

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SESSİZ SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA TIKAYICI UYKU APNESİ**  
**SENDROMU ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Armağan VAROL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR**

**ZONGULDAK**  
**2014**

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SESSİZ SEREBRAL İSKEMİLİ HASTALARDA TIKAYICI UYKU APNESİ**  
**SENDROMU ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Armağan VAROL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR**

**ZONGULDAK**  
**2014**



## ÖNSÖZ

Tezimi yazmamda büyük katkısı olan, her alanda bilgi ve deneyimlerini aktararak hem insani hem mesleki anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili tez hocam Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR'a,

Bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan, her zaman destek ve güvenini bize hissettiren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin Tuğrul ATASOY, Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT, Yrd. Doç. Dr. Esra ACIMAN DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa AÇIKGÖZ, Yrd. Doç. Dr. Ulufer ÇELEBİ ve Yrd. Doç. Dr. Abidin ERDAL'a

Kendisiyle üç buçuk yıl birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocam Doç. Dr. Ufuk EMRE'ye,

Psikiyatri rotasyonum sırasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nuray ATASOY, Doç. Dr. Levent ATİK ve Yrd. Doç. Dr. Özge SARAÇLI'ya,

Tez çalışmam boyunca istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Füzuan KÖKTÜRK'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her konuda beni destekleyen sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma, ENMG, EEG ve Uyku laboratuvarımızda birlikte keyif alarak çalıştığım, sevgili teknisyen arkadaşlarım Yüksel ISLAK, Elif KILIÇARSLAN, Ali GEBEDEK ve Ramazan ÇİSAN'a,

Nöroloji servisinde ve yoğun bakım ünitesinde bizlerle omuz omuza ve özveri ile çalışan tüm hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı personellerimize,

Hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, hep yanımda olup, her konuda gücüm, güvencem, desteğim olan sevgili annem Hatice VAROL, kardeşlerim Esmâ VAROL ve Mustafa VAROL'a,

Hayatımı değiştiren, sevgisiyle her konuda desteğim olan sevgili eşim Deniz VAROL ve canım kızım Duru Arden VAROL'a teşekkür ederim.

Dr. Armağan VAROL

Zonguldak, 2014

## ÖZET

**Varol A, Sessiz Serebral İskemili Hastalarda Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu Araştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Tezi. Zonguldak, 2014.**

Sessiz serebral iskemisi (SSİ), inme öyküsü olmayan ve nörolojik semptomları bulunmayan bireylerde kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan iskemik lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. SSİ de, geçici iskemik atak (GİA) ve minör inme gibi majör inme riskini arttırmaktadır. Bu nedenle risk faktörleri saptanmalı ve tedavi edilmelidir. SSİ'ye neden olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi pek çok risk faktörü vardır. Tıkayıcı uyku apne sendromunun (TUAS) inme açısından risk faktörü olduğu bildirilmesine rağmen SSİ'deki yeri bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda SSİ hastalarında TUAS'ın risk faktörü olup olmadığını araştırdık. Çalışmaya, SSİ tanısı konulan 28 hasta ve kranial MRG'si normal olan 25 gönüllü sağlıklı hasta olmak üzere 53 kişi alındı. Hastalarla birebir görüşülerek uykuya ilişkili şikayetleri değerlendirildi, subjektif uyku testleri verildi ve tüm gece video eşliğinde polisomnografi uygulandı. Kan, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve karotis arter doppler ultrasonografi tetkikleri yardımıyla değiştirilebilen kesin ve kesinleşmemiş inme risk faktörleri araştırıldı. TUAS ( $p=0.030$ ), hiperlipidemi ( $p<0.001$ ), dislipidemi ( $p<0.001$ ), hipertansiyon (HT) ( $p=0.002$ ) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla gözlemlendi. Multivariant lojistik regresyon analizine göre SSİ riskini hiperlipidemisinin 123.5 kat arttırdığı ( $p<0.001$ ), analize hiperlipidemi yerine dislipidemi alındığında ise bu riski dislipidemisinin 64.9 kat ( $p=0.001$ ), HT'nin 11.2 kat arttırdığı ( $p=0.048$ ), analizden hiper/dislipidemi ve HT çıktığı takdirde ise TUAS'ın 4.1 kat arttırdığı ( $p=0.021$ ) saptandı. Sonuçta, bu çalışmada TUAS'ın, SSİ hastalarında fazla gözlemlendiğini ve sadece hiper/dislipidemi ve HT'si olmayan SSİ hastalarında bağımsız risk faktörü olabileceğini gösterdik. Bundan dolayı yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin saptanmadığı SSİ hastalarında TUAS'ın mutlaka polisomnografi ile araştırılıp tedavi edilmesini öneririz.

**Anahtar kelimeler:** dislipidemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, inme, sessiz serebral iskemisi, tıkayıcı uyku apnesi sendromu.

## ABSTRACT

**Varol A, Research Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome In Patient with Silent Serebral Ischemia, Bülent Ecevit University, Faculty Of Medicine, Neurology Thesis. Zonguldak, 2014.**

Silent cerebral ischemia (SCI) is used to define ischemic lesions in cranial magnetic resonance imaging (MRI) that are detected individuals who do not have history of stroke and neurologic symptom. As transient ischemic attack (TIA) and minor stroke, SCI, also increases major stroke risk. Therefore, its risk factors should be detected and treated. There are a lot of risk factors that causes SCI, such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cigarette smoking. Despite obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is reported to be a risk factor for stroke, its impact on SCI is not known. In this study, we evaluated whether OSAS is a a risk factor in SCI patients. In this study, 53 people, 28 of whom are diagnosed as SCI and 25 of whom were healthy voluntary patients with a normal cranial MRI, were included. Sleep-related complaints were evaluated in patients in a face-to-face interview subjective sleep tests were given and an all-nighth polysomnography (PSG) with video-EEG monitoring was performed. Definite and indefinite modifiable risk factors were evaluated by the aid of blood tests, electrocardiography, echocardiography and carotid artery doppler ultrasound. OSAS ( $p=0.030$ ), hyperlipidemia ( $p<0.001$ ), dyslipidemia ( $p<0.001$ ), hypertension (HT) ( $p=0.002$ ) were observed significantly higher in the patient group than the control group. In multivariant logistic regression analysis, it is detected that hyperlipidemia increased risk for SCI 123.5 folds ( $p<0.001$ ), whenever dyslipidemia rather than hyperlipidemia was taken into account in the analysis, dyslipidemia increased the risk for SCI 64.9 folds ( $p=0.001$ ), HT increased the risk for SCI 11.2 folds ( $p=0.048$ ), If hyper/dyslipidemi and hypertension is extracted from the analysis, OSAS increased the risk for SCI 4.1 folds. As a result, in this study, we showed that OSAS was higher in patients with SCI and it was an independent risk factor for SCI only in patients without HT and hyper/dyslipidemia. Therefore, we suggest that in patients with SCI who don't have above-mentioned risk factors OSAS should be investigated with PSG and treated.

**Key words:** Dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, stroke, silent cerebral ischemia, obstructive sleep apnea syndrome.

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ .....	xi
TABLO DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 İnme.....	2
2.1.1 İnme Tanımı ve Prevelansı .....	2
2.1.2 İnme Tipleri .....	2
2.1.3 İnme Nedenleri .....	3
2.2 Sessiz Serebral İskemi.....	3
2.2.1 Sessiz Serebral İskemi Tanımı.....	3
2.2.2 Sessiz Serebral İskemi Prevelansı.....	4
2.2.3 Sessiz Serebral İskemi İnsidansı.....	4
2.2.4 Sessiz Serebral İskemi Patofizyolojisi.....	4
2.2.5 Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri .....	6
2.2.6 Sessiz Serebral İskemi Tanısı .....	13
2.2.7 Sessiz Serebral İskemi Tedavisi .....	15
2.3 Uyku Tanımı ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	15
2.3.1 Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu .....	17
2.3.2 Santral Uyku Apnesi Sendromu (SUAS).....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
3.1 Çalışma Popülasyonu .....	48
3.2 Klinik ve Laboratuar Değerlendirme .....	48
3.3 Görüntüleme .....	50
3.4 İstatistiksel Analiz .....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇLAR .....	63

7. KAYNAKLAR .....	64
8. EKLER .....	73
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	73
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu .....	74
Ek 3: Uyku Anamnez Formu.....	77
Ek 4: Epworth Uykululuk Skalası (EUS).....	81
Ek 5: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ).....	82
Ek 6: Yorgunluk Şiddet Skalası (YS).....	85
Ek 7: STOP/BANG Testi .....	86



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)
ACE	: Anjiyotensin Konverting Enzim
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHI	: Apne/Hipopne İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASOI	: Anormal Solunum Olayı İndeksi
BAİ	: Bacakla İlişkili Arousal İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit (Carbon Dioxide)
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi (Continuous Pozitif Airway Pressure)
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz (Endothelial Nitric Oxide Synthetase)
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EUS	: Epworth Uykululuk Skalası
GAU	: Gündüz Aşırı Uykululuk
GİA	: Geçici İskemik Atak
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HIF-1	: Hipoksiyle İndüklenen Faktör 1 (Hypoxia Inducible Factor 1)
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

ICSD-2	: Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2 (International Classification of Sleep Disorders)
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
İMK	: İntima Media Kalınlığı
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz (İnduced Nitric Oxide Synthetase)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAI	: Kendi Kendine Olan Arousal İndeksi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LTB4	: Lökotrien B4
LOX-1	: Lektin benzeri oksidize LDL reseptörü 1 (lectin-type oxidized LDL receptor 1)
MCP-1/CCL2:	Monosit Kemoatraktan Protein 1/C-C Kemokin Ligand 2 (Monocyte Chemotactic Protein 1/C-C Chemokine Ligand 2)
MetS	: Metabolik Sendrom
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NF-KB	: Nükleer Faktör Kappa B
NREM	: Hızlı Göz hareketleri olmayan (Non-rapid Eye Movements)
PCO <sub>2</sub>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı (Partial Carbon Dioxide Pressure)
PIK	: Primer İntraserebral Kanama
PRKCH	: Protein Kinaz C Geni
PSG	: Polisomnogram
PUHI	: Periyodik Uzun Hareket İndeksi
PUKI	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
PaO <sub>2</sub>	: Parsiyel Oksijen Basıncı (Partial O <sub>2</sub> Pressure)
REM	: Hızlı Göz hareketleri (Rapid Eye Movements)
SAI	: Solunumla İlişkili Arousal İndeksi
SAK	: Subaraknoid Kanama
SCD	: Stearoyl- CoA Desatüraz (Stearoyl- CoA Desaturase)
SÇİA	: Solunum Çabası İle İlişkili Arousal

SREBP	: Sterol Düzenleyici Elementi Bağlayan Protein (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins)
SSİ	: Sessiz Serebral İskemi
SUAS	: Santral Uyku Apnesi Sendromu
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
TAİ	: Total Arousal İndeksi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
TUAS	: Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu
TUS	: Total Uyku Süresi
UBSU	: Uyku Başlangıcından Sonraki Uyanıklık
UDİ	: Uyku Devamlılığı İndeksi
UEİ	: Uyku Etkinliği İndeksi
UPPP	: Uvulopalatofaringoplasti
UPS	: Uyku Periyodu Süresi
USG	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VH	: Ventrikül Hipertrofisi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein)
VRB	: Virchow-Robin Boşlukları
YGS	: Yatakta Geçen Süre
YS	: Yorgunluk Şiddet Skalası
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sekil

### Sayfa

Şekil 1: Fazekas skorlamasına göre örnekler ..... 14

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1: İskemik İnme Tipleri .....	2
Tablo 2: İskemik İnme Nedenleri .....	3
Tablo 3: Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri .....	6
Tablo 4: Uykuda Solunum Bozuklukları .....	16
Tablo 5: TUAS Risk Faktörleri.....	22
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Fizik Muayene ve Uyku Anamnez Özellikleri.....	52
Tablo 7: Fazekas Sınıflaması .....	53
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunda Lipid Profili Dışı Risk faktörleri açısından İstenen Kan Tetkiklerinin Sonuçları.....	53
Tablo 9: EKG ve EKO Bulguları .....	54
Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubunda PUKİ, EUS- YS, STOP/BANG Testi .....	54
Tablo 11: Polisomnografi Bulguları .....	55
Tablo 12: Hasta ve Kontrol Gruplarında Tüm SVH Risk faktörleri.....	56
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunda SSİ risk faktörleri .....	57
Tablo 14: TUAS Olanlarda Fazekas Evrelerinin Karşılaştırılması.....	58

## 1. GİRİŞ

Sessiz serebral iskemi (SSİ) terimi, serebral görüntülemenin son dönemde gelişmesi ile birlikte kullanılmaya başlanan, inme öyküsü olmayan, nörolojik semptomları bulunmayan bireylerde görülen iskemik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (1, 2, 3). İskemiler akut-inme benzeri semptomlar göstermediği için sessiz olarak tanımlanmaktadır (3). SSİ, tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (1). Ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte SSİ yaşlılarda önemli bir sorun haline gelmiştir. SSİ; inme, disabilite ve mortaliteye neden olan semptomatik serebrovasküler hastalık (SVH) risk faktörü olarak düşünüldüğü için daha da bir önem kazanmaktadır (1, 4, 5). İnmelerin birçok risk faktörü bulunmaktadır. Ancak her zaman inme etiyojisi bu risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni risk faktörlerinin de araştırılması gerekmektedir (6). Benzer durum SSİ risk faktörleri için de geçerlidir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, metabolik sendrom, tıkaçıcı uyku apnesi sendromu (TUAS) gibi (7) değiştirilebilen tam kesinleşmemiş risk faktörleri hala araştırılmaktadır.

TUAS, uyku sırasında faringeal kollapsa bağlı komplet ya da parsiyel hava yolu obstrüksiyonu sonucu yüksek sesle horlama, aşırı gündüz uykululuğu, bozulmuş uyku ve sık uyanmaların eşlik ettiği yaygın bir uyku bozukluğudur (8, 9). TUAS, daha önce lokal ve üst solunum yolu hastalığı olarak düşünülürken solunum sistemine ek olarak santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi de etkilediği için sistemik bir hastalık haline gelmektedir (10).

TUAS, ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olduğu gibi (4) kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteyi de arttırmaktadır (11). TUAS ile bugüne kadar yapılan çalışmalarda; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) arasındaki bağlantılar araştırılmıştır (4). Son dönemde yapılan popülasyon tabanlı ve klinik tabanlı çalışmalarda TUAS inme için bağımsız risk faktörü olarak bulunmasına rağmen (4, 12, 13, 14, 15), TUAS ve SSİ ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır (4, 5). Sadece yapılan birkaç çalışmada TUAS'lılarda SSİ prevalansı %25-33 olarak bulunmuş (4), bir çalışmada da apne hipopne indeksi arttıkça TUAS görülme sıklığının arttığı (5) bildirilmiştir. Ancak hiçbir çalışmada TUAS'ın SSİ için risk faktörü olup olmadığına bakılmamıştır. Bundan dolayı biz de bu çalışmamızda SSİ'li hastalarda risk faktörü olarak TUAS'ı araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 İnme

#### 2.1.1 İnme Tanımı ve Prevelansı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre inme, hızlı gelişen fokal (bazen global) serebral işlev bozukluğu klinik bulgularının 24 saatten uzun sürmesi ya da ölümle sonlanması ve vasküler orijin dışında belirli bir neden olmaması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım; serebral enfarkt, primer intraserebral kanama (PİK) ve subaraknoid kanamayı (SAK) kapsamaktadır. İnme ve geçici iskemik atak (GİA) arasındaki ayırım, semptomların 24 saatten uzun ya da kısa sürmesi ile yapılmaktadır (16). Serebral enfarkt tüm dünyada en yaygın görülen inme tipidir. Türkiye'de 1991-1995 yılları arasında ilk kez inme geçiren ardışık 2000 hastanın prospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılan bir çalışmada; olguların %77'sinin iskemik inme, %19'unun PİK ve %4'ünde SAK olduğu bildirilmektedir (16). İlk kez inme geçirenlerde bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme de saptanan sessiz serebral iskemi (SSİ) oranı ABD'de %24, Danimarka'da %29 ve İtalya'da %38 olarak belirtilmektedir (16).

#### 2.1.2 İnme Tipleri

İskemik inme tipleri ‘‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’’ (TOAST) Sınıflamasına göre Tablo 1'de belirtilmiştir (17).

**Tablo 1:** İskemik İnme Tipleri

Geniş Arter Ateroskleroza
Kardiyoembolik inme
Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün)
Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme
Nedeni Bilinmeyen İskemik İnmeler

### 2.1.3 İnme Nedenleri

İnme nedenleri Tablo 2'de belirtilmiştir (18).

**Tablo 2:** İskemik İnme Nedenleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
1- Yaş 2- Cinsiyet 3- İrk 4- Aile Öyküsü 5- Düşük Doğum Ağırlığı	1- Kardiyovasküler Hastalıklar ( Koroner Arter Hastalığı, Kalp Yetersizliği, Periferik Arter Hastalığı) 2- Hipertansiyon 3- Sigara 4- Diyabetes Mellitus 5- Asemptomatik Karotid Stenozu 6- Non-valvüler Atrial Fibrilasyon 7- Orak Hücreli Anemi 8- Dislipidemi [Yüksek Total Kolesterol, Düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL)] 9-Obezite 10- Beslenme Alışkanlıkları 11- Fiziksel İnaktivite 12- Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi 13- Oral Kontraseptif Kullanımı	1- Metabolik Sendrom 2- Alkol Tüketimi 3- Hiperhomosistinemi 4- İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı 5- Hiperkoagülabilitate (Antikardiyolipin Antikoru, Lupus Antikoagülanı, Faktör V Leiden Mutasyonu, Protrombin 20210 Mutasyonu, Protein C Eksikliği, Protein S Eksikliği, Antitrombin 3 Eksikliği ) 6- İnflamasyon (Periodontal Hastalık, C. Pneumoniae, Sitomegalovirüs, Helikobakter Piloni) 7- Akut Enfeksiyon 8- Auralı Migren 9- Lipoprotein (a) Yüksekliği 10- Uykuda Solunum Bozuklukları (Horlama, Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu )

## 2.2 Sessiz Serebral İskemi

### 2.2.1 Sessiz Serebral İskemi Tanımı

Sessiz serebral iskemi (SSİ) terimi, serebral görüntülemenin son dönemde gelişmesi ile birlikte kullanılmaya başlanan, inme öyküsü olmayan, nörolojik semptomları bulunmayan bireylerde görülen iskemik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (1, 2, 3). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik alanın daha güçlü ve kesitlerinin daha ince oluşu farklı sekanslarda inceleme yapılabilmesi nedeniyle BT'ye göre beyaz cevher lezyonlarını göstermesi açısından daha üstündür (3, 19). İskemiler akut-inme benzeri semptomlar göstermediği için sessiz olarak tanımlanmaktadır (3). SSİ, tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (1). Ortalama yaşam süresinin uzaması



ile birlikte SSİ yaşlılarda önemli bir sorun haline gelmiştir. İnme disabilite ve mortaliteye neden olduğu için SSİ daha da bir önem kazanmaktadır (1).

