi* 2016;27
134. Icme F. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(3):393-7
135. Hira 2011 Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: Which is a better marker of hypoxemia? *Ann Saudi Med* 2011; 32(1):37-42.
136. Çiftçi Ulukavak T, Köktürk O, Burkan N, Bilgihan A, Apnea-Hypopnea Indexes calculated using different hypopnea definitions and their relation to major symptoms *Sleep Breath* 2004 B (3) : 141-6
137. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808.
138. (Kristiansen HA, Kvaerner KJ, Akre H, Overland B, Sandvik L, Russell MB.

- Sleep apnoea headache in the general population. *Cephalalgia*. 2012;32(6):451–458.
doi: 10.1177/0333102411431900.
139. Fethi Idiman, Ibrahim Oztura, Baris Baklan, Vesile Ozturk, Fatma Kursad, Burak Pakoz Headache in sleep apnea syndrome. *Headache*. 2004 Jun; 44(6): 603–606.)
 140. Kallianos A¹, Trakada G, Glucose and arterial blood pressure variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul;17(14):1932-7.
 141. Simone Scarlata, Claudio Pedone, Giuseppe Curcio, Livio Cortese, Domenica Chiurco, Davide Fontana, Mariangela Calabrese, Riccardina Fusiello, Gloria Abbruzzese, Simona Santangelo, et al. Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. *J Med Screen*. 2013 Dec; 20(4): 220–226.
 142. Daniel J. Buysse, Martica L. Hall, Patrick J. Strollo, Thomas W. Kamarck, Jane Owens, Laisze Lee, Steven E. Reis, Karen A. Matthews Relationships Between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/Polysomnographic Measures in a Community Sample *J Clin Sleep Med*. 2008 Dec 15; 4(6): 563–571
 143. Guven SF, Ciftci B, Lakadamyali H, Ciftci TU. The high dependency of supine position in obstructive sleep apnea. *Saudi Med J* 2013; 34: 147-52.
 144. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1322-30
 145. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath* 2012; 16: 519-26.
 146. O'Connor et al. in *Am J Respir Crit Care Med* 161:1465–1472, 2000; Resta et al. in *J Respir Medicine* 99:91–96, 2005; Haba-Rubio et al. in *Chest* 128:3350–3357, 2005;
 147. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2008; 12: 259- 64

148. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. José Haba-Rubio, Jean-Paul Janssens, Thierry Rochat, Emilia Sforza *Chest*. 2005 Nov; 128(5): 3350–3357. doi: 10.1378/chest.128.5.3350
149. Choi E¹, Park DH¹, Yu JH¹, Ryu SH¹, Ha JH¹ The Severity of Sleep Disordered Breathing Induces Different Decrease in the Oxygen Saturation During Rapid Eye Movement and Non-Rapid Eye Movement Sleep Epub 2016 Nov 24. 2016 Nov;13(6):652-658.
150. Aysel Sunnetcioglu, Bunyamin Sertogullarından, Bulent Ozbay, Hulya Gunbatar, Selami Ekin Obstructive sleep apnea related to rapid-eye-movement or non-rapid-eye-movement sleep: comparison of demographic, anthropometric, and polysomnographic features *J Bras Pneumol*. 2016 Jan-Feb; 42(1): 48–54.
151. Handan İnönü Köseoğlu, Asiye Kanbay, Osman Demir A Different Clinical Type of OSAS: REM-Related OSAS *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17:92-7
152. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3: The International Classification of Sleep Disorders, 3nded. IL: AASM, 2014
153. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9
154. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403-9
155. Guven SF, Ciftci B, Lakadamyali H, Ciftci TU. The high dependency of supine position in obstructive sleep apnea. *Saudi Med J* 2013; 34: 147-52.
156. Lee SA¹, Paek JH², Chung YS³, Kim WS⁴ Clinical features in patients with positional obstructive sleep apnea according to its subtypes. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):109-117
157. Şebnem Yosunkaya, Kayhan Öztürk. Clinical and Polysomnographic Properties of Patients with Positional Apnea Syndrome. *Eurasian J Pulmonol*. 2012;14(1): 34-41