### **2.2.2 Sessiz Serebral İskemi Prevelansı**

MRG ve BT çalışmaları karşılaştırıldığında prevalans ve insidans sonuçlarında da farklılıklar bulunmaktadır (3). MRG ile yapılan çalışmalarda SSİ sıklığı, BT ile yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Sekiz popülasyon temelli çalışma incelendiğinde yaşlı popülasyonda SSİ prevelansı yüksek bulunmuştur (3). Prevelans yaş ile değişmekle birlikte %8 ile %28 arasındadır (3, 31). Yapılan başka bir çalışmaya göre, 60-64 yaş grubunda prevelans %8, 80-90 yaş grubunda %35 bulunmuştur (1). SSİ'nin bazal ganglia lokalizasyonundaki rölatif prevelansı %45 iken subkortikal beyaz cevherdeki %43'tür (2).

### **2.2.3 Sessiz Serebral İskemi İnsidansı**

İki popülasyon tabanlı çalışmada, SSİ insidansı yaşlı nüfusta %3 olarak bulunmuştur (3). Bir popülasyon tabanlı çalışmaya göre insidans %14, 60-70 yaş arasında %8, 80 yaş üzerinde %22 bulunmuştur (1). Ancak her iki cinsiyet arasında farklılık gözlenmemektedir (3). Ayrıca SSİ görülmesinin yeni SSİ görülme insidansını da üç kat arttırdığı bildirilmektedir. Yaşlılık, erkek cinsiyet, diyastolik kan basıncı ve MRG'de iskemi gözlenmesi SSİ insidansı ile ilişkili ana faktörler olarak tespit edilmiştir (3). Bazı prosedürler SSİ insidansını arttırmaktadır. Şöyle ki; karotid endarterektomi ya da karotid arter stentlenmesi yapılan hastalarda işlem sonrası yeni sessiz iskemi %23 oranında bulunmuştur. Bu insidans, inmesi olup karotid girişimi yapılan hastalara göre 4 kat daha fazladır. Karotid arter stentlenmesine kıyasla karotid endarterektomisi sonrası SSİ insidansı daha düşüktür (%10 vs %29) (3).

### **2.2.4 Sessiz Serebral İskemi Patofizyolojisi**

Küçük damar hastalığı sadece küçük arter ya da arteriol etkilenmesi ile değil küçük ven ve kılcal damarların da etkilenmesi ile ortaya çıkmaktadır (20).

SSI'nin olası patofizyolojisini küçük damar hastalığı (aterosklerotik veya lipohiyalinöz ) ile emboli (kardiyojenik ya da arteriyojenik) oluşturmaktadır. Küçük damar hastalığı küçük, derin ve perforan arterlerin oklüzyonuna bağlı olmaktadır. Çapları 40- 200 µm arasında değişen arter oklüzyonları asemptomatik laküner enfaktlara yani sessiz serebral iskemiye sebep olurken, 200-800 µm çapında olanların oklüzyonları da semptomatik enfaktlara neden olmaktadır (20).

Serebral arteryel küçük damarların iki temel kökeni vardır; birincisi yüzeysel olan subaraknoid dolaşımında orta büyüklükteki arterlerin terminal dalları, ikincisi de daha derinde olan perforan arterlerdir (20). SSI'de periventriküler beyaz cevher lezyonları, farklı patofizyolojileri olduğu için, subkortikal olanlardan daha çok görülmektedir (1). Artan intrakranial basınca bağlı ventrikül civarına yerleşmiş olan arterlerde travmaya bağlı epandimal duvar değişiklikleri görülmektedir. Küçük damar lezyonları fibrinoid nekroz, normal duvar yapısının kaybı ve mural köpük hücreler ile karakterizedir (1). Beyaz cevher lezyonu olan hastalarda arteriolar lümenal stenoz ya da oklüzyon gözlenmemektedir(1).

Beyin kan akımındaki artış, koagülopati ve vazoaaktif peptid sekresyonu da serebellar bileşke lezyonlarına neden olmaktadır. Artan kan basıncı sonucu bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otoregülasyon ve geçici vazospazm serebellar bileşkede sessiz lezyonlar oluşturur (1). Migreni olan hastalarda sessiz iskemiler serebellar bileşke yerlerinde görülmektedir. Serebellumun terminal dalları iyi anastomoz yapamadığı için parankime giren terminal dal çapları daralmaktadır. Süperior serebellar arter, anterior inferior serebellar arter ve posterior inferior serebellar arterden daha uzundur. Bu nedenle beyin kan akımında azalma ve trombüs kolayca oluşabilmektedir (1). Auralı migrende beyin kan akımı %7-50 oranında azalmaktadır (1).

Patolojilerden biri olan ateroskleroz, tunica mediada fibro-hiyalin madde birikimine bağlı düz kas hücresi kaybına bağlı lümeninde daralma ve duvar kalınlaşmasına neden olmaktadır. Diğer olası patoloji ise mikroaterom ve mikroanevrizmanın eşlik ettiği mikroanjiopatidir (20).

Serebral iskeminin bir diğer patolojisi de lokal subklinik inflamasyon sonucu kan-beyin bariyeri hasarı ve oligodendrosit apoptozisidir. Bunun sonucunda selektif

oligodendrosit yıkımıyla miyelin kaybı gelişir, kronik beyaz cevher hipoperfüzyonu ile de damar lümeninde daralma olur (20).

Hiperhomosisteinemi; endotel hücre hasarı, artmış trombosit agregasyonu ve fibrinolizis anormalliğine neden olarak SSI'ye sebep olmaktadır. Artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezi, artmış trombosit agregasyonuna neden olmaktadır. Bu da endotele bağlı vazodilatasyonda bozulmaya ve fibrine lipoprotein (a) bağlanmasında artışa neden olmaktadır (1).

### 2.2.5 Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri

Sessiz serebral iskemi, inme ile benzer risk faktörlerine sahiptir (7). SSI risk faktörleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3:** Sessiz Serebral İskemi Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
1- Yaş 2- Cinsiyet 3- Genetik	1- Kardiyovasküler hastalıklar (KAH, sol VH) 2- Hipertansiyon 3- Sigara 4- Diyabetes Mellitus 5- Asemptomatik karotid stenozu/ İMK artışı 6- Atrial Fibrilasyon 7- Hiperlipidemi 8- Obezite	1- Metabolik Sendrom 2- Alkol 3- Hiperhomosisteinemi 4- CRP Yüksekliği 5- Migren 6- Lipoprotein (a) yüksekliği 7- TUAS 8- Vitamin B <sub>12</sub> Eksikliği 9- Serebral Amiloid Anjiyopati 10- Ürik asit yüksekliği 11- Depresyon 12- Kronik Böbrek Yetmezliği

KAH: Koroner arter hastalığı, VH: Ventrikül hipertrofisi, İMK: İntima media kalınlığı, CRP: C Reaktif Protein, TUAS: Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu.

### **2.2.5.1 Yaş**

Yaş ile birlikte SSİ insidansı ve prevelansı artmaktadır (3, 19). Yapılan çalışmalarda yaşlanma ile birlikte inmeye göre SSİ oranı 5 kat daha fazla bulunmuştur (3).

### **2.2.5.2 Cinsiyet**

İki popülasyon tabanlı çalışmada SSİ prevelansı kadınlarda erkeklere göre %30-40 yüksek bulunmuştur (1, 3, 19, 21). Semptomatik iskemilerin ise erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (3).

### **2.2.5.3 Genetik**

SSİ ile ilişkili risk faktörleri multifaktöriyel olup genetik ve çevresel faktörlerdir. SSİ ile ilgili genetik çalışmalar yeterli düzeyde olmamakla birlikte protein kinaz C (PRKCH) geni, anjiotensin konverting enzim (ACE) ve apolipoprotein a polimorfizminin SSİ ile olası ilişkisi olduğu düşünülmektedir (1). Plazma homosistein düzeylerinde artış ile ilişkili olarak metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 677TT genotipi SSİ hastalarında fazla bulunmuştur (1).

### **2.2.5.4 Kardiyovasküler Hastalıklar**

Koroner arter hastalığı (KAH) da SSİ'ye neden olmaktadır. Etkilenen koroner arter sayısı arttıkça SSİ sayısı ve çapı da artmaktadır. Koroner anjiyografi yapılan 107 hastanın dahil edildiği bir çalışmada koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda sadece hipertansiyonu olanlara göre SSİ riski artmaktadır (1). KAH olanlarda SSİ'ler daha çok derin perforan dalların tutulumuna bağlı olarak bazal ganglia ve talamusta görülmektedir (1). Hipertansiyonu olan yaşlı bireylerde sol ventrikül hipertrofisi yüksek oranda görülmektedir ve SSİ riskini arttırmaktadır (1, 22).

### **2.2.5.6 Hipertansiyon (HT)**

HT ve ileri yaş SSİ için önemli birer risk faktörüdür (1, 3, 19, 22, 23). "The Rotterdam Scan" çalışmasında sonuçlar yaş ve cinsiyete göre ayarlandığında SSİ ile HT arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir (1). Tansiyonun yükselmesi ile otonomik fonksiyonlarda bozulma meydana gelmekte ve bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otoregülasyon ve bunları takiben gelişen geçici vazospazm sonucu SSİ olduğu düşünülmektedir (1). Yapılan bir çalışmada sabah tansiyon yüksekliği olanlarda olmayanlara göre SSİ daha sık bulunmuştur (1). Yapılan başka bir çalışmada SSİ, ortostatik hipertansiyonu ayağa kalktığında 20 mmHg'yi geçenlerde geçmeyenlere göre, yani normal olanlara göre yüksek bulunmuştur (1). Perforan arterlerin lipohiyalinözünün lakün oluşumundaki yeri bilinirken, hipertansif yaşlılarda perforan arterlerdeki nekrozun hem beyin kanamasına, hem de laküner enfarkta neden olduğu düşünülmektedir (19). HT, hem beyaz cevherde hem de bazal gangliada SSİ'ye neden olmaktadır (24). Ülkemizde Batı Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada da HT küçük damar aterosklerozu için risk faktörü olarak bulunmuştur (25).

### **2.2.5.7 Sigara**

Sigara içmek SSİ riskini arttırmaktadır (1, 19, 24). Halen sigara içenlerde sigarayı bırakmış olanlara göre SSİ oranı daha yüksek bulunmuştur (1). Japonya'da yapılan bir çalışmada sigara ile SSİ arasında ilişki bulunmadığı bildirilmesine rağmen, Batı popülasyonunda yapılan geniş bir çalışmada SSİ ile tütün tüketimi arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (1).

### **2.2.5.8 Diyabetes Mellitus (DM)**

Kase ve arkadaşları Framingham çalışmasında sessiz serebral iskemi için en önemli risk faktörünün DM olduğunu belirtmişlerdir (26). Boon ve arkadaşları ile Tuszyński ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da SSİ için DM'nin önemli bir risk faktörü

olduğunu bildirmektedirler (19). Ancak popülasyon tabanlı diğer çalışmalarda SSİ ile DM arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (26).

#### **2.2.5.9 Karotid arter stenozu/ intima media kalınlığı (İMK)**

Karotid arter stenozu özellikle bazal ganglia yerleşimli SSİ'de risk faktörüdür (1, 24). Yapılan bir çalışmada asemptomatik karotid arter stenozu olanlarda %23 oranında SSİ görülmektedir (1). Uehera ve arkadaşları MRG anjiyografide %25'in üzerinde karotid darlığı olanlarda bazal gangliada SSİ'lerin üç kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (24). Karotid arter İMK'si, SSİ için bağımsız bir risk faktörüdür (23). Altmış yedi hastanın dahil edildiği bir çalışmada SSİ olanlarda olmayanlara göre karotid arter İMK'si artmış tespit edilmiştir (23). Karotid arter İMK'si aterosklerozun erken göstergesi olduğu için sadece inmede değil, miyokard enfarktüsünde de önemli bir göstergedir (23).

#### **2.2.5.10 Atrial Fibrilasyon (AF)**

Japon araştırmacıların yapmış olduğu bir çalışmaya göre AF'nin SSİ'ye neden olduğu bildirilmesine rağmen (1), başka bir çalışmada AF ile SSİ arasında ilişki olmadığı bunun sebebi olarak da AF'nin daha çok kortikal enfarktlara neden olduğu, SSİ'lerin ise beyaz cevher lezyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3).

#### **2.2.5.11 Hiperlipidemi**

Hiperlipidemisinin inme riskini arttırdığı bilinmesine rağmen popülasyon bazlı çalışmalarda hiperlipidemi ile SSİ arasında ilişki gözlenmemektedir (26). Az sayıda çalışmada hiperlipidemi ile SSİ ilişkili bulunurken (27, 28), Kato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmasında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) alt tipi LDL-3, SSİ ile ilişkili bulunmuştur (29). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da SSİ ile serum LDL, total kolesterol seviyesinin artışı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (30).

#### **2.2.5.12 Obezite**

Vücut kitle indeksi arttıkça SSİ sıklığı da artmaktadır (1). Ayrıca cinsiyet ve vücut kitle indeksindeki artışın da SSİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1, 5).

#### **2.2.5.13 Metabolik sendrom (MetS)**

MetS; yüksek kan basıncı, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigliserid, anormal HDL düzeyi ve artmış bel çevresinden oluşmaktadır (1). MetS 65 yaş üzerinde SSİ için önemli bir risk faktörüdür (1, 28). MetS'nin tüm komponentleri ya da her bir komponenti SSİ riskini arttırmaktadır (1). MetS, serbest radikal aktivasyonunda artış ve nörotrofik faktörlerde azalma ile inflamatuvar aktiviteyi arttırmakta ve bunun sonucunda da beyne insülin transportunda azalmaya neden olmaktadır (1).

#### **2.2.5.14 Alkol**

Az miktarda alkol tüketimi, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) yükselttiği için, 50 yaş altında SSİ'de koruyucu olarak bildirilmektedir (1). Hafif ya da orta düzeyde alkol tüketenlerde HDL-2 ve HDL-3'teki artışın buna sebep olduğu düşünülmektedir (1). Ayrıca koagülasyon yolağı da alkolden etkilenmektedir (1). Yapılan bir çalışmada da ciddi düzeyde alkol tüketenlerde SSİ riski fazla oranda gözlenmiştir (19). Ancak yaşlılarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (1).

#### **2.2.5.15 Hiperhomosisteinemi**

Hiperhomosisteinemi; serebral ateroskleroz, inme ve demans için değiştirilebilir risk faktörüdür (1). Yaşlılarda homosistein seviyesi SSİ riskini arttırmaktadır (22, 31). Altmış altı yaş üzerindekiilerin dahil edildiği 153 kişinin katıldığı bir çalışmada SSİ olanlarda olmayanlara göre homosistein yüksek bulunmuştur (1). Yüz altmış bir hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da SSİ olanlarda homosistein yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (1). Ortalama homosistein seviyesinin 11.5 µmol/L

olduğu 60-90 yaş arasındaki bireylerin katıldığı bir çalışmada da homosistein seviyesi arttıa SSİ'nin arttığı gösterilmiştir (1).

#### **2.2.5.16 CRP ykseklėđi**

Yüksek CRP düzeyi de SSİ ile ilişkili bulunmuştur (1). "The Rotterdam Scan" alışmasında 60-90 yaş arası bireylerde 3.3 yıllık izlem sonucunda anlamlı olmasa da SSİ olgularında CRP yüksek tespit edilmiştir (1). Yapılan başka bir çalışmada ise SSİ olanlarda olmayanlara göre CRP ve interlökin-6 (IL-6) yüksek bulunmuştur (1). Damar duvarında inflamatuvar hücreler olmamasına rağmen interselüler adezyon molekülleri, vasküler hücre adezyon molekülleri gibi endotel inflamasyon belirteçleri laküner enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları da artmaktadır. Bu da inflamatuvar endotelial aktivasyonun SSİ'de rolü olduğunu düşündürmektedir (1).

#### **2.2.5.17 Migren**

Migren de SSİ ile ilişkili bulunmaktadır. Auralı migreni olan bireylerde 20-60 yaş arasında SSİ prevalansı %8.1 iken, aurasız migreni olanlarda %2.2'dir (1). Migren hastalarındaki SSİ ateroskleroz ya da küçük damar hastalığından ziyade hipoperfüzyon ve emboli ile ilişkilidir (1).

#### **2.2.5.18 Lipoprotein (a) ykseklėđi**

Lipoprotein (a) konsantrasyonundaki artış aterotromboza sebebiyet vermektedir, bu nedenle SSİ riskini arttırmaktadır (1).

#### **2.2.5.19 Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu (TUAS)**

TUAS'ın direkt olarak değil kan basıncını etkileyen faktörlerden biri olduğu için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Hala tek başına risk faktörü olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (3). SSİ ve TUAS ilişkisine ileride daha ayrıntılı değinilecektir.



#### **2.2.5.20 Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği**

Yapılan son çalışmalardan birinde vitamin B 12 eksikliği ile beyaz cevher lezyonları arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (20).

#### **2.2.5.21 Serebral Amiloid Anjiopati**

Serebral amiloid anjiopati kortekste leptomeningeal boşlukta küçük - orta boy arter duvarında amiloid protein birikimi ile meydana gelmektedir. Zamanla bu yapı kan ekstrasvasyonu ve mikroanevrizmalara neden olarak oklüzyona sebep olmaktadır (20). Serebral amiloid anjiopati de yaşlılarda SSİ ile ilişkili bulunmuştur (1). Yetmiş sekiz amiloid anjiopatili hastanın katıldığı bir çalışmada %15 oranında kortekste ve subkortikal beyaz cevherde asemptomatik subakut serebral enfarkt bildirilmiştir (1).

#### **2.2.5.22 Ürik asit yüksekliği**

Ürik asit düzeyi ve beyaz cevher hiperintensiteleri arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Ürik asit yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olmaktan ziyade SSİ için bir serum belirteçidir. SSİ'li olan kadınlarda olmayanlara göre ürik asit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ürik asit premenapozal kadınlarda östrojen etkisiyle düşük düzeydedir. Ayrıca ürik asit düzeyi yaşla birlikte artış göstermektedir (32).

#### **2.2.5.23 Depresyon**

Depresif durum ya da majör depresyon SSİ için bir risk faktörüdür (1). Çeşitli psikiyatrik hastalıklar (%42.8'i depresyon) nedeniyle tedavi alan 194 hastanın dahil edildiği bir çalışmada BT'ye göre SSİ prevalansı %3.6 bulunmuştur (1). Presenil ve senil majör depresyonu olanlarda SSİ yüksek oranda tespit edilmiştir (sırasıyla %65.9 ve %93.7) (1). Majör depresyonlu yaşlı bireylerin yaklaşık yarısında SSİ görülmektedir (3).

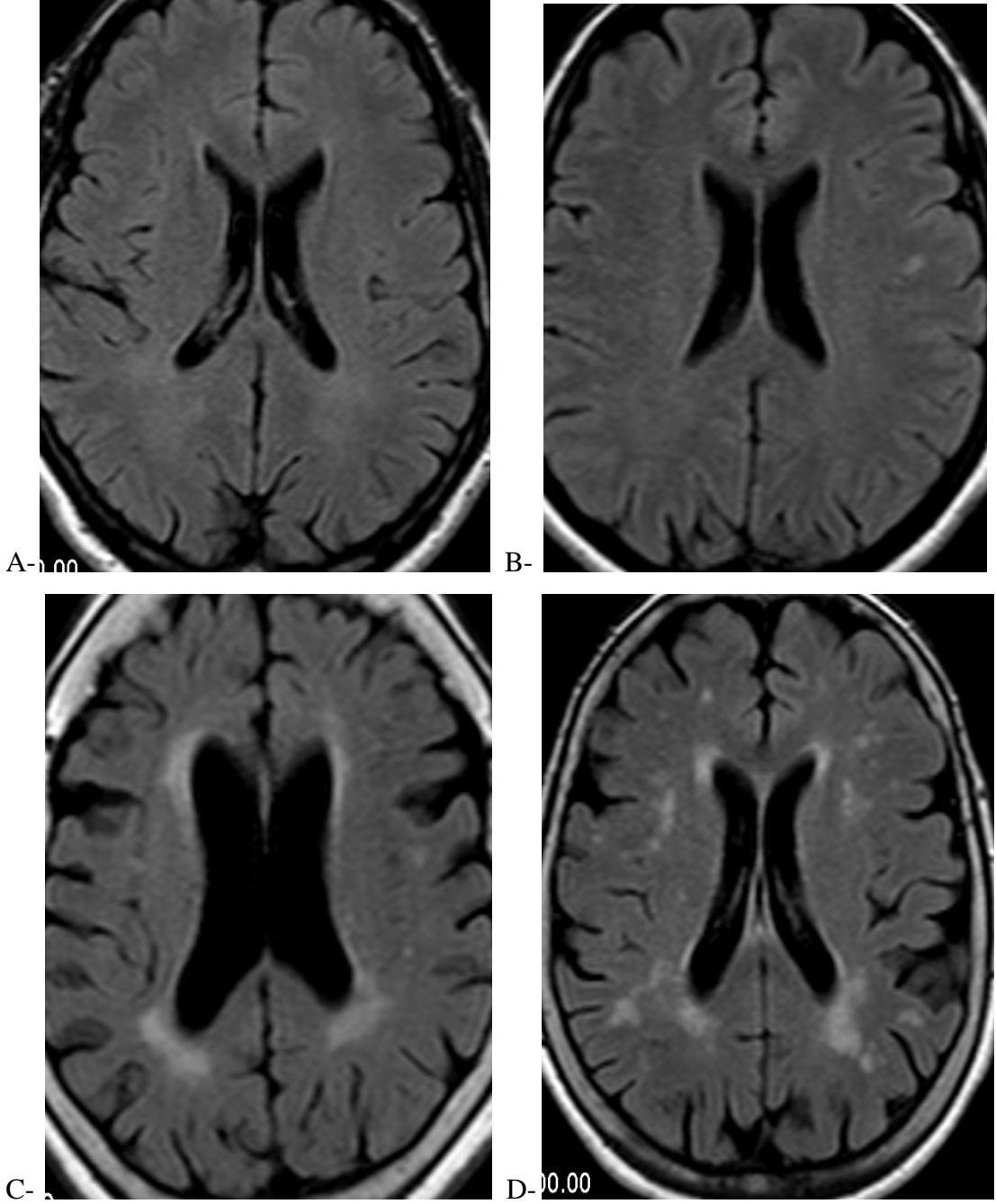
#### **2.2.5.24 Kronik Böbrek Yetmezliği**

Popülasyon tabanlı bir çalışmada yaşlılarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve SSİ arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Böbrek ve beyin benzer anatomik ve fizyolojik vasküler yataklara sahip olduğu için KBY hastalarında SSİ gelişiminin anatomik ve fizyolojik benzerliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. KBY'li hastalarda hipertansiyon varlığı da SSİ ile ilişkili bulunmuştur (1).

#### **2.2.6 Sessiz Serebral İskemi Tanısı**

SSİ, 3 mm'den büyük fokal T2 hiperintensitesi ve T1 hipointensitesi olarak tanımlanmaktadır (1, 7, 19-23, 28, 32, 33). Büyüklüğü 15 mm'nin üzerinde olan iskemik alanlar SSİ olarak değerlendirilmemektedir (33). Klinisyenler bazen Virchow-Robin boşlukları (VRB) ile SSİ'yi karıştırılabilmektedir. SSİ, VRB'den lokalizasyon, şekil ve boyut olarak farklılık göstermektedir. En önemli ayırıcı faktör boyuttur (1). Sıklıkla VRB 3 mm'den küçüktür (1, 33). SSİ kama şeklinde iken VRB yuvarlak veya lineerdir (1, 3). Beyin sapı, bazal ganglia alt bölüm ve subkortikal alan yerleşimli lezyonlar çoğunlukla SSİ düşündürmektedir (1). SSİ'nin en yaygın görüldüğü yer bazal ganglia (1, 24) olmakla birlikte bunu sırası ile subkortikal beyaz cevher, talamus, serebral korteks ve infratentorial bölgeler (ör; serebellum ve beyin sapı) izlemektedir (1, 20, 34).

SSİ'ler değerlendirilip Fazekas skorlamasına göre derecelendirilmektedir (35, 36). (Şekil 1).



**Şekil 1:** Fazekas skorlamasına göre örnekler (A. Evre 0; N.U, 50 yaşında erkek, B. Evre 1; H.R, 35 yaşında kadın, C. Evre 2; M.G, 77 yaşında kadın, D. Evre 3; F.Ç, 69 yaşında kadın)

Evre 0 (A); Beyaz cevher lezyonu yok

Evre 1 (B); Ventriküle komşu ve küçük boyutta beyaz cevher lezyonu

Evre 2 (C); Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 1/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

Evre 3 (D); Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 2/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

### **2.2.7 Sessiz Serebral İskemi Tedavisi**

SSİ, SVH için risk faktörü olduğu için (1, 4, 5) tedavi edilmesi gerekmektedir. Ancak SSİ tedavisi ile ilgili bir görüş birliği ya da rehber bulunmamaktadır (1). Ancak geçmişte statinler, nonsteroidantiinflamatuvarlar ve aspirin kullanılmaktadır (1, 20). Fosfodiesteraz inhibitörü olan silostazol ya da antiplatelet ajan olan dilazep hidroklorid, diyabeti olan SSİ hastalarında kullanılmaktadır. Kontrol grubuna göre SSİ insidansını azalttığı görülmüştür (3).

### **2.3 Uyku Tanımı ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması**

Uyku, bireyin çevresel uyaranlara az yanıt verdiği ya da tam yanıtsız olduğu geri döndürülebilir bir durumdur (37). Yaşamımızın yaklaşık olarak üçte birini uykuda geçirdiğimiz düşünülürse uyku ve bozuklukları ile ilgili ölçütlerin de belirlenmesi zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2005 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2 (ICSD-2) geliştirilmiştir. Buna göre uyku bozuklukları 8 ana grup altında toplanmaktadır:

1. İnsomniler
2. Uykuda solunum bozuklukları
3. Santral kaynaklı hipersomniler
4. Sirkadiyen ritm bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, normal varyantları
8. Diğer uyku bozuklukları.

Uykuda solunum bozuklukları Tablo 4'te belirtilmiştir (38).

**Tablo 4:** Uykuda Solunum Bozuklukları

<p><b>A. Santral Uyku Apnesi Sendromları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>i. Primer Uyku Apnesi Sendromu</li><li>ii. Medikal şartlara bağlı diğer Uyku Apne Sendromu (Cheyne-Stokes solunum paterni, Yükseklik-periyodik solunum ile Cheyne-Stokes solunum paterni ya da Yükseklik- periyodik solunum hariç medikal şartlara bağlı diğer Uyku Apne Sendromu )</li><li>iii. Madde ve ilaçlara bağlı Santral Uyku Apnesi</li><li>iv. Madde ve ilaçlara bağlı diğer Uykuda Solunum Bozuklukları</li><li>v. Yenidoğanın Primer Uyku Apnesi</li></ol>
<p><b>B. Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>i. Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu, erişkin</li><li>ii. Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu, pediatrik</li></ol>
<p><b>C. Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon/Hipoksemik Sendromlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>i. İdiyopatik, uyku ile ilişkili non-obstrüktif, alveolar hipoventilasyon</li><li>ii. Konjenital Santral Alveolar Hipoventilasyon Sendromu</li><li>iii. Medikal şartlara bağlı uyku ile ilişkili Hipoventilasyon/Hipoksemi (parenkimal ya da vasküler patoloji, alt solunum yolu obstrüksiyonu, nöromusküler veya göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ile ilişkili Hipoventilasyon/Hipoksemi)</li></ol>
<p><b>D. Diğer Uykuda Solunum Bozuklukları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>i. Uyku Apnesi/ Uykuda Solunum Bozukluğu, spesifik olmayan (uykuda solunum bozuklukları)</li></ol>

## **2.3.1 Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu**

### **2.3.1.1 Tanımı**

Apne en az 10 saniye süreli soluk durması olarak tanımlanmaktadır (11, 39). Tıkayıcı, santral ve miks olmak üzere üç apne tipi bulunmaktadır (11, 40, 41). Tıkayıcı apne; uyku sırasında solunum çabasının sürmesine karşın ağız ve burunda hava akımının olmaması, santral apne; hem solunum çabasının hem de ağız ve burunda hava akımının olmaması olarak tanımlanırken, miks apne santral apne gibi başlayan tıkayıcı apne gibi devam eden apne tipi olarak tanımlanmaktadır (11, 40). Hipopne en az 10 saniye süreli oksijen saturasyonunda %3-4 azalma ve nazal kanülde %30-50 amplitüd azalması olarak tanımlanmaktadır (11). En az 10 saniye süreli oksijen saturasyonunda gözle görülür düşüş olmadığı halde artmış solunum çabası sonrasında arousal ortaya çıkıyorsa solunum çabası ile ilişkili arousal (SÇİA) olarak tanımlanmaktadır (42).

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu (TUAS) uyku sırasında faringeal kollapsa bağlı komplet ya da parsiyel hava yolu obstrüksiyonu sonucu yüksek sesle horlama, aşırı gündüz uykululuğu, bozulmuş uyku ve sık uyanmaların eşlik ettiği yaygın bir uyku bozukluğudur (8, 9). Yapılan farklı epidemiyolojik çalışmalarda uykuda solunum bozukluklarının en yaygın olanı TUAS'tır (11).

### **2.3.1.2 Tarihçesi**

İsa'nın doğumundan 360 yıl önce Büyük İskender devrinde Pontus Heracleasi denilen Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan zalim Dionysius'un uyku apnesinin bütün belirtilerine sahip olduğu tarih kitaplarında geçmektedir. Kralın aşırı derecede şişman olduğu, horladığı ve çirkinliğini örtmek için önüne büyük bir sandık koyarak halkın önüne çıktığı anlatılmaktadır. Apneye girdiği zaman, uyandırılması için yanındakilerin vücuduna iğne batırdıkları ve iğne yağ dokusundan geçerken uyanmadığı, ancak derine girdiğinde kendine geldiği anlatılmaktadır. Dionysius'un oğlunun da kendisi gibi olduğundan bahsedilmektedir (43).

On dokuzuncu yüzyılın başlarında yaşamış olan Charles Dickens Londra’da “Pickwick” isimli bir kulüpte bulunanları bütün özellikleriyle kaleme almış ve bunları gazetesinde “Pickwick Paper” adıyla yayınlamıştır. Dickens sonradan bunları “Posthumous Papers of the Picwick Club” adıyla bir kitap haline getirmiştir. Bunlardan biri de kırmızı yanaklı Joe isimli karakter tombul, aptal görünümde, olur olmaz yerde uyuklayan, horlayan ve herkes tarafından aşağılanan kulüp hizmetkârıdır. Dickens'in bu kitabını okuyan uyku apnesi kliniğini bilen biri sendromun klinik özelliklerinin tümünün bu kitapta tariflendiğini hemen farkeder. Bu nedenle uyku apnesinin tarihçesi denilince, Dickens’ın kitabı akla gelmektedir (37, 43). Burwell ve arkadaşları 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan hipoventilasyonu “Pickwickian Sendromu” diye adlandırmışlardır (37, 43).

Osmanlı döneminde de tahta çıktığında 64 yaşında olan padişah V. Mehmet Reşat’ın kilosu nedeniyle, Eyüp’teki cülus töreninde Osman Gazi’nin kılıcını kuşanırken kemerin bele takılmasının sorun olduğu yazılmaktadır. Freely’nin Ayşegül Çetin tarafından dilimize çevrilen kitabında, V. Mehmet Reşat için, “Topkapı Sarayı’na son gidişinde dua etmek için tek başına Hırka-i Saadet dairesine girdi. Ancak içeride o kadar uzun süre kaldı ki, telaşlanan adamları daireye daldılar ve Sultan’ı, hırka-i şerifin bulunduğu altın mahfazanın üzerine uzanmış uyurken buldular. Hemen onu uyandırarak Dolmabahçe Sarayı’na götürdüler” diye yazmaktadır. Bu nedenle V. Mehmet Reşat’ta da uyku apnesi olduğu düşünülmektedir (43).

Uykuda ilk fizyolojik kayıtlama, 1923’te MacWilliams tarafından kan basıncının uyku esnasında düşmesi ve belirli periyotlarda dalgalanmalar gösterdiğinin bildirilmesi kabul edilmektedir. Bunu 1937 yılında Loomis ve arkadaşlarının hızlı göz hareketleri olmayan (Non-Rapid Eye Movements) (NREM) uykuya ait elektroensefalografi (EEG) değişikliklerini göstermesi ve Aserinsky ve Kleitman’ın hızlı göz hareketlerinin (Rapid Eye Movements) (REM) olduğu uykuya ait değişiklikleri göstermesi takip etmiştir. TUAS tanısında kullanılan tetkiklerden polisomnografi (PSG) terim olarak ilk kez 1974 yılında Stanford Üniversitesinden Holland ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve uykuda fizyolojik parametrelerin eşzamanlı kayıtlaması ve analizi olarak tanımlanmıştır (44).

### 2.3.1.3 Prevelans

Popülasyon tabanlı çalışmalarda 50 yaş üzerinde semptomatik TUAS prevelansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bildirilmektedir (8, 9, 11, 45, 46, 47, 48, 52). Ancak TUAS çoğunlukla asemptomatiktir ve orta yaş popülasyonda olası sıklığı %20-30 olarak bildirilmektedir (8). Yapılan bir çalışmada genel popülasyona bakıldığında Apne/hipopne indeksi (AHİ) 10'un üzerinde olanlarda prevelans kadınlarda %15, erkeklerde %19 bulunmuştur (45). Yapılan başka bir çalışmada ise AHİ 5'in üzerinde olanlarda prevelans erkeklerde %24, kadınlarda %9 bulunmuştur (48, 49, 50). Prevelans yaş, aşırı kilo ve farklı etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (11). TUAS prevelansı Hispaniklerde %37, Beyazlarda %33, Japonlarda %18 olarak bildirilmektedir (50). Irk ve etnik gruplar arasındaki prevelans farkının vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımındaki farka bağlı olduğu düşünülmektedir (50). Prevelans beyazlarda %4.9 iken, beyaz olmayanlarda %16.3'tür (48). Beyaz ırkta ve Asyalılarda prevelans benzerdir. Bu nedenle TUAS sadece gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de görülmektedir (11). Altmış beş yaş üzerinde uykuda solunum bozukluğu prevelansı artmaktadır ve yaklaşık %10'dur (11).

### 2.3.1.4 Patofizyoloji

Uykuda üst solunum yolunun daralması normal fizyolojik bir olaydır. Obezite, kraniyofasial anormallikler ve tonsiller büyüme gibi bazı durumlar normal olan bu daralmayı daha da arttırmaktadır (9, 51). Anatomik açıdan bakıldığında dar hava yolu geniş olana göre kollapsa daha eğilimli bulunmaktadır (8). Hava yolunun daralması ile solunum rezistansı artmakta, horlama gelişmekte, hipoventilasyon ve apneler meydana gelmektedir (9).

TUAS hastalarında parafaringeal bölgede aşırı yağ birikimi sonucu üst solunum yolu daralması meydana gelmektedir (8, 39, 48). Erkeklerde yağ birikiminin en fazla olduğu bölgeler, mandibulanın anterior iç bölümü ile palatal seviyenin arkasıdır (48). Ayrıca tonsiller ve dil hipertrofisi, retrognati ve hyoid kemiğin aşağı yerleşimi sonucunda üst solunum yolu daralması ve TUAS gerçekleşebilmektedir (8).



Diğer anatomik temelli predispozan faktör ise farinksin uzunluğudur (8, 52). TUAS'lı hastalarda farinks TUAS'ı olmayanlara göre daha uzundur (8). Farinks erkeklerde kadınlara göre daha uzun ve daha geniştir (39, 52). Menapoz öncesi TUAS'ın erkeklerde daha fazla gözlenmesinin nedeni bu olabilir. Nitekim TUAS'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyon gelişiminde anatomik ve nöromusküler faktörler bir arada bulunmaktadır (8). Farinksin dilatatör kaslarının tonik ve fazik kontraktıl aktivitesi faringeal bütünlüğün korunmasına yardımcı olmaktadır (8). Hava yolu kollapsının bir nedeni de faringeal dilatatör kasların bozulmuş aktivitesidir (8). Kadınlarda üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi daha yüksektir (39). Bu nedenle menapoz öncesi kadınlarda TUAS daha az görülüyor olabilir. Uyanıklığa göre uyku sırasında faringeal açıklığın daraldığı bilinmektedir (8). REM sırasında bazı dilatatör kasların fazik aktivitesi azalmaktadır (8). Faringeal dilatatör kasların kontrolünü sağlayan refleks mekanizmaları olan kemoreseptör ve mekanoreseptörlerin uyku sırasında azaldığı görülmüştür (8). TUAS'ı olanlarda olmayanlara göre faringeal dilatatör kasların aktivitesinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır (8, 11).

Horlama ve TUAS'ın patofizyolojisinde altta yatan sebebin nörojenik olduğunu destekler hayvan deneylerine ait bulgularda saptanmıştır (10, 53). Mesela, serotonerjik nöronların kemosenitivitesindeki gelişimsel bir gecikme normalde fizyolojik uykuda azalmış olan santral kemoresepsiyonu hızlandırarak uykuya ilişkili solunum bozukluğu geliştirmektedir (54). Ayrıca Bulldog köpeklerinde uykuya ilişkili faringeal motor nöronların eksitasyonundaki azalma 5-HT antagonizmasına bağlanmıştır (55).

Hayvan deneylerinde gözleendiği üzere uzun süreli fasilitasyon, intermittan hipoksiye karşı gelişmiş respiratuvar plastisite modelidir. Uzun süreli fasilitasyon solunum yollarının açıklığını sağlayarak uykuya ilişkili solunum bozukluklarına yatkınlık hazırlayan faktörleri kompanse edebilir. Bunun anestezili ratlarda serotonin bağımlı olduğu bulunmuştur. Fakat serotonin uzun süreli fasilitasyonun indüklenmesinden sorumlu olduğu, sürdürülmesinden sorumlu olmadığı bildirilmiştir (56). Uyku-uyanıklık durumlarında respiratuvar motor aktiviteyi düzenlemede endojen serotonerjik raphe nöronlarının aktivitesinin az olduğu gösterilmiştir (56).

Eksitator hipoksik ventilatör yanıt ile periferik hipoksiye hassas kemoreseptörlerden gelen girdiler glutamaterjik nöronlarla pre-Bötzinger kompleksini de

içeren ventral respiratuar kolumnaya projekte olur. İn vitro çalışmalarda hipoglossal motonöronlara rapheden gelen girdilerin çoğu glutamaterjiktir ve serotonin presinaptik etkiyle bu eksitator nörotransmitterin salınımını baskılar. Bu nedenle, hipoglossal motor nükleus seviyesinde serotonin reseptör antagonisti verildiğinde bilinci açık ratlarda genioglossus aktivitesi artmıştır (57).

Fizyolojik çalışmalar oreksinlerin solunumu arttırdığını, oreksin eksikliğinin ventilatuar cevapları azalttığını göstermektedir. Oreksini eksik olan farelerde uyku apnesi geliştiği, ekzojen oreksin verilinceyse frenik ve hipoglossal aktivasyonunun indüklendiği gösterilmiştir (58). TUAS'lılarda serum oreksin-A düzeyleri farklı çalışmalarda farklı bulunmuştur. Çalışmalardan birinde oreksin seviyesinin arousallardan ve hipoksemik dönemlerden bağımsız olarak düşük bulunurken diğerinde yüksek saptanmıştır. BOS düzeyinin bakıldığı başka bir çalışmada ise kontrollerle arasında fark bulunmamıştır (59, 60, 61).

Yapılan bir çalışmada TUAS'ın, inspiratuar eforla ilişkili bilginin kortikal işlenmesinde uykuya özel bastırma, azalmayla bağlantılı olduğunu göstermektedir (62, 63).

Ayrıca TUAS şiddetinin proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- $\alpha$  ilişkisi bulunmaktadır (10). Nokturnal hipoksi sırasında Nükleer Faktör Kappa B (NF-KB) yolu ile dolaşan monositler ve adipoz doku tarafından karaciğerde CRP üretiminin majör tetikleyicisi interlökin-6 (IL-6) üretilmektedir (10). Uyku bozukluklarında IL-6 inflamatuvar süreçleri düzenlemektedir (10). Nitekim, TUAS'ın kronik düşük dereceli inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir (13). Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada IL-6 gen varyantlarının TUAS'la ilişkisi bulunmuştur (10).

### 2.3.1.5 Risk Faktörleri

TUAS risk faktörleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5:** TUAS Risk Faktörleri

Genetik
Cinsiyet
Yaş
İrk/ etnik köken
Obezite
Boyun çevresi
Bel çevresi
Kraniofasial anormallikler
Sigara
Alkol
Hipotiroidi
Hormonal nedenler (Gebelik ve Menapoz)

#### 2.3.1.5.1 Genetik

TUAS gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (11). Birinci derece akrabalarında TUAS olanlarda olmayanlara göre TUAS gelişme riski 1.5-2 kat fazla bulunmaktadır (11). Ailede TUAS'ı olanlarda TUAS gelişimi diğerlerine göre daha sık görülmektedir (39). Birkaç çalışmada AHİ kalıtımı %30-35 olarak bildirilmektedir (39).

#### 2.3.1.5.2 Cinsiyet

TUAS erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazla görülmektedir (11). Uyku kliniklerine başvuran erkeklerde kadınlara göre TUAS 8-10 kat fazla görülmektedir (50). Yapılan bir kohort çalışmada hastaların %74'ü erkek bulunmuştur (50). Kadınlar tüm gruplar karşılaştırıldığında erkeklere göre daha düşük AHİ'ye sahiptir (50). TUAS

kadınlarda erkeklere göre daha az şiddette bildirilmektedir (50). Bunun nedeni olarak da farinksin erkeklerde kadınlara göre daha uzun ve daha geniş olması (39, 52), kadınlarda üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesinin daha yüksek olması olabilir (39). TUAS'ın erkeklerde sık görülmesinin bir sebebi gövde ve boyun bölgesinde androjenik tipte yağ dağılımıdır (8, 11). Kadınlarda erkeklere göre apne eşiği daha düşüktür. Erkeklerde kadınlara göre arousal daha büyük solunumsal dengesizliğe neden olmaktadır (52).

### **2.3.1.5.3 Yaş**

TUAS için pik yaş 50 olarak bildirilmektedir (9). Bazı çalışmalarda 50 yaşın üzerinde prevelans hafif kademeli olarak düşme eğilimindedir (9). TUAS ise yaşlılarda daha az şiddette görülmektedir (48). Yaşlılarda gündüz aşırı uykululuk fazla görülürken basit horlama azalmaktadır (48). Yapılan bir kohort çalışmada ortalama yaş 51 bulunmuştur (50). Başka bir çalışmaya göre 60 yaşına kadar TUAS sıklığı artış göstermektedir ve bu yaş üzerinde sıklık açısından değişiklikler göstermektedir (51). Başka çalışmalarda ise yaş arttıkça TUAS riskinin arttığından bahsedilmektedir (8, 11). Altmış beş yaş üzerinde TUAS riski 30-64 yaşa göre 2-3 kat daha fazladır (8). Yaşın artması ile birlikte parafaringeal bölgede yağ birikiminde artış, yumuşak damakta uzama ve farinks bölgesindeki yapılarda değişikliklerin TUAS ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (11, 39).

### **2.3.1.5.4 Irk / etnik köken**

Beyaz ırka göre Afro-Amerikalılarda TUAS riski daha yüksektir (8, 11). Sefalometrik ölçümler yapıldığında TUAS'ı olan beyazlarda hem kemik hem de yumuşak doku ilişkisi saptanmışken, Afro/Amerikalılarda sadece yumuşak doku ilişkisi bulunmuştur (48). Düşük sosyoekonomik düzeyin de özellikle Afro-Amerikalılar arasında TUAS'ın sık görülmesine neden olduğu düşünülmektedir (50).

### **2.3.1.5.5 Obezite**

Obezite kriteri toplumlara göre değişmektedir. Bu nedenle WHO'ya göre beyaz ırkta obezite kriteri  $30 \text{ kg/m}^2$  iken Japonlarda üst sınır  $25 \text{ kg/m}^2$  olarak bildirilmektedir (50). Yapılan bir kohort çalışmada ortalama VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$  bulunmuştur (50). TUAS'lıların %70'inin obez olduğu bildirilmektedir (10). Yüzde 10'luk kilo artışı TUAS riskini 6 kat arttırmakta (8) ve AHİ'de ise %32'lik artışa neden olmaktadır (9). Aksine %10'luk kilo kaybı AHİ'de %26'lık düşüşe sebep olmaktadır (9, 11). VKİ, 40'ın üzerinde olanlarda uyku apnesi prevalansı %40-90 artmaktadır (11). Vücut ağırlığında % 1 değişiklik AHİ'de %3 değişikliğe neden olmaktadır (40). Viseral obezite TUAS için majör risk faktörüdür (11). Viseral obezite santral obezite ile ilişkilidir. Santral obezite akciğer volümünü azaltarak faringeal kollapsa neden olmaktadır (11). Ayrıca boyun çevresinde yağ birikimine neden olarak havayolunu da daraltmaktadır (48). Obezite ve TUAS ilişkisi ile birlikte metabolik disregülasyon sonucu ateroskleroz riski artmaktadır (51). Kadınlar ile benzer VKİ ve bel çevresi olan erkeklerde vücudun üst bölümünde obezite daha çok görülmekte, bu da üst solunum yolu direncini arttırmaktadır (52).

### **2.3.1.5.6 Artmış boyun çevresi**

Erkeklerde 43 cm üzerinde ve kadınlarda 37 cm üzerinde boyun çevresinin TUAS riskini arttırdığı kabul edilmektedir (40). Boyun çevresi ile yumuşak damak uzunluğu ve kalınlığı arasında ilişki bulunmaktadır. Yumuşak damak uzunluğu ve kalınlığı arttıkça boyun çevresi de artmaktadır (48). Bazı çalışmalarda boyun çevresi en iyi belirteç olarak düşünülmektedir (48).

### **2.3.1.5.7 Artmış bel çevresi**

Erkeklerde bel çevresi için üst sınır 102 cm olup kadınlarda 88 cm kabul edilmektedir (64). Artmış bel çevresi obezite ve uykuda solunum bozuklukları için en iyi belirteç olduğu düşünülmektedir (64). Yapılan bir çalışmada erkek ve kadınlar arasında en güçlü korelasyon bel çevresi olup bunu boyun çevresi, bel kalça oranı,

VKİ ve Mallampati izlemektedir (64). Kadın ve erkeklerde bel çevresi AHİ ile ilişki bulunmuştur (64).

### **2.3.1.5.8 Kraniofasial anormallikler**

Uzakdoğulu ve Afrikalılarda TUAS prevalansı yüksektir. Altında yatan sebeplerden biri kraniaofasial anormalliklerdir (9). Kraniofasial morfoloji genetik olarak belirlenmektedir, bu nedenle kemik ve yumuşak doku yapıları bir nesilden diğerine aktarılabilmektedir (11). Kraniofasial morfoloji özellikle obez olmayan bireylerde farklı etnik gruplardaki TUAS riskini açıklamaktadır (11). Çinlilerde hyoid kemiğin aşağı yerleşimli olması ve maksillanın daha geride yerleşimi nedeni ile TUAS görülebilmektedir (11, 50). Beyazlar ve Çinliler ile yapılan bir çalışmada farklı üst solunum yolu ve retrognatinin VKİ ve boyun çevresine göre daha çok TUAS'a neden olduğu görülmüştür (11, 48, 50). Yüzün derinliği, mandibular açı ve vertikal büyüme indeksi gibi kraniaofasial ölçütler AHİ ile ilişkili olarak erkeklerde anlamlı bulunmuştur (50). Sekonder kraniaofasial anomaliler (ör. travma, akromegali) de dil kökü anormalliği yaparak faringeal hava yolu kollapsına yatkınlık oluşturur ve bu yolla uyku apnesine neden olabilmektedir (48).

### **2.3.1.5.9 Sigara**

Sigara tüketimi, horlama ve uykuda solunum bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (11, 49). Bir çalışmaya göre sigara içenlerde içmeyenlere göre orta ve ağır TUAS daha yüksek bulunmuştur (11, 49). Uykuda solunum bozuklukları ile sigaranın ilişkisi doz bağımlı olarak bildirilmektedir (49). Halen sigara içenlerde sigarayı bırakan ve hiç içmeyenlere göre TUAS riski 2.5 kat artmış olarak bildirilmektedir (49). Hiç sigara içmeyenlere göre ağır içicilerde ( $\geq 30$  paket/yıl) AHİ daha yüksek olarak bildirilmektedir (49). Sigara içme prevalansı TUAS'lılarda %35 iken, TUAS olmayanlarda %18'dir (49). Farklı bir bakış açısından sigara içenlerde daha ağır düzeyde noktürnal hipoksi görülmektedir (49). Sigara hava yolu inflamasyonuna yol açarak üst solunum yolunun yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozduğu için kollapsibiliteye neden olmaktadır (11). Sigara kronik mukozal inflamasyonu

tetiklemekte mukozal ödeme neden olarak epitelyum kalınlaşmasına ve siliyer fonksiyon kaybına neden olmaktadır (49). Nikotin medullanın ventrolateral yüzeyine yakın bölgedeki nöral yapıları harekete geçirerek ventilasyonu arttırmaktadır (49). Hayvan modellerinde nikotinin üst solunum yolu rezistansını azalttığı bildirilmektedir (49). Nikotinin stimülan etkisi geçicidir (49). Sigara içtikten sonra nikotin düzeyi 5-10 dakikada pik yapmakta ve 60 dakika sonrasında azalmaya başlamaktadır (40). Bu nedenle tıkaçıcı ve miks apneler birinci saatle karşılaştırıldığında ikinci saatte artış göstermektedir (49). Bu nedenle gece nikotin seviyeleri düşeceği için 'rebound' etki olarak apne artmaktadır (49). Pasif içicilik TUAS için risk olarak kabul edilmemektedir (48).

#### **2.3.1.5.10 Alkol**

Alkol tüketimi de TUAS için bir risk faktörüdür (11, 39, 49). Alkol tüketimi apne süresinde uzamaya neden olarak ciddi hipoksemiye neden olmaktadır (14, 15). Alkol üst solunum yolu dilatör kaslarında relaksasyona ve üst solunum yolu rezistansında artışa neden olarak TUAS'a neden olabilmektedir (11).

#### **2.3.1.5.11 Hipotiroidizm**

Hipotiroidi üst solunum yolunda anormalliklere ve hava geçişine engel olarak horlamaya ve/veya uyku apnesine neden olabilmektedir (48).

#### **2.3.1.5.12 Hormonal nedenler**

**2.3.1.5.12.1 Gebelik:** Gebelikte artmış östrojen ve progesteron seviyeleri horlama ve TUAS için risk faktörüdür (50). Franklin ve arkadaşları İsveç'te 502 gebe ile yaptıkları bir çalışmada gebeliğin son haftasında annelerin %23'ünde horlama tespit etmişlerdir (65). Azalmış karın içi basıncı ve artmış toraks direnci nedeniyle gebelikteki horlama ve TUAS gestasyonel hipertansiyona ve preeklampsiye neden olmaktadır (50).

**2.3.1.5.12.2 Menopoz:** Menopoz ile birlikte hormonal çevre değişmektedir. Perimenopozal dönemde östrodiol, inhibin ve testosteron düzeyinde azalma, foliküler stimüle edici hormon ve lüteinize edici hormonda artış ile birlikte büyük hormonal dalgalanmalar olmaktadır (52). Bu hormonal değişikliklerle birlikte ilişkili olarak fiziksel, fizyolojik ve psikolojik değişikliklerde uykuyu etkilemektedir (52). Premenopozal kadınlarda insomni prevalansı %33-36 iken postmenopozal kadınlarda %44-61'dir (52). Postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre TUAS riski 2-4 kat daha yüksektir (8, 11, 39). Postmenopozal kadınlarda VKİ'den bağımsız olarak TUAS daha sıktır (9). Hormonal terapi alan postmenopozal kadınlarla premenopozal kadınların prevalansı aynıdır (9, 11). Bunun da nedeni östrojenin koruyuculuğudur (9, 11, 39). Menstrüal siklus hormonal dalgalanmalar ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda foliküler faza oranla luteal fazın uykuya başlama latansını ve uyku etkinliğini azalttığı, subjektif olarak uyku kalitesini bozduğu bildirilmiştir (52). Menstrüasyonla ilişkili hipersomninin adet görme ile birlikte düzeldiği görülmüştür (52). Menopozla cinsiyet farkı daha az belirgin olmakta ve TUAS prevalansı postmenopozal kadınlarda (%16), erkeklere (%24) yaklaşmaktadır (9, 45).

### **2.3.1.6 Klinik Özellikleri**

TUAS'ın tipik semptomları horlama, gündüz aşırı uykululuk (GAU) ve tanıklı apnedir (39, 52). TUAS'lı erkekler daha çok horlama ve GAU ile başvururken kadınlar insomni, kabus görme, depresyon ya da yorgunluk (fatigue) gibi atipik semptomlarla başvurmaktadır (50, 52). Kadınlar doktora başvururken, eşleri eşlik etmediği için horlama ve tanıklı apne bilgisi alınamamaktadır (52).

Aslında semptomlar doktora başvurmadan yıllar öncesinde başlamaktadır. Hastalarda noktürnal tıkaçıcı solumaya bağlı horlama, tıkanma, aralıklı uyanma, uyku süresinde kısalma ve sabah erken saatlerde uyanma görülmektedir (8). Noktüri sıklıkla görülmektedir (8). Hastalar tarafından sıklıkla noktürnal semptomlar gün içerisinde belirgin ortaya çıkmadıkça önemsenmemektedir (8).

GAU ve kronik yorgunluk TUAS hastalarının en çok yakındığı durumlardır (8). Hastalığın erken safhasında televizyon izlemek gibi sedanter aktiviteler sırasında



hastalar uyuklamaktadır (8). Bu safhada sıklıkla hipersomnolans yorgunluk olarak yorumlandığı için hastalar tarafından önemsenmemektedir (8). Semptomların şiddeti kilo alımı, yaşlanma ya da menopozla birlikte artmaktadır (8).

TUAS'ın morbiditesi düşünüldüğünde gündüz aşırı uykululuğu da göz önüne alınırsa TUAS motorlu taşıt kaza riskini 2-7 kata kadar arttırmaktadır (8, 9, 11, 39, 51, 65).

Ayrıca hastalarda sabah baş ağrıları, ağız kuruluğu ve boğaz ağrısı görülmektedir (8). Loh ve arkadaşları TUAS'lı hastaların % 48'inde sabah baş ağrısı tespit etmişlerdir. Bu baş ağrıları 30 dakikadan kısa sürmekte ve şiddeti TUAS şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (65).

Kadınlarda GAU ve tıkayıcı semptomlardan daha çok insomni, çarpıntı ve ayak bileği ödemi görülmektedir (8). Hafif şiddetli TUAS'lı kadınlarda kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, irritabl barsak sendromu ve migren görülmektedir (8).

Horlaması olan annelerden doğan çocuklarda gelişme geriliği saptanmıştır (65).

TUAS sadece hastaları değil yatak partnerlerini de etkilemektedir (39, 65). İş performansını etkilemesinin yanı sıra boşanma gibi psikososyal sonuçlara da neden olabilmektedir (39). Yatak partnerleri uyku etkinliklerinin düşüklüğünden, uykuyu sürdürmemekten yakınmaktadırlar (39).

TUAS klinikte unutkanlık, dikkat eksikliği, empotans, depresyon ve çarpıntı (aritmi) gibi başka durumlara da neden olabilmektedir (66).

### **2.3.1.7 Tanısı**

TUAS tanısının konulmasında PSG altın standarttır (8, 9, 11, 51, 39). Apne şiddeti eskiden apne/hipopne indeksine (AHİ) göre değerlendirilmekteydi (11). AHİ 5-14 hafif, AHİ15-29 orta, AHİ  $\geq$ 30 ağır TUAS olarak değerlendirmektedir (8, 11, 39). Bugün için şiddete göre TUAS sınıflaması yapılmamaktadır.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması El kitabına göre Tanı Kriterleri (ICSD 2007) (42):

A, B, ve D veya C ve D erişkin TUAS kriterlerinin karşılanması tanıyı koydurur.

A- Aşağıdakilerden en az biri;

i. Kişi uyanıklıkta sebepsiz uyku epizodlarından, gündüz uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk veya insomniden yakınıdır.

- ii. Kişi nefes daralması, soluk tutma veya boğulma ile uyanır.
- iii. Yatak partneri gürültülü horlama, soluk durması ya da her ikisinden bahseder.

#### B- Polisomnografik bulgular

- i. Anormal solunum olayı indeksi (ASOİ) (örn. apne, hipopne veya SÇİA) 5 ve üzerinde olması
  - ii. Her solunum olayının tümünde ya da bir bölümünde solunum çabası varlığı (SÇİA varlığında bu en iyi özofagus manometre ile gözlenir)
- veya

#### C- Polisomnografik bulgular

- i. ASOİ (örn. apne, hipopne veya SÇİA) 15 ve üzerinde olması
- ii. Her solunum olayının tümünde ya da bir bölümünde solunum çabası varlığı (SÇİA varlığında bu en iyi özofagus manometre ile gözlenir)

D- Solunum bozukluğunun başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik hastalıkla, ilaç veya madde kullanımıyla açıklanamaması.

Altın standart PSG'dir ancak GAU için Epworth Uykululuk Skalası (EUS) skalası (67), insomni için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) (68) veya STOP skalası veya STOP/BANG testi (69) de tanıya yardımcı olmak için kullanılan subjektif testlerdir.

### 2.3.1.8 Komorbidite ve Patofizyolojileri

TUAS daha önce lokal ve üst solunum yolu hastalığı olarak düşünülürken solunum sistemine ek olarak santral sinir sistemini ve kardiyovasküler sistemi de içine aldığı için sistemik bir hastalık haline gelmektedir (10). TUAS, ateroskleroz gelişiminde risk faktörüdür (4). TUAS, kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (11). Birkaç çalışmada HT, KAH, pulmoner hipertansiyon ve inmenin TUAS ile ilişkisi gösterilmektedir (10). TUAS; HT, KAH, aritmi, kalp yetmezliği ve inmeye neden olması ile kardiyovasküler morbidite için bir risk faktörüdür (8, 10, 33, 39, 45). Ayrıca nörokognitif etkilenme, duygu durum bozuklukları ile de ilişkili bulunmuştur (8).

### 2.3.1.8.1 TUAS-Ateroskleroz

Karotid arter İMK erken dönem ateroskleroz için önemli bir belirteçtir (70). Karotid arter İMK ile AHİ arasında pozitif bir ilişki vardır (70). TUAS'ın şiddeti ile de karotid arter İMK arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (8).

Bassetti ve Aldrich'in yapmış olduğu çalışmalarda TUAS'ın ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). TUAS'ta çoklu proaterojenik faktörler bulunmaktadır (46). TUAS ve ateroskleroz arasındaki mekanizma birçok kaskadı ve bunların birbiri ile ilişkisini içerdiği için tam olarak bilinmemektedir (46). TUAS erken ateroskleroza neden olduğu için karotid arter İMK'yi arttırmakta ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olmaktadır (40, 51, 71). Noktürnal oksijen desatürasyonu ve artan kan basıncı düzeyleri TUAS'lı hastalarda karotid arter duvar hipertrofisine neden olmaktadır (51). TUAS artmış trombosit aktivasyonu, artmış fibrinojen ve trombotik riskin diğer potansiyel belirteçleri ile ilişkilidir (8). İMK artışı sadece TUAS ya da hipertansiyonu olanlarda %19, TUAS ve hipertansiyonu olanlarda %40 artmış bulunmuştur (71). Artmış İMK inme ve myokard enfarktüsü için risk faktörüdür (72). Kadınlarda İMK erkeklere göre daha düşük bildirilmiştir (70). Erkeklerde TUAS için karotid arter İMK'nin önemi daha da artmaktadır (70). Karotid arter İMK ve TUAS ilişkisinde yaş önemli bir faktördür (70). Karotid arter İMK'nin 0.9 mm üzerinde olması endotel hasarını göstermektedir (70). Sun ve arkadaşları 0.5 mm'den büyük karotid arter İMK'nin ateroskleroz riskini arttırdığını bildirmişlerdir (70). Yapılan bir çalışmada TUAS'lılarda karotid arter İMK 0.9 altında fakat 0.5 üzerinde bulunmuştur (70). Yapılan bir çalışmada TUAS'lılarda %22 oranında aterom görülürken kontrol grubunda bu %3.7 oranında bulunmuştur (14).

TUAS'ın aterosklerotik süreçlerle ilişkisi bulunmaktadır (8), hatta biraz önce de değinildiği gibi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (4, 46). TUAS'lı genç bireylerde apolipoprotein E4 düzeyi anlamlı bulunmuştur (11). Yapılan bir çalışmada apolipoprotein E eksikliği olan farelerde spontan aterosklerotik plak geliştiği görülmüştür (11).

Horlamanın oluşturduğu titreşim sonucu karotid aterosklerozu gelişebilmektedir (46). Horlama aterojenik bir faktör olup karotid arter duvarını

çevreleyen dokularda inflamasyonu tetiklemekte ve ateroskleroza neden olmaktadır (46, 71).

Kronik inflamasyonun ateroskleroz patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir (8, 4, 39). İntermittan hipoksi TUAS patofizyolojisinin ana ögesiştir (10). Kronik intermittan hipoksi, proenflamatuar mediatörlerin üretimini arttıran aktive B hücrelerinin NF-KB hafif zincirini aktive etmektedir (8). NF-KB; siklooksijenaz 2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOS) üretimi düzenlemektedir (10). İntermittan hipoksi, iskemik reperfüzyon hasarına yol açan bir mekanizmadır (10). TUAS'ın pro-oksidatif bir durum olduğu düşünülmektedir (45). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini tetiklemektedir (10). Bir kaç oksidatif stres belirteci TUAS'ta artmaktadır (10). TUAS hastalarında dolaşımda proinflamatuvar mediatörlerin artışı ile vasküler endotel ve lökosit arasında etkileşim meydana gelmektedir (51).

TUAS'lı fare modellerinde intermittan hipoksi ile birlikte leptinin inflamasyonu aktive ettiği ve selüler hasarı kolaylaştırdığı görülmüştür (10). Leptin üretiminin ana tetikleyicisi obezitedir (10). Bunun yanında Kapsimalis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada obeziteden bağımsız olarak noktürnal hipoksi leptin düzeyi ile ilişkilidir (10). Hipoksi leptin seviyesini arttırabilmektedir (10). İnterselüler Adezyon Molekülü (ICAM)-1, Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (VCAM)-1 ve E-selektin düzeyleri TUAS'ta artış göstermektedir (45). Adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin oksijen desatürasyonu ile ilişkisi bulunmuştur ve bunlar karotid arter İMK'de artışa neden olmaktadır (51). Leptin de ateroskleroz patogenezinde rol oynamaktadır (51). Leptin; dentritik hücre, makrofaj ve T hücreler gibi immün hücreler tarafından inflamatuvar sitokin üretimini arttırmakta, trombosit agregasyonuna neden olmakta ve damar düz kas hücrelerinde migrasyona, hipertrofiye ve proliferasyona neden olmaktadır. Yağ hücresinden salgılanan anoreksijenik hormon olan leptin beyine doyumluk sinyalleri göndermektedir. Mideden salgılanan oreksijenik hormon olan ghrelin ise iştahla ilgili uyarılar göndermektedir (40). Spiegl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez olmayanlarda 6 gece boyunca 4 saatlik uyku sonrası leptin seviyelerinde azalma, ghrelin seviyelerinde artma ve bunun sonucunda açlık, iştahta azalma ve sempatik aktivasyon meydana gelmektedir (40).

CRP'nin vasküler inflamasyona katkısı olduğu düşünülmektedir (45, 73). Artmış CRP'nin kardiyovasküler riski arttırdığı bilinmektedir (8). TUAS'lı hastalarda CRP'nin yükseldiği bilinmesine rağmen obezite gibi komorbidite ile ilişkisi daha anlamlı bulunmuştur (51). Karotid arter İMK'nin CRP, IL-6 ve TUAS şiddeti ile ciddi ilişkisi bulunmasına rağmen CRP ile TUAS ilişkisinin anlaşılması için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (10). CD8<sup>+</sup> T hücre ve CD4<sup>+</sup> T hücre alttipleri tarafından üretilen sitokinler ve CD8<sup>+</sup> T hücre toksisitesine bağlı olarak TUAS'ta ateroskleroz gelişimine neden olan inflamatuvar değişiklikler olmaktadır (51). Lökotrien B4 (LTB4) inflamasyon ve aterojezeze neden olan bir lipid mediatörüdür. Ciddi ve orta nokturnal hipoksiyle birlikte LTB4 üretimi ile birlikte karotid intima media yerine karotid arter lümen çapında artışa neden olmaktadır (51). TUAS hastalarında inflamatuvar sitokinler, kemokinler, IL-6, IL-8 ve ICAM-1, monosit kemotaktik protein 1/C-C kemokin ligand 2 (MCP-1/CCL2), TNF- $\alpha$  gibi adezyon moleküllerinin de plazma seviyelerinde artış olmaktadır (51). IL-6 aterojezede anahtar rol oynamaktadır (45). Carpagnano ve arkadaşları TUAS hastalarında IL-6 ve 8- isoprostan düzeylerinde artış tespit etmiştir (51).

TUAS endotel fonksiyonunu etkilemektedir (10). Birkaç çalışmada TUAS'lılarda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (45). Endotel disfonksiyonu ateroskleroz için önemli bir mekanizmadır (40, 46). Endotel disfonksiyonu TUAS'taki ateroprogresyonda artan öğelerden biridir (10). TUAS'ta vasküler homeostaza katkıda bulunan endotel progenitor hücrelerin (EPC) düzeylerinde azalma ve fonksiyonlarında bozulma gözlenmiştir (45). Yapılan bir çalışmaya göre TUAS'lılarda EPC düzeyinde düşme ile birlikte vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde artış gözlenmektedir (45). Kontrol grubuna göre TUAS'lılarda endotelial nitrik oksitaz (eNOS) ve fosforile NOS düzeyleri düşmektedir (45). Kontrol grubunda nitrotirozin ve siklooksijenaz-2 düzeyleri 5 kat artış göstermiştir (45).

TUAS'lı hastalarda hipoksiyle indüklenen faktör (HIF)-1 yolunun aktivasyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), iNOS, endotelin-1 gibi HIF-1 proteinleri TUAS'lı hastalarda artmaktadır (10). NF-KB yukarıda bahsedilenlere ek olarak intraselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 gibi adezyon moleküllerinin overekspresyonunu aktive etmektedir (10). NF-KB, TUAS hastalarında sağlıklı

bireylere göre yüksek oranda aktive olmaktadır (10, 46). İntermittan hipokside kısa süreli hipoksi HIF-1 stabilizasyonunu engellemekte ve siklik reoksijenizasyon mitokondrial disfonksiyona neden olmaktadır (10). Bu da NF-KB yolunun tek başına aktivasyonuna neden olmaktadır (10).

TUAS hastalarında nitrik oksit biyoavalibilitesindeki azalmaya bağlı endotel disfonksiyonu gelişmekte ve erken ateroskleroza neden olmaktadır (51). TUAS'lılarda hastalığın şiddeti ile P-selektin artışı arasında ilişki bulunmaktadır (45). P-selektin trombositlerde bulunmaktadır. Lökosit ve trombosit ilişkisinde görevlidir (45). P-selektine bağlanan glikoprotein olan ligant 1'in ateroskleroza başlattığı düşünülmektedir (45). Lektin benzeri oksidize düşük dansiteli lipoprotein reseptörü 1 (LOX1 ) endotel hücreindeki oksitlenmiş düşük dansiteli lipoprotein (oksi-LDL) resöptörüdür ve proaterojenik durumlarda artış gösterir (45). Akinnusi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre kontrol grubuna göre TUAS'lılarda LOX1 düzeyi 3 kat yüksek bulunmuştur (45). TUAS'lı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında dolaşımdaki endotel hücreleri ve apoptoz düzeyinde artış bulunmuştur (45).

TUAS'lı hastalarda da lipit metabolizması ile ilgili multipl anormallikler gözlenmektedir. Birçok çalışmada düşük HDL, artmış total kolestrol ve trigliserit dislipidemi olarak düşünülmektedir (47, 51). İntermittan hipoksi çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyini arttırmaktadır (46). VLDL, intermittan hipoksi ile karaciğerden lipoprotein salınımını arttırmakta ve lipoprotein klirensini azaltmaktadır (46). Lipid biosentezinde önemli rolü olan stearoyl koenzim A desaturaz 1 intermittan hipokside artış göstermektedir (46). Azalan lipoprotein klerensi sonucu dislipidemi meydana gelmektedir (46). Yapılan birkaç çalışmada TUAS'ta total kolestrol, LDL, trigliserit düzeylerinin arttığı, HDL düzeyinin azaldığı bildirilmektedir (46). Dislipidemi, HDL düzeyinde azalmadan bağımsız olarak artmış total kolesterol ve trigliserit olarak tanımlanmaktadır (74). İntermittan hipoksi ile dislipidemi arasında ilişki henüz net olarak anlaşılammıştır (47, 74). TUAS'lılarda hiperkolesterolemi prevalansı %61.1 iken hipertrigliseridemi %55.3, hiperürisemi %25.8'dir (74).

Aterojenezin oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir (46). Reaktif oksijen ürünleri tarafından poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu

aldehit oluşumuna neden olmakta bu da apolipoprotein B-100'de lizin rezidülerinin modifiye olmasına ve LDL'nin oksitlenmesine neden olmaktadır (46). Oksitlenmiş LDL makrofajlar tarafından alınınca köpüksü hücreler oluşur ve ateroskleroz meydana gelir (46). Köpüksü hücrelerin birleşimi ile yağlı çizgilenmeler oluşmakta, lipitlerin birikimi ile inflamasyon sonucu fibrozis meydana gelmektedir. Sonuç olarak fibröz plaklar gelişmektedir (46). Fibrozis ve dengesiz plaklarla rüptür ve tromboz meydana gelir (46). Rüptür ve tromboza kadar geçen süre ise asemptomatiktir (46). Ancak karotid arter İMK'da kalınlaşma ile kendini gösterir (46).

Fare deneylerinde kronik intermittan hipoksi sonucu, sterol düzenleyici elementi bağlayan protein (SREBP)-1 transkripsiyon faktörü ile trigliserid ve fosfolipid biyosentezinin önemli geni olan stearyl- CoA desaturaz (SCD)-1 üzerinde düzenleyici etkisi olan HIF-1'in aktif hale gelmesi ile lipoprotein ve lipid peroksidasyonu sonucu dislipidemi meydana gelmektedir (74). SREBP-1 hipoksi olmadan da yüksek insülin seviyelerine yanıt olarak aktifleşmekte ve lipojenik gen ekspresyonunun yanında yağ asid sentezi ile trigliserid birikimine neden olmaktadır (74). TUAS'taki oksidatif stresin sadece lipid peroksidasyonunu değil aynı zamanda, HDL düzeyinden daha çok, HDL'nin fonksiyonunu etkilediği görülmektedir (47, 74).

HDL'nin aterojenezdeki etkisi tam anlaşılacakla birlikte monosit kemotaktik protein 1'in HDL inhibisyonu yapması sonucu endotel hasarı oluşmakta, bu da ateroskleroza sebebiyet vermektedir (74).

TUAS'lı hastalarda nokturnal hipoksi şiddeti ile ilişkili olmak üzere mikropartikül düzeyleri yüksek bulunmuştur (10). Mikropartiküllerin TUAS'ta aterojenik süreçte endotel disfonksiyonunun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (45). Endotel hasarı sonucu mikropartiküller salınmaktadır. Dolaşımdaki mikropartikül düzeyinde, SVH, HT, DM, KAH ve sigara içenlerde artış görülmektedir (45).

### **2.3.1.8.2 TUAS - Glukoz intoleransı/ insülin rezistansı**

Obezite ve yaştan bağımsız olarak bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabetin TUAS'lılarda sıklığı artmış bulunmuştur (45, 51). Adiposit sitokin türevi olan leptin glukoz homeostazını sağlar ve biraz öncede değinildiği gibi TUAS hastalarında

yüksektir. Leptin sadece inflamasyonu indüklemekle kalmayıp enerji dengesi, glukoz ve lipit metabolizması ile yiyecek alımının düzenlenmesini de sağlamaktadır (10, 51). Yapılan son çalışmalarda TUAS'ın insülin rezistansına neden olduğu ve tip 2 DM'ye neden olduğu bildirilmiştir (40). Yapılan çalışmalarda horlaması olanlarda 10 yıllık takipte tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla bulunmuştur (10). Genel popülasyona göre TUAS'lılarda MetS daha fazla görülmektedir (8). TUAS'lılarda glukoz intoleransı ve insülin rezistansı daha sık görülmektedir (8). TUAS şiddeti ile birlikte vücut kitle indeksinden bağımsız olarak MetS'nin diğer özelliklerinde artış olmaktadır (46, 51). Yüzde 4.6'nın üzerinde oksijen desatürasyonunun insülin rezistansını 1.5 kat arttırdığı saptanmıştır ancak AHI ve insülin rezistansı arasında ilişki bulunmamıştır (51).

TUAS'ta uyku yoksunluğu olur (75) ve uyku yoksunluğu olan beyin glukozu kullanmamaktadır. Uyku yoksunluğu beynin glukoz kullanımındaki azalma ile birlikte artan kortizol düzeylerine ve sempatik aktiviteye neden olmaktadır (40). Bir haftalık uyku yoksunluğunda sağlıklı bireylerde kan glukoz düzeyi 15 mg/dL artmakta, insülin cevabı %30 azalmakta ve glukozun temizlenmesi %40 yavaşlamaktadır (40).

### **2.3.1.8.3 TUAS – Hipertansiyon (HT)**

TUAS gündüz ve gece kan basıncı yüksekliğine neden olabilmektedir (9). TUAS'lı hastaların yaklaşık yarısında sistemik HT gelişmektedir (46, 51). TUAS-hipertansiyon ilişkisi net anlaşılacakla birlikte noktürnal hipoksiye sekonder olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu tansiyonun yükseldiği düşünülmektedir (45). Son yıllarda TUAS'ın HT ile ilişkisi gösterilmiştir (10, 39, 45). TUAS, HT için bağımsız bir risk faktörüdür (10, 40). Bassetti ve Aldrich'in yapmış olduğu çalışmalarda TUAS'ın HT gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). Grote ve arkadaşları ASOI kan basıncı ve kalp hızı arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada üç önemli bulgu saptanmıştır. Birincisi 50 yaş altında uykuda solunum bozukluğu ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmıştır. İkincisi ASOI istirahat halindeki kalp hızını etkilemektedir. Üçüncüsü uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda gün içinde parsiyel oksijen basıncı



(PaO<sub>2</sub>) azalmasına bağlı kan basıncı ve kalp hızı artmaktadır (65). Farklı yönden değerlendirildiğinde ise Nieto ve arkadaşları HT prevalansı arttıkça uykuda solunum bozukluklarının şiddetinin arttığını göstermişlerdir (65). Lavie ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada AHI'de her bir puanlık artış HT riskini %1 arttırırken, apne ile ilişkili en düşük arteriyel oksijen desatürasyonunda %10'luk azalma hipertansiyon riskini %13 arttırmaktadır (40). Sjostrum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TUAS 60 yaş altındaki hipertansif erkeklerde 4.3 kat görülürken 60 yaş üzerinde hipertansif erkeklerde 2.1 kat fazla gözükmemektedir (40). TUAS'ın şiddeti ile HT arasında lineer bir ilişki vardır (8). TUAS'a bağlı HT ilaçlara dirençlidir (8). Bu da dirençli HT'lerin %64'ünü oluşturmaktadır (8). TUAS ve HT'nin ortak risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, obezite, alkol tüketimi ve sigaradır (8). TUAS'a bağlı pulmoner HT %17-42 oranında görülmektedir (8).

#### **2.3.1.8.4 TUAS - Kalp yetmezliği**

Kan basıncı artışına sekonder gelişen sol VH'si nedeniyle TUAS hastalarında 2.8 kat daha fazla kalp yetmezliği görülmektedir (8). TUAS ve kalp yetmezliği olanlarda olmayanlara göre mortalite daha yüksektir (8). 70 yaş altındaki erkeklerde koroner sendromlar daha sık görülürken 70 yaş üzerinde kadın erkek oranı eşittir (8).

#### **2.3.1.8.5 TUAS - Myokard enfarktüsü**

TUAS myokard enfarktüsü ile ilişkilidir (40). Yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş ağır TUAS olanlarda ölümcül kardiyovasküler risk 3 kat artmış görülmektedir (40). Apne sırasında gelişen oksijen desatürasyonu sonrası artmış sol ventrikül duvar basıncı myokard iskemisine sebep olmaktadır (71). 18 yıllık takibin yapıldığı bir çalışmada tedavi edilmemiş ciddi TUAS olanların kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm riski 5 kat fazla bulunmuştur (51). TUAS 'ın kardiyovasküler komplikasyonlarının patogenezi tam anlaşılamamıştır (8). Artmış sempatik aktivite, endotel disfonksiyonu, metabolik disregülasyon, oksidatif stres ve inflamasyon olası mekanizmalardır (8). Yüksek P-selektin düzeylerinin kardiyovasküler riski arttırdığı düşünülmektedir (45).

### **2.3.1.8.6 TUAS – Aritmiler**

TUAS aritmi ile ilişkili bulunmuştur. Koehler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada REM uyku sırasında kilolu hastalarda ve ASOI'si yüksek olanlarda %7 oranında bradiaritmi tespit etmişlerdir (65). Uykuda solunum bozukluğu olanlarda olmayanlara göre AF 4 kat fazla görülmektedir (8). Apne sırasında vagal tonusun artmasına bağlı bradiaritmi gelişmektedir (8). TUAS hastalarında apne sırasında bradikardi sıklıkla görülür. REM sırasında %10 oranında bloklar görülebilmektedir (8). Konjestif kalp yetmezliği olan uyku apneli hastalarda uyku apnesi olmayanlara göre AF 4 kat daha sık görülmektedir (40).

### **2.3.1.8.7 TUAS – Hiperkoagülobilite**

Hiperkoagülobilite, sedanter yaşamı olan hipertansiyonu olan obez orta-ileri yaş ateroskleroz plağı olan erkeklerde plak rüptürü ile ortaya çıkmaktadır (73). Endotel disfonksiyonunu indükleyen hipoksi sonucu trombosit agregasyonu, fibrinojen artışı ve eritrositoz meydana gelmektedir (73). Primer hiperkoagülobilite durumları; aktive protein C rezistansı, faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği, protein C ve protein S eksikliği ve hiperhomosisteinemi (73). Sekonder hiperkoagülobilite nedenleri hiperviskositeye sekonder anormal kan akımı, koagülasyon faktörlerinin anormalliği (hiperfibrinojenemi, artmış trombosit agregabilitesi, artmış fibrinoliz inhibitörleri) ya da damar duvar hasarı (endotel hasarı ya da endotel disfonksiyonu)'dır (73). Hiperkoagülobilitenin ana belirteçleri artmış hematokrit, artmış fibrinojen, azalmış fibrinolitik aktivite, anormal trombosit fonksiyonu ve endotel disfonksiyonudur (73). Kronik intermittan hipoksi eritrositoz üretiminde rol oynamaktadır (73). TUAS'lılarda trombosit agregasyonu ve koagülibilitede artış gözlenmektedir (1). Faktör XIIa, faktör VIIa ve trombin antitrombin kompleksinde artış görülmektedir (45). Ayrıca plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör düzeylerinde artış görülmektedir (45). Vazokonstriksiyon, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve hiperkoagülobilite vasküler patolojiye ve sonuç olarak hipertansiyona neden olmaktadır (45).

### 2.3.1.8.8 TUAS – İnme

İnmelerin birçok risk faktörü bulunmaktadır. Ancak her zaman inme etiyojisi bu risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni risk faktörlerinin de araştırılması gerekmektedir (6). GİA ve minör inme geçiren hastaların tekrar inme geçirme riski büyük olduğu için risk faktörlerinin iyi araştırılması gerekmektedir. TUAS'ta bunlar içerisinde (79). TUAS ile bugüne kadar yapılan çalışmalarda hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) arasındaki bağlantılar araştırılmıştır (4). TUAS ve SVH benzer yaş gruplarında görülmekte ve benzer risk faktörlerine sahiptirler (6, 14, 76). Son dönemde yapılan popülasyon tabanlı ve klinik tabanlı çalışmalarda TUAS inme için bağımsız risk faktörüdür (4, 12, 13, 14, 15). TUAS'ın risk faktörü olduğundan ilk kez 1985 yılında bahsedilmiştir (6). Daha öncesinde TUAS'ın orta yaş grubuna göre karşılaştırıldığında ileri yaş da daha az sağlık sorununa neden olduğu düşünülürken Munoz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır TUAS'ın yaşlılar inme için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (6). Ayrıca TUAS erkeklerde inme için bağımsız bir risk faktörüdür (8).

TUAS inme riskini arttırmaktadır (10, 15, 41, 45). Üç buçuk yıllık takibin yapıldığı Yaggi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TUAS olanlarda olmayanlara göre inme riski 2 kat artmış bulunmuştur (10). Arzt ve arkadaşları da AHİ'si 20'nin üzerinde olanlarda inme riskinin 3 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (6, 77). Prospektif Wisconsin uyku kohort çalışmasında 4 yıllık takipte AHİ'si 20'nin üzerinde olanlarda inme riski 4 kat artmaktadır (78). TUAS şiddeti arttıkça SVH riskinin arttığı belirtilmektedir (4, 5). Yaggi ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada da AHİ 5 ve üzerinde olanlarda 1.97 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (6). Yapılan bir çalışmada AHİ'si 11'in üzeri olanlarda AHİ'si 0-1.3 olanlara göre SVH daha sık oranda görülmektedir (5). Munoz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 70 yaş üstü hastalarda AHİ'si 30 üzerinde olan ciddi TUAS, SVH için risk faktörüdür (4, 5, 77). Uykuda solunum bozukluklarının yanında cinsiyet, hiperlipidemi ve VKİ de SSİ riskini yükseltmektedir (5). Valham ve arkadaşlarının 70 yaş altında olanlarda yaptığı bir çalışmada AHİ'si 5 ve üzerinde olan %54 olgu tespit etmiştir. On yıllık takipte hastaların %47'sinde inme geliştiği bildirilmektedir (77). Kapen ve

arkadaşları hemisferik iskemik inme geçirenlerin %72'sinde TUAS tespit etmiştir (77). İnme sonrası TUAS sıklığı %50-70 arasında değişmektedir (12, 13). Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, alkol tüketimi, VKİ, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve AF ile dengelendiğinde TUAS ile inme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (4). İnme geçiren hastalarda nörolojik defisit düzelse bile TUAS devam edebilmektedir (79). Ayrıca inme sonrasında gelişen TUAS kötü prognozu göstermektedir (10). Bu nedenle tekrar inme riskini azaltmak için TUAS tanı ve tedavisi önemlidir (79).

Bassetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku apne sıklığı bayan ve erkeklerde benzer bulunmuştur (80). Ayrıca bu çalışmada SVH ve TUAS arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen uyku apnesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanamamıştır (80).

Bir meta-analize göre sabah erken saatlerde inme riski daha fazladır. Sabah saat 06<sup>00</sup>, dan sonra görülen inmeler sabah saat 06<sup>00</sup>, dan öncekilere göre daha yüksek orandadır (14, 81). Yapılan bir çalışmada inmelerin %54'ü uykuda meydana gelmektedir (15). En yüksek olduğu dönem uyanma ile sabah erken saatlerde olmaktadır (15). Yapılan bir çalışmada sabah saatlerinde meydana gelen inmelerin %29'u trombotik, %28'i laküner ve %19'u embolik olarak bulunmuştur (81). Bu nedenle uykunun tek başına risk faktörü olması yanında gece meydana gelen serebrovasküler hastalıklarda diyastolik HT de önemlidir (14). Martinez Garcia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların %60'ında inme uykuda veya uandıktan sonraki ilk saat içerisinde meydana gelmektedir (40). Gece inme geçirenlerde gündüz geçirenlere göre horlama, GAU, artmış VKİ ve artmış boyun çevresi daha sık olduğu bildirilmiştir (40). Azalan noktürnal kan basıncının inme için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (40). Matz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sabah saat 10<sup>00</sup> ile gece 05<sup>00</sup> arasında inme geçirenlerin sabah 06<sup>00</sup> ile öğle 14<sup>00</sup> arasında inme geçirenlere göre noktürnal kan basıncının daha çok düştüğü gösterilmiştir (40). TUAS, serebral kan akımında bozulmaya neden olmaktadır (2). Sağlıklı kişilerde uyanıklığa göre NREM uykuda serebral kan akımı %5-28 azalırken, REM uyku sırasında %4-41 artmaktadır (40). Artan PaCO<sub>2</sub>, azalan PaO<sub>2</sub>, serebral damarlarda dilatasyona neden olmakta ve serebral kan akımını arttırmaktadır (40). Serebral otonöregülasyon nedeni ile kan akımındaki hızlı değişiklikler serebral

kan akımını etkilememektedir. Ancak Aaslid ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada TUAS'lılarda serebral oteoregölasyonun bozulduğu bildirilmiştir (40). Chin, Tazbirek, Zhang ve arkadaşları TUAS'lılarda sabah saatlerinde kan viskositesinde artış tespit etmişlerdir (82). Artmış viskosite ile total kolesterol, apoprotein B ve A2 arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (82). Wassendorf ve arkadaşları inme hastalarındaki artmış fibrinojen düzeylerinin TUAS sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir (82).

Tıkayıcı apne sırasında intrakranial basınç artışına bağlı olarak orta serebral arter kan akımında %20 azalmaya neden olmaktadır (8). Parsiyel karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>) ile ilişkili olarak serebral kan akım hızı ve ortalama akım hızı apne epizodlarında artış göstermektedir (41). Daha önce yapılan çalışmalarda beyin perfüzyonu temel olarak PCO<sub>2</sub>'ye bağlı düşünülmüştür (41). Yapılan bir çalışmada karbondioksit (CO<sub>2</sub>) reaktivitesi ile apne skorunun uykunun evrelerinde değişiklik gösterdiğini bildirilmiştir (41). Derin uykuda CO<sub>2</sub> reaktivitesi ve apne skoru artmaktadır (41). Her iki parametre REM uykuda maksimum değerlere çıkmaktadır (41). TUAS'lılarda beyin sapı kan akımında da artış görülmektedir (41). CO<sub>2</sub> reaktivitesi ile santral katekolaminerjik ve kolinerjik sistemde bozukluklar meydana gelmektedir (41). Apneik dönemde ve sağlıklı bireylerde de uyku sırasında serebral kan akım hızında saniyelik değişiklikler gözlenebilmektedir (41). Serebral kan akım hızında azalmaya bağlı olarak sabah erken saatlerde serebral perfüzyon bozulmakta ve iskemiye neden olmaktadır (41). TUAS'ın serebral iskemiye tetikleme sinin olası mekanizmaları; daha önce bahsedilen ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyovasküler yan etkiler ve inflamasyonun yanı sıra azalmış serebral kan akımı, azalmış kardiyak output, azalmış serebral vazodilatör rezerv, artmış trombosit agregasyonu, azalmış fibrinolitik aktivite ve artmış sempatik aktivitedir (8, 40). Yapılan bir kaç çalışmada diyastolik hipertansiyonun inme için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (40).

Horlamanın da inme için risk faktörü olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir (77). Horlama ve inme ilişkisi ilk kez 1987 yılında Koskenvuo ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Daha sonra Palomaki ve arkadaşları horlamanın inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (77, 78). Bir vaka-kontrol çalışmasında da basit horlama inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (80). Uykuda ya da uyandıktan sonra ilk yarım saat içerisinde meydana

gelen inme ile horlama arasında ilişki mevcuttur (80). Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında SVH'si olanlarda, olmayanlara göre horlama daha fazla görülmektedir (14). Yapılan çalışmalarda horlamanın tek başına bir risk faktörü olmasından ziyade apne, obezite ve gündüz aşırı uykululuk ile birlikte olduğunda risk faktörü olduğu düşünülmektedir (14). Yapılan bir çalışmada horlamanın 8 yıl içinde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve inme riskini arttırdığı bulunmuştur (81). Yapılan bir çalışmada horlaması olmadığını söyleyen hastaların %13'ünde horlama saptanmıştır (14).

TUAS hastalarının kranial MRG'leri incelendiğinde gri cevher atrofisi ve hipokampal atrofiden bahsedilmektedir (13). VKİ arttığında gri cevher hasarına bağlı hastalarda nörojenerasyon görülmektedir (13).

Ayrıca inme de TUAS için risk faktörüdür (8). Şöyle ki, beyin sapı yerleşimli enfaktlarda TUAS daha sık görülmektedir (40). İnme öyküsü olanlarda olmayanlara göre TUAS 5 kat daha sık görülmektedir (40). Bassetti ve arkadaşları GİA ya da inme öyküsü olanlarda tıkaçıcı apnenin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (40). Daha sonra yapılan Wessendorf ve arkadaşlarının çalışmasında inme öyküsü olanlarda santral apnenin daha sık olduğunu bildirmişlerdir (40). Szücs ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada altta yatan vasküler olaya (iskemik ya da hemorajik) göre uyku apnesi prevalansı ve şiddeti değişmektedir (40). İskemik inmede akut TUAS prevalansı %70 iken intraserebral hemorajide %64'tür (40). Szücs ve arkadaşları üç aylık takip ile uyku apnesinin intraserebral hemorajide ve GİA'da ise kalıcı olduğuna karar vermişlerdir (40). Bassetti ve arkadaşları GİA ve inmesi olan hastalarda ASOİ'yi daha yüksek bulmuşlardır. GİA ve inme de TUAS prevalansı ve şiddeti benzer bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada akut serebrovasküler hastalıkta TUAS prevalansı yüksek bulunmuştur (65). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında GİA geçirenlerin %52'sinde AHİ 10'un üzerinde bulunmuştur (83). İlk inme ile reküren inme arasında sirkadiyen ritim arasında fark bulunmamıştır (81).

### **2.3.1.8.9 TUAS – SSİ**

Bugüne kadar yapılan çalışmalar küçük gruplarda yapıldığı için TUAS ve SSİ ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır (4, 5). "The Rotterdam Scan" çalışmasında 60-90 yaş

arasında demansı olmayan hastalarda SSİ riski, SVH riskine göre 5 kat fazla bulunmuştur (5). SSİ riskini noktürnal hipoksi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (5).

Daha önce yapılan çalışmalarda SSİ'nin santral uyku apnesi ile ilişkisi gösterilmişken TUAS ile ilişkisinden bahsedilmemiştir (5). Robbins ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada santral apnesi olanlarda serebral kan akımındaki tekrarlayıcı değişikliklerin beyaz cevher lezyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (5). Yapılan bu çalışmada SSİ, TUAS olmayanlarda %21,1, hafif TUAS'lılarda %12, orta TUAS'lılarda %48.6, ağır TUAS'lılarda %54 oranında saptanmıştır (5). Sonuç olarak da orta-ağır TUAS olanlarda hafif TUAS ve normal olanlara göre SSİ istatistiksel anlamı daha yüksek bulunmuştur (5). Bu çalışmada bağımlı ve bağımsız değişkenlere göre SSİ prevalansı bakılmıştır. Bu değişkenler yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi ve AHİ olarak belirlenmiştir (5). Kontrol grubunda ve TUAS olanlarda yaş SSİ için önemli bir belirteçtir (5). Cinsiyet, VKİ, hiperlipidemi ve laküner enfakt prevalansı AHİ şiddeti için de önemli belirteçlerdir (5).

SSİ semptomatik SVH için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (4, 5). Yapılan birkaç çalışmada TUAS'lılarda SSİ prevalansı %25-33 olarak bulunmuştur (4).

TUAS ve SSİ arasındaki ilişki hipoksi, hiperkapni ve solunumla ilişkili arousal sırasında oluşan çeşitli biyolojik reaksiyonlara bağlı görülmektedir (5).

İlk biyolojik reaksiyon; inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve anormal hemostaza bağlı aterosklerotik değişiklikler ile ilişkilidir. Kardiyak ve serebral enfaktlar gibi aterosklerotik zeminde gelişen hastalıklarda CRP kan seviyeleri yüksek bulunmuştur (5). Yapılan başka bir çalışmada oksidatif stres ve SVH ilişkisi bakıldığında lipit oksidasyonunu takiben artan oksidatif strese bağlı plak dengesizliği bulunmuştur (5). Lavie ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada TUAS hastalarında oksidatif stres seviyeleri yüksek bulunmuştur ayrıca oksidatif stres belirteçleri olan tiobarbitürik asit reaktif maddeleri ve peroksidlerinin seviyesi ile TUAS şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (5). Minoguchi ve arkadaşları SSİ varlığının TUAS'ta arttığını; bunun da CRP, P-selektin ve CD40L gibi trombosit aktivasyon belirteçlerinde yükselme ile ilişkili olduğunu bulmuştur (5, 77).

İkinci biyolojik reaksiyon ise TUAS'ta solunumsal olaylarla ilişkili hemodinamik değişikliklerdir (5). Apne ile ilişkili olarak anormal serebrovasküler hemodinamiğe bağlı kafa içi basınçta artış ve bunu takiben serebral perfüzyonda azalma görülmektedir. Serebral perfüzyon basıncı azaldığında serebrovasküler sistem otokontrol mekanizmaları ile bunu dengelemektedir (5). Fakat apne olduğunda basınçtaki hızlı flüktüasyonlar beyin tarafından algılanamamakta ve otokontrol mekanizmaları devreye girememektedir (5). Apne ile ilişkili hiperkapni sonucu serebral kan akım hızı ve damar duvar direncinde değişiklikler olmaktadır. Bununda uzun dönemde damarlarda hasara yol açtığı belirtilmektedir (5). TUAS'lı ilişkili SSİ'nin ateroskleroz ve hemodinamik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda uyanıklıkla karşılaştırıldığında serebral kan akımının NREM uykuda %25-28 azaldığı, REM uykuda %4-41 oranında arttığı görülmüştür (15).

Apne sırasındaki hiperkapni ve hipoksi serebral perfüzyon basıncında yaklaşık  $11.2 \pm 7.8$  mmHg düşüğe neden olmaktadır (15). Netzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada santral apne ile kıyaslandığında tıkaçıcı apne ve hipopne de beyin kan akımında %50'den fazla azalma görülmektedir (15). Serebral kan akımındaki bu flüktüasyonlar hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (15). Eguchi ve arkadaşları SSİ ile noktürnal desatürasyon arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (84). Ayrıca ilginç olarak SSİ'lerin apneyi kötüleştirdiği de bildirilmektedir (5).

Ancak yapılan başka bir çalışmada ise TUAS'lılarda SSİ ve hipertansiyon arasında ilişki bulunamamıştır (5). Kario ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sabah tansiyon yüksekliği olan yaşlı hipertansif hastalarda sessiz serebral iskemi sık bulunmuştur (40).

#### **2.3.1.8.10 TUAS – Hiperhomosisteinemi**

Aminoasit metionin metabolizma ürünü olan homosistein endotel disfonksiyonu ile tıkaçıcı arter hastalık riskini arttırmaktadır (10). Yapılan bazı çalışmalarda TUAS ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda TUAS olup kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda ve sağlıklı bireylere kıyasla homosistein yüksek bulunmuştur (10).



### **2.3.1.8.11 TUAS - Astım / Alerjik rinit**

TUAS riskinin astımı olanlarda 4 kat, sinüs problemi olanlarda 5 kat arttığı kabul edilmektedir (59). Bazı çalışmalara göre alerjik rinit uykuda solunum bozuklukları için risk faktörü olmakla birlikte ilişki henüz net anlaşılamamıştır (48).

### **2.3.1.9 Tedavisi**

Tedavi edilmeyen uykuda solunum bozuklukları yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak yüksek mortaliteye neden olmaktadır (10).

TUAS tedavisi uzun süreli multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tedavide davranışsal, medikal ve cerrahi seçenekler bulunmaktadır (2).

En efektif davranışsal, koruyucu yöntem kilo vermektir (8, 11, 51). Yapılan prospektif randomize-kontrollü bir çalışmada 10.7 kilo vermenin AHI'de %40'luk azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (8). Kilo verme erkeklerde kadınlara göre daha etkin bulunmuştur (52).

Düşük kalorili beslenme ve egzersiz kilo vermeye yardımcı olmaktadır. Egzersiz ayrıca respiratuvar akışı arttırdığı ve kas tonusunu stabilize ettiği için de önerilmektedir (8).

Alkol ve sigaranın bırakılması da TUAS'ın yanında birçok sağlık alanında fayda sağlayacağı için önerilmektedir (39).

Farmakolojik tedavide faringeal dilatör kas tonusunu arttıran trisiklik antidepressanlar, serotonerjik ajanlar; solunum akışını arttıran metilksantin deriveleri, opioid antagonistleri; hava yolu rezistansını azaltan oksimetazolin ya da steroid nazal dekonjestanlar; faringeal yüzey gerilimini arttıran lubrikanlar önerilmekle birlikte etkinliği kanıtlanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır (8). Hipotiroidisi olanlarda tiroksin tedavisinin noktürnal hipoksiyi azalttığı ve uykuda solunum bozukluklarını azalttığı bildirilmektedir (48). Menopozu olanlarda hormon replasman tedavisinin (HRT) bazı uyku bozukluklarını hafiflettiği gösterilmiştir (52). Postmenopozal kadınlarda HRT alanların almayanlara göre TUAS sıklığının yarı yarıya olduğu gösterilmiştir (52).

Sürekli Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi [İngilizce adı Continuous Pozitif Airway Pressure (CPAP)] en etkin konvansiyonel tedavi yöntemidir (8, 10, 39, 47, 51, 52). Cinsiyete spesifik farklı faringeal kollapsibilite nedeniyle benzer TUAS şiddeti olan erkeklerde kadınlara göre daha yüksek basınçta CPAP uygulandığı bildirilmektedir (50). CPAP gündüz uykululuğunu azaltmakta ve nörokognitif performansı arttırmaktadır (8). Yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada 4 haftalık CPAP tedavisinin hafif TUAS'ın nörokognitif etkilerini azalttığı gösterilmiştir (65). CPAP ile kardiyovasküler fatal ve non-fatal semptomlar azalmaktadır (8). Plasebo kontrollü bir çalışmada MetS olanlarda CPAP ile metabolik bozukluklar ve tansiyon regüle olmaktadır (8). Akashiba ve arkadaşları nazal CPAP ile hipertansiyonun azaldığını göstermişlerdir (65). CPAP'ın kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir. Ancak bu düşüş 3 mmHg'den azdır (51). CPAP yalnızca noktürnal kan basıncını düşürmekle kalmamakta gün içindeki diyastolik kan basıncını da düşürmektedir (10). Yapılan 3 plasebo kontrollü çalışmada 4-8 haftalık gecede en az 4-5 saat CPAP sonrasında tansiyonun 10 mmHg düştüğü bildirilmektedir. CPAP'ın ateroskleroza azalttığı gösterilmiştir (10). CPAP'ın karotid arter İMK'yi azalttığı bildirilmiştir (71). CPAP ile trigliserid ve LDL düzeylerinde azalma, HDL düzeylerinde artma gözlenmektedir (47). CPAP düzenli kullanıldığında postprandial glukoz düzeylerini düşürmektedir (40). CPAP; TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, IL-8 gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azaltmaktadır (10). TUAS tedavisi sonrası sabah baş ağrılarının %80 oranında azaldığı görülmüştür (65).

CPAP yan etkileri arasında irritasyon, ağrı, döküntü, maske kontakt bölgelerinde deri hasarı, nazal ve faringeal membranlarda kuruluk, nazal konjesyon, rinore ve göz irritasyonu bulunmaktadır (8).

Klostrofobi, gastrik ve barsak distansiyonu, kulak ve sinüs enfeksiyonu nadir görülen yan etkiler arasındadır (8).

Cerrahi yöntemler artık sadece CPAP/BİPAP kullanımını engelleyen havayolu açıklığını yaratan durumlarda uygulanmaktadır. Velo-orohipopareneal hava yolunu genişletmeyi amaçlayan maksillo-mandibular osteotomi, tonsil, uvula ve posterior palatal bölgenin rezeksiyonunun yapıldığı uvulopalatofaringoplasti (UPPP) ve ayrıca lazerli UPPP de uygulanabilmektedir (8). Ancak UPPP artık önerilen bir yöntem değildir. Pillar implant tekniği ve lazerli uvuloplasti de diğer cerrahi

seçenekler arasında bulunmaktadır (39). Cerrahi işlemler sonrasında gündüz aşırı uykululuğunda değişme olmazken AHİ'de az da olsa azalma görülmektedir (8).

CPAP kullanmak istemeyenlerde oral apereyler kullanılmaktadır (8). Sırtüstü pozisyona bağlı hafif-orta TUAS olan erkeklerde oral apereyler daha faydalı bulunmuştur (52).

### **2.3.2 Santral Uyku Apnesi Sendromu (SUAS)**

SUAS gündüz aşırı uykululuğu, gece uyanmaları ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar gibi önemli komplikasyonlara yol açmaktadır (84).

TUAS'ta olduğu gibi SUAS'ta da intermittan hipoksi sonucu oksidatif stres gelişmekte ve inflamatuvar yollar aktive olmaktadır (84).

Rupprecht ve arkadaşları SUAS'ın karotid kemoreseptör ve baroreseptör disfonksiyonuna sekonder otonomik imbalansına bağlı geliştiğini düşünmektedir (84). Hermann ve arkadaşları otonomik ve supplemental motor korteks ve talamusun etkilenmesine bağlı olarak solunumsal bağlantıların hasarı sonucu kardiyopulmoner hastalığı olmaksızın santral uyku apnesinin görülebildiğini bildirmişlerdir (84).

#### **2.3.2.1 SUAS-İnme**

İnmede genellikle tıkaçıcı apne görülürken, %6 oranında santral uyku apnesi de görülmektedir (30). SUAS iskemik inme öyküsü olanlarda inme öyküsü olmayanlara göre daha sık görülmektedir (84). TUAS ile arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (84). Yapılan iki çalışmada SUAS'a kıyasla TUAS daha çok görülmektedir (78). TUAS aksine SUAS orta yaş popülasyonda daha az görüldüğü için inme ile ilişkisi tam anlaşılamamıştır (84). Parra ve arkadaşlarına göre TUAS inme açısından risk olduğu gibi, inmeye bağlı da gelişmektedir. Santral apne ise genellikle inmeye bağlı olur (84).

### 2.3.2.2 SUAS-SSİ

Santral apne SSİ için risk faktördür, bunun yanısıra yeni iskemik olayları da arttırmaktadır (84).

SUAS serebral kan akımında değişikliklere neden olmakta ve Franklin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre TUAS'ın aksine serebral kan akım hızında azalmaya neden olmakta ve apne bitiminde hızlıca yükselmektedir (45). Santral uyku apnesinin serebral kan akımında meydana getirdiği değişiklikler sonucu hipoperfüzyona bağlı kranial MRG'de derin beyaz cevher intensitelerinin olduğu düşünülmektedir (84).

Ayrıca santral apneye bağlı aritmilerin tıkaçıcı apnelere kıyasla beyaz cevher hastalığı ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (45). Robbin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada beyaz cevher hiperintensitelerinin diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak tıkaçıcı apneden daha çok santral apne ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (84). Bir makalede santral uyku apnesinin iskemik inme için sadece risk faktörü olmadığı, aynı zamanda iskemik inme içinde belirteç olduğu bildirilmiştir (84).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışma, Mart 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yerel etik kurulundan 20/03/2012 tarihinde 2012-36-06/03 protokol numarası ile onay alınarak yapıldı (Ek 1). Çalışmaya başlamadan önce hasta ve/veya hasta yakınları sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve onayları alındı (Ek 2). Çalışmaya kliniğimize farklı sebeplerle başvuran, nörolojik muayenesi normal, ancak kranial MRG'lerinde iskemi saptandığı için sessiz serebral iskemi tanısıyla son 3 aydır takip edilen 28 hasta ile nörolojik muayenesi normal ve kranial MRG'lerinde iskemi saptanmayan 25 kontrol hastası dahil edildi.

#### 3.2 Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı anamnez, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri sorgulandı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, HT, DM, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, sigara ve alkol kullanım öyküsü, ilaç kullanımı sorgulandı.

Trigliserid  $\geq 150$  mg/dl veya risk faktörü olmayanlarda LDL  $\geq 160$  mg/dl veya risk faktörü olanlarda LDL  $\geq 100$  mg/dl veya antilipidemik kullananlar hiperlipidemi olarak kabul edildi (85). Hiperlipidemi veya HDL  $\leq 40$  mg/dl olanlar dislipidemi olarak kabul edildi (85). Diyastolik tansiyon  $\geq 90$  mmHg, sistolik tansiyon  $\geq 140$  mmHg olanlar veya antihipertansif ilaç kullananlar HT olarak kabul edildi (2). Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği için vitamin B<sub>12</sub> serum düzeyi  $\leq 150$  pg/mL (86), D vitamini eksikliği için de D vitamini serum düzeyi  $< 30$  ug/l kabul edildi (87). WHO kriterlerine göre anemi erkeklerde hemoglobin (Hb) düzeyi  $< 13$  g/l, kadınlarda  $< 12$  g/l kabul edildi (88).

Hastaların boyun çevresi tiroid kıkırdağın ortasına paralel, bel çevresi ise iliak krest üst kısmına paralel olacak şekilde ölçüldü (64). Hastaların nazofaringeal açıklık

ölçümünde kullanılan Friedman derecelemesi oturur pozisyonda hastanın dili ağız içinde nötr pozisyonda iken ağızlarını açmaları söylenerek yapıldı (64).

Hastalara uyku ve bozuklukları merkezinde uygulanan standart Uyku Anamnez Formu (Ek 3), GAU için Epworth Uykululuk Skalası (Ek 4) (67), insomni için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (Ek 5) (68), yorgunluk için Yorgunluk Şiddet Skalası (Ek 6) (89) ve STOP-BANG Testi (Ek 7) (69) verildi. Epworth Uykululuk Skalası için  $\geq 10$  (0-24), PUKİ için  $>5$  (0-21) ve yorgunluk şiddet skalası içinde  $\geq 4$  (0-7), STOP/BANG  $\geq 3$  (0-8) patolojik olarak kabul edildi. Tüm testler verildikten sonra hastalarla bire bir görüşülerek, uyku durumları ve bozuklukları sorgulandı.

Poliklinik takipleri sırasında tetkik yapılmasını kabul eden hastaların iskemi etiyojisine yönelik kan tetkikleri yapıldı. Buna göre Hb, hematokrit (Hct), açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, trigliserid (TG), LDL, HDL, tiroid stimüle edici hormon (TSH), vitamin B<sub>12</sub>, folik asit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), homosistein, D vitamini düzeyleri ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) sonuçları, Karotid arter doppler ultrasonografi (USG), ekokardiyografi ve PSG incelemeleri değerlendirildi.

Karotid arter doppler USG incelemesi Radyoloji Anabilim Dalında (GE Logic 9) 10 MHz lineer prob kullanılarak hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda kafa nötr ya da incelenecek tarafın ters istikametine doğru bakacak şekilde radyolog tarafından yapıldı. Renkli Doppler USG ile karotid sistem vasküler yapıları, intima media kalınlığı (İMK), plak formasyonları, stenoz veya oklüzyon varlığı değerlendirildi. Kişilerde İMK'nin en yüksek olduğu değer alınarak istatistiksel analiz yapıldı. İMK düzeyi normal olan ancak kalsifiye, heterojen veya yumuşak plak saptanan hastaların İMK değeri 1.0 kabul edildi.

Kardiyoloji Anabilim Dalında kardiyoloji uzmanı tarafından transtorasik iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi (EKO), elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyon eşliğinde sol lateral dekübit pozisyonunda ilgili kılavuzlara uygun olarak yapıldı. Sol ventrikül duvar kalınlığı ve duvar hareketleri, sol atrium çapı, kapak alan ölçümleri kayıt edildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.

PSG tetkiki Uluslararası elektrod yerleştirme sistemine göre altı kanallı (F4 / M1-C4 / M1-O2 / M1-F3 / M2-C3 / M2-O1 / M2), sağ ve sol elektrookülogram

kanalları, çene elektromyogramı ve elektrokardiyografi kanalları olan ALICE Sleepware 5 (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) marka polisomnografi cihazı kullanılarak uygulandı. Hava akımı nazal kanül ve termistör ile ölçüldü. Solunum hareketleri torasik ve abdominal kemerler ile değerlendirildi. Horlama larinkse yerleştirilen mikrofon ile kaydedildi. Satürasyon parmak oksimetre ile ölçüldü. Bacak hareketleri sağ ve sol tibial elektromyogram kanalları kullanılarak değerlendirildi. PSG skorlaması American Academy of Sleep Medicine 2007 kriterleri'ne göre yapıldı.

Apne/hipopne indeksi (AHI), anormal solunum olayı indeksi (ASOI), arousallar [total arousal indeksi (TAI), kendi kendine olan arousal indeksi (KAI), solunumla ilişkili arousal indeksi (SAI), bacakla ilişkili arousal indeksi (BAI)] ve periyodik uzuv hareket indeksi (PUHI) AASM 2007 kriterlerine göre skorlandı. Uyku ve solunumsal olaylar 30 saniyelik epoklar şeklinde elle skorlandı.

Bu çalışmada değerlendirilen PSG parametreleri şunlardır: yatakta geçen süre (YGS), total uyku süresi (TUS), uyku periyodu süresi (UPS), uyku etkinliği indeksi (UEİ) yani  $\%TUS / YGS$ , uyku devamlılığı indeksi (UDI) yani  $\%TUS / UPS$ , uyku latansı, uyku evrelerinin yüzdeleri, uyku başlangıcından sonraki uyanıklık (UBSU), AHI, ASOI, TAI, KAI, SAI, en düşük oksijen satürasyonu, PUHI ve BAI.

### 3.3 Görüntüleme

Sessiz serebral iskemilerin tanımlanması ve derecelendirilmesinde 1.5 tesla ile 22 kesit, 5 mm kalınlıkta çekilen T1 (TR/TE: 582/15), T2 (TR/TE: 5835/110), T2 FLAIR (TR/TE:6000/120), Diffüzyon (TR/TEd: 4832/81) ve ADC (TR/TEd: 4832/81) MRG kesitleri kullanıldı.

SSİ'ler MRG'de 3-15 mm boyutlarında, T1 kesitlerde hipointens, T2 ve T2-flair kesitlerde hiperintens lezyonlar olarak gözlendi. Büyüklüğü 3 mm'nin altında, T1 kesitlerde hipointens, T2' de hiperintens ve T2- flairda hipointens lezyonlar ise genişlemiş perivasküler alan (Virchow-Robin boşlukları) olarak kabul edildi (1, 33). SSİ lezyonları, FLAIR incelemelerde Fazekas skorlaması ile derecelendirildi (35, 36):

Evre 0: Beyaz cevher lezyonu yok

Evre 1: Ventriküle komşu ve küçük boyutta beyaz cevher lezyonu(punktat)

Evre 2: Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 1/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu (erken birleşen)

Evre 3: Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 2/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu (birleşen)

### **3.4 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. SSİ ve TUAS risk faktörlerinin belirlenmesinde Forward Stepwise yöntemi kullanılarak lojistik regresyon analizinden faydalanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, SSİ tanısı konulan 28 hasta ve nörolojik muayeneleri ve kranial MRG'leri normal olan 25 birey alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik, fizik muayene ve uyku anamnezi özellikleri Tablo 6'da tanımlanmıştır. Fizik muayenede Friedman skoru hastalarda yüksek saptandı ( $p=0.028$ ), uyku anamnezlerinden edinilen verilere göre ise sadece horlama hastalarda anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.036$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Fizik Muayene ve Uyku Anamnez Özellikleri

	<b>Kontrol grubu n=25 min-max (mean±SD)</b>	<b>Hasta grubu n=28 min-max (mean±SD)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	38-68 (51.7±7.3)	29-77 (55.4±11.2)	0.164
<b>Cinsiyet (E) n(%)</b>	8(%32)	8(%28.6)	1.000
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.3-35.4 (28.1±3.0)	20.9-43.8 (29.1±5.1)	0.389
<b>Boyun çevresi (cm)</b>	27-43 (36.8±4.0)	31-47 (37.0±3.9)	0.790
<b>Bel çevresi (cm)</b>	72-114 (94.8±11.6)	69-131 (98.9±11.6)	0.218
<b>Friedman</b>	0-4 (1.25±1.4)	0-4 (2.14±1.4)	<b>0.028</b>
<b>Menopoz varlığı n(%)</b>	9(%52.9)	16(%80)	0.162
<b>Horlama n(%)</b>	14(%56)	24(%85.7)	<b>0.036</b>
<b>Tanıklı apne n(%)</b>	5(%20)	8(%28.6)	0.686
<b>GAÜ n(%)</b>	15(%60)	21(%75)	0.383
<b>Noktüri n(%)</b>	12(%48)	20(%71.4)	0.144

Hastaların %60.7'sinin kranial MRG'leri Fazekas sınıflamasına göre Evre 1'de yer almaktaydı (Tablo 7).

**Tablo 7:** Fazekas Sınıflaması

	Hasta	
	n	%
Evre 1	17	60.7
Evre 2	9	32.1
Evre 3	2	7.1

Serebrovasküler risk faktörleri açısından hasta grubunda vitamin B<sub>12</sub> serum düzeyi anlamlı daha yüksek bulundu (p=0.044) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hasta ve Kontrol Grubunda Lipid Profili Dışı Risk faktörleri açısından İstenen Kan Tetkiklerinin Sonuçları

	Kontrol n=25 min-max (mean±SD)	Hasta n=28 min-max (mean±SD)	p değeri
Hemoglobin	11.1-16.3 (13.6±1.5)	11.1-16.5 (13.4±1.4)	0.675
Hematokrit	33.6-48.5 (41.0±4.3)	33.0-48.4 (40.1±4.0)	0.478
Folik asit	3.8-15.2 (8.1±2.9)	2.4-24 (7.7±4.0)	0.504
Vitamin B <sub>12</sub>	91-463 (215.9±84.8)	101-566(271.7±114.6)	<b>0.044</b>
Homosistein	4.5-19.2 (10.4±4.0)	3.8-25.9 (10.2±5.2)	0.671
D vitamini	11.9-37.8 (24.3±6.2)	14.0-31.8 (23.2±4.8)	0.468

Karotis doppler incelemesinde hasta ve kontrol grubunda İMK'si normal olan ancak kalsifiye, heterojen veya yumuşak plak gözlenen hastamız olmadığı gibi hastaların hiçbirinde oklüzyon saptanmadı. İMK değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta grubunda (0.9±0.2 mm) kontrol grubuna (0.8±0.1 mm) göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı (p=0.090)

Olası kardiyak risk faktörlerinin araştırılması açısından istenen EKG ve EKO bulgularının yorumları hasta ve kontrol grubu birbirlerinden farklı bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** EKG ve EKO Bulguları

	<b>Kontrol</b> Min-max (mean±SD)	<b>Hasta</b> Min-max (mean±SD)	<b>p değeri</b>
<b>Atrial Fibrilasyon ve Diğer aritmiler n(%)</b>	1(4)	3(10.5)	0.613
<b>Ejeksiyon Fraksiyonu</b>	50-65 (61.0±4.1)	54-68 (62.3±3.4)	0.277
<b>Sol Atrium Çapı</b>	3-4.2 (3.5±0.4)	2.8-5.3 (3.6±0.5)	0.799
<b>Mitral yetmezlik n(%)</b>	8(34.8)	8(29.6)	0.932
<b>Triküspit yetmezlikn( %)</b>	7(30.4)	8(29.6)	1.000
<b>Aort yetmezliği n(%)</b>	1(4.3)	4(14.8)	0.357
<b>Sol Ventrikül Hipertrofi n(%)</b>	15(65.2)	16(59.3)	0.888

Hastalara uygulanan subjektif testlerden PUKİ'nin total ve subgruplarının skorlarından sadece "gündüz işlev bozukluğu" hastalarda anlamlı yüksek ( $p=0.044$ ), EUS skoru ( $p=0.014$ ) ile YS skoru ( $p=0.012$ ) da hastalarda anlamlı yüksek bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hasta ve Kontrol Grubunda PUKİ, EUS- YS, STOP/BANG Testi

		<b>Kontrol</b> mean±SD	<b>Hasta</b> mean±SD	<b>p değeri</b>
<b>PUKİ</b>	Total	6.1±3,6	7.1±4.3	0.567
	Öznel Uyku Kalitesi	1.3±0.8	1.4±0.8	0.886
	Uyku Latensi	1.4±1.1	1.5±1.0	0.303
	Uyku Süresi	0.7±0.9	0.7±1.1	0.616
	Uyku Etkinliği	0.5±1.0	0.8±1.0	0.205
	Uyku Bozukluğu	1.4±0.7	1.7±0.6	0.093
	Uyku İlacı Kullanımı	0.4±1.0	0.1±0.6	0.300
	Gündüz İşlev Bozukluğu	0.3±0.6	0.9±1.2	<b>0.044</b>
<b>EUS</b>		5.0±6.2	8±5.8	<b>0.014</b>
<b>YS</b>		23.4±13.9	37.5±20.3	<b>0.012</b>
<b>STOP/BANG Testi</b>		2.4±1.6	3.2±1.7	0.100

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, EUS: Epworth Uykululuk Skalası, YS: Yorgunluk Şiddet Skalası.

PSG bulguları açısından hasta grubunda kontrol grubuna göre TUS'da hipopne, NREM uykuda AHİ, TUS'da AHİ, NREM uykuda ASOİ ve TUS'da ASOİ ve SAİ anlamlı yüksek, YGS anlamlı uzun bulundu (sırasıyla  $p=0.019$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.022$ ,  $p=0.018$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Polisomnografi Bulguları

	<b>Kontrol mean±SD</b>	<b>Hasta mean±SD</b>	<b>p değeri</b>
<b>YGS</b>	444.2±55.1	477.1±46.0	<b>0.018</b>
<b>TUS</b>	376.4±57.3	403.1±66.1	0.310
<b>UÖÜ</b>	9.8±10.5	8.0±5.4	0.887
<b>UBSU</b>	58.0±32.7	66.0±45.7	0.782
<b>UEİ</b>	84.8±7.7	84.4±10.1	0.755
<b>UDİ</b>	87.8±6.5	87.4±9.5	0.605
<b>REM Uykusu (%)</b>	16.4±5.8	15.5±6.1	0.859
<b>Evre 1 Uykusu (%)</b>	29.8±7.3	30.4±12.6	0.827
<b>Evre 2 Uykusu (%)</b>	43.4±10.1	42.9±9.7	0.861
<b>Evre 3 Uykusu (%)</b>	10.5±10.9	11.2±8.4	0.422
<b>TUS'da SA</b>	0.1±0.2	0.2±0.4	0.024
<b>TUS'da TA</b>	0.7±1.5	1.6±3.6	0.586
<b>TUS'da MA</b>	0.9±2.7	0.7±1.5	0.448
<b>TUS'da Hipopne</b>	3.5±6.3	7.7±11.8	<b>0.019</b>
<b>TUS'da SÇİA</b>	1.0±1.1	1.6±1.6	0.245
<b>REM Uykusunda AHİ</b>	7.9±13.0	12.3±17.3	0.243
<b>NREM Uykusunda AHİ</b>	4.2±10.5	9.6±15.5	<b>0.017</b>
<b>TUS'da AHİ</b>	5.1±10.2	10.2±15.3	<b>0.025</b>
<b>REM Uykusunda ASOİ</b>	8.5±13.0	13.2±17.4	0.236
<b>NREM Uykusunda ASOİ</b>	5.3±10.9	11.3±15.7	<b>0.014</b>
<b>TUS'da ASOİ</b>	6.0±10.5	11.7±15.6	<b>0.028</b>
<b>En düşük SpO2</b>	88±7.1	85.8±6.1	0.066
<b>Ortalama SpO2</b>	92.4±2.3	91.9±2.0	0.497
<b>PUHİ</b>	15.8±21.1	23.8±31.9	0.587
<b>Total Arousal</b>	27.6±12.1	31.3±12.2	0.266
<b>SAİ</b>	2.9±5.8	5.1±5.9	<b>0.022</b>
<b>BAİ</b>	6.9±6.8	9.1±7.7	0.139
<b>KAİ</b>	17.3±10.1	16.6±9.5	1.000

YGS: Yatakta geçen Süre, TUS: Total Uyku Süresi, UÖÜ: Uyku öncesi uyanıklık, UBSU: Uyku başlangıcından sonraki uyanıklıklar, UEİ (Uyku Etkinliği İndeksi): TUS /%YGS, UDİ (Uyku Devamlılığı İndeksi):TUS /%UPS, SA: Santral Apne, TA: Tıkayıcı Apne, MA: Mikst Apne, SÇİA (Solunum Çabası ile ilişkili Arousal), AHİ: Apne-Hipopne İndeksi, ASOİ: Anormal Solunum Olayı İndeksi, PUHİ: Periyodik Uzuv Hareket İndeksi, SAİ:Solunumla ilişkili arousal indeksi, BAİ: Bacakla ilişkili arousal indeksi, KAİ:Kendi kendine olan arousal indeksi

Hastalar SVH risk faktörleri açısından incelendiğinde kontrol grubunda 7, hasta grubunda 12 kişide çoklu risk faktörü saptandı (Tablo 7).

**Tablo 12:** Hasta ve Kontrol Gruplarında Tüm SVH Risk faktörleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	n	%	n	%
1-Migren	2	8	2	7
2-Anemi	2	8	1	3.5
3-Sigara	2	8	-	
4- AF	1	4	1	3.5
5-Hiperlipidemi	1	4	1	3.5
6-Hipotiroidi	1	4	1	3.5
7-KKY	1	4	1	3.5
8-KOAH	1	4	-	
9-HT	1	4	3	10.5
10-Sigara ve Hiperlipidemi	1	4	1	3.5
11-Alkol ve Hiperlipidemi ve KKY	1	4	-	
12-DM ve Hiperlipidemi	1	4	-	
13-KKY ve anemi	1	4	-	
14-Hipotiroidi ve anemi	1	4	-	
15-Sigara ve Behçet hastalığı ve KKY	1	4	-	
16-HT ve Hiperlipidemi ve sigara	1	4	-	
17-Hipertiroidi	-		1	3.5
18-HT ve Hiperlipidemi	-		1	3.5
19-HT ve anemi	-		1	3.5
20-HT ve sigara	-		1	3.5
21-HT ve glukoz intoleransı	-		1	
22-Hipotiroidi ve glukoz intoleransı	-		1	
23-HT ve DM ve Hiperlipidemi ve KKY	-		1	3.5
24-HT ve Hiperlipidemi ve anemi	-		1	3.5
25-HT ve DM ve AF	-		1	3.5
26-HT ve hipotiroidi ve anemi	-		1	3.5
27-HT ve DM ve Hiperlipidemi ve sigara	-		1	3.5
28-HT ve Hiperlipidemi ve hipotiroidi ve AF	-		1	3.5

AF: Atrial Fibrilasyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı, HT:Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus

Hasta ve kontrol grubunda karşılaştırma yapabilmek açısından hastalar hiperlipidemi, dislipidemi, TUAS, HT, KKY, demir eksikliği anemisi, hipotiroidi, DM, sigara, AF, D vitamini eksikliği, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği ve basit horlama olarak sınıflandırıldı (Tablo 8). Hiperlipidemi (p<0.001), dislipidemi (p<0.001), HT (p=0.002), TUAS (p=0.030) hastalarda anlamlı yüksek saptandı (Tablo 8). Vitamin B<sub>12</sub> düzeyi daha önce de bahsettiğimiz gibi kontrol grubunda daha düşük olmasına rağmen, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği açısından gruplar karşılaştırıldığında vitamin B<sub>12</sub> serum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.404).

**Tablo 13:** Hasta ve Kontrol Grubunda SSİ risk faktörleri

	Kontrol		Hasta		p değeri
	n	%	n	%	
<b>Hiperlipidemi</b>	3	12	27	96.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dislipidemi</b>	8	32	27	96.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>TUAS</b>	6	24	16	57.1	<b>0.030</b>
<b>HT</b>	2	8	14	50	<b>0.002</b>
<b>KKY</b>	4	17.3	2	7.4	0.322
<b>Demir eksikliği anemisi</b>	4	16.6	6	21.4	0.736
<b>Hipotiroidi</b>	2	8	4	14.3	0.672
<b>DM</b>	1	4	3	10.7	0.613
<b>Sigara</b>	5	20	3	10.7	0.453
<b>AF</b>	1	4	3	10.7	0.613
<b>D vitamini eksikliği</b>	2	8.6	2	7.1	0.925
<b>Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği</b>	4	16	2	7.1	0.404
<b>Basit horlama</b>	16	64	10	35.7	0.075

TUAS: Tıkaçıcı uyku apnesi sendromu, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, AF: Atrial Fibrilasyon.

Multivariant lojistik regresyon analiziyle SSİ risk faktörleri incelendi. Değerlendirmeye yaş, HT, hiperlipidemi, TUAS, konjestif kalp yetmezliği değişkenleri alındı. Hiperlipidemisinin SSİ riskini 123,5 kat arttırdığı (p<0.001; %95 CI 12.8-119.5) saptandı. Analizden HL çıkartıldığında HT'nin SSİ riskini 9,8 kat arttırdığı (p=0.006; %95 CI 1.9-50.0) saptandı. Analizden hem hiperlipidemi hem de

HT çıkartıldığında ise TUAS'ın SSİ riskini 4.1 kat arttırdığı (p=0.021; %95 CI 1.2-13.8) saptandı.

Analiz hiperlipidemini yerine dislipidemi alınarak tekrarlandığında ise SSİ riskini dislipidemini 64.9 kat arttırdığı (p=0.001; %95 CI 5.5-762.8 ), HT'nin 11.2 kat arttırdığı (p=0.048; %95 CI 1.0-123.8) bulundu. Analizden dislipidemi ve HT çıkartıldığında TUAS'ın 4.1 kat arttırdığı (p=0.021; %95 CI 1.2-13.8) saptandı

Multivariant lojistik regresyon analizi ile TUAS risk faktörlerine bakıldı. Değerlendirmeye yaş, cinsiyet, grup, bel çevresi, boyun çevresi ve VKİ değişkenleri alındı. Yaş arttıkça TUAS riskinin 1.1 kat artarken ( p=0.004; %95 CI 1.04-1.24), boyun çevresi arttıkça riskin 1.3 kat artmakta olduğu (p=0.026; %95 CI 1.03-1.60) saptandı.

Fazekas skoru arttıkça TUAS'ın daha fazla gözlendiği saptandı (Tablo 9), ancak grup içi sayılar az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

**Tablo 14:** TUAS Olanlarda Fazekas Evrelerinin Karşılaştırılması

	TUAS Olanlar			
Fazekas Skoru	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
	6/25 (%24)	8/17 (%47.1)	6/9 (%66.7)	2/2 (%100)

## 5. TARTIŞMA

Gerek sessiz gerekse de semptomatik inmelerin birçok risk faktörü bulunmaktadır. Ancak her zaman inme etiyojisi bilinen risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni risk faktörlerinin de araştırılması gerekmektedir (6). GİA, minör inme ve SSİ'si olanların majör inme geçirme riski büyük olduğu için risk faktörlerinin iyi araştırılması gerekmektedir (79). Günümüzde bildirilen değiştirilemeyen SSİ risk faktörleri yaş (3, 19), cinsiyet (1, 3, 19, 21), bazı genetik faktörler (1) iken değiştirilebilir olanlar, ki bunlar bizim hastaları tedavi ederken araştırmamız gereken risk faktörleridir; KAH (1), HT (1, 3, 19, 22, 23), sigara (1, 19, 24), DM (19), karotid arter stenozu (40, 45), İMK artışı (6), AF (45), HL (76, 81, 14), obezite (45), MetS (28, 45), alkol (19), hiperhomosisteinemi (22, 31), CRP yüksekliği (1), migren (1), lipoprotein (a) yüksekliği (1), vitamin B12 eksikliği (20), serebral amiloid anjiyopati (20), ürik asit yüksekliği (32), depresyon (1), KBY (1)'dir. TUAS'ın inme açısından risk faktörü olduğu 1985 yılından beri pek çok çalışmada bildirilmesine rağmen (4, 6, 12, 14, 15, 76, 79), SSİ'deki yeri tam anlaşılammıştır (4, 5). SSİ risk faktörlerinin değerlendirildiği bazı meta-analiz çalışmalarında SSİ risk faktörü olarak ortaya çıkan HT'nin altında yatan sebebin TUAS olduğu üzerinde durulmaktadır (3). Ancak bu çalışmada da SSİ'li hastalarda TUAS varlığı direkt olarak incelenmemiştir. Yapılan birkaç çalışmada TUAS'lılarda SSİ prevalansı %25-33 olarak bulunmuştur (4). Yapılan başka bir çalışmada ise SSİ'de TUAS %47 oranında SSİ'si olmayanlarda %21 düzeyinde saptanmış, hafif TUAS'lılarda oran %12 iken, orta olanlarda %48.6, ağırlarda ise %54 oranında bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda da TUAS hastaların %57.1'inde kontrollerde ise %24 oranında bulunmuştur. İstatiksel anlamlı düzeyde SSİ hastalarında TUAS fazladır. Ancak çalışmamızda TUAS'ın bağımsız risk faktörü olması ve SSİ'yi 4.1 kat arttırmasının hastalarda HT ve hiper/dislipidemi olmaması durumunda geçerli olduğu bulunmuştur. Nitekim SSİ hastalarında olmasa bile inme ve GİA hastalarında TUAS'ın araştırıldığı bir çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi SVH ve TUAS arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen uyku apnesinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (80).



Hiperlipideminin inme riskini arttırdığı bilinmesine rağmen popülasyon bazlı çalışmalarda hiperlipidemi ile SSİ arasında ilişki gözlenmemiştir (26). Az sayıda çalışmada ise hiperlipidemi ile SSİ ilişkili bulunmuştur (27, 28). Kato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LDL alt tipi LDL-3'le, SSİ'nin ilişkisi bildirilmiştir (29). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da SSİ ile serum LDL, total kolesterol seviyesinin artışı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (30). Ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da SSİ'li grupta hiperlipidemi, anlamlı daha fazladır ve SSİ riskini 123.5 kat arttırmaktadır. Dislipideminin periventriküler iskemik değişiklikler ve subkortikal beyaz cevher lezyonlarına neden olduğu çalışmalarda bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da dislipidemi SSİ hastalarında anlamlı yüksek bulunmuş ve SSİ riskini 64.9 arttırdığı bulunmuştur.

HT, SSİ için önemli bir risk faktörüdür (1, 3, 19, 22, 23). Sabahki tansiyon yüksekliğinin SVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (5). Yapılan bir çalışmada sabah tansiyon yüksekliği olanlarda olmayanlara göre SSİ daha sık bulunmuştur (1). HT hem beyaz cevherde hem de bazal gangliada SSİ'ye neden olmaktadır (24). Ülkemizde Batı Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada HT küçük damar ateroskleroza için risk faktörü olarak bulunmuştur (25). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak HT'nin SSİ grubunda anlamlı daha fazla olduğu bulunmuştur. HL çıkartılarak yapılan lojistik regresyon analizinde ise HT'nin SSİ riskini 9.8 kat arttırdığı bulunmuştur.

Horlamanın inme için risk faktörü olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir (77). Yapılan çalışmalarda horlamanın tek başına bir risk faktörü olmasından ziyade apne, obezite ve gündüz aşırı uykululuğu ile birlikte olduğunda risk faktörü olduğu düşünülmektedir (14). Yapılan bir çalışmada horlaması olmadığını söyleyen hastaların %13'ünde horlama saptanmıştır (14). Horlama ve inme ilişkisi ilk kez 1987 yılında Koskenvuo ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Sonrasında Palomaki ve arkadaşları horlamanın inme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (77, 78). Yapılan bir çalışmada horlamanın 8 yıl içinde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve inme riskini arttırdığı bulunmuştur (81). Çalışmamızda SSİ hastalarında horlama anlamlı daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

TUAS'ta klinik olarak GAU, gündüz işlev bozukluğu ve yorgunluk gözlenmektedir (8, 39, 42, 52). Bizim çalışmamızda da SSİ hastalarında GAU, gündüz işlev bozukluğu ve yorgunluk literatürü destekler şekilde yüksek oranda bulunmuştur. Bu TUAS'ın hastalarda fazla gözlenmesine bağlı olabilir. Ayrıca hasta ve kontrollerin uyku etkinliği benzer olsa da hastalar yatakta anlamlı düzeyde daha uzun süre kalmaktadırlar ki bu yorgunluklarına bağlı olabilir. PSG ve anamnez ile tanı konulan TUAS hastalarda fazla olmasına rağmen, anamnezle olası TUAS'ları saptamak için kullanılan STOP/BANG testinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte nazofarinks açıklığını gösteren Friedman skoru hastalarda literatürle uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur (11, 39, 52). Şöyle ki, ileri yaş ile birlikte parafaringeal bölgede yağ birikiminde artış, yumuşak damakta uzama ve farinks bölgesindeki yapılarda değişikliklerin, nazofarinks açıklığının TUAS ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (11, 39).

Boyun çevresinin TUAS riskini arttırdığı kabul edilmektedir (40). Bazı çalışmalarda en iyi belirteç olarak düşünülmektedir (48). Hatta TUAS'ın erkeklerde sık görülmesinin bir sebebi gövde ve boyun bölgesinde androjenik tipteki yağ dağılımıdır (8, 11). Bizim çalışmamızda da boyun çevresi arttıkça TUAS riskinin 1.3 kat arttığı saptanmıştır.

Santral apneye bağlı aritmilerin tıkaçıcı apnelere kıyasla beyaz cevher hastalığı ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (84). Santral apnenin SSİ için risk faktörü olması yanısıra santral apne yeni iskemik olayları da arttırdığı bilinmektedir (84). Daha önce yapılan çalışmalarda SSİ'nin santral uyku apnesi ile ilişkisi gösterilmişken TUAS ile ilişkisinden bahsedilmemiştir (5). Robbins ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada santral apnesi olanlarda serebral kan akımındaki tekrarlayıcı değişikliklerin beyaz cevher lezyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (5). Bir makalede santral uyku apnesinin iskemik inme için sadece risk faktörü olmadığı, aynı zamanda iskemik inme için belirteç olduğu bildirilmiştir (84). Bizim çalışmamızda her ne kadar hastaların hiçbirinde SUAS saptanmamış olsa da TUS'taki santral apne indeksi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

Hipotiroidi üst solunum yolunda anormalliklere ve hava geçişine engel olarak horlamaya neden olmaktadır (48). Hipotiroidi uyku apnesine de neden olabilmektedir

(48). Çalışmamızda hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hipotiroidisi olan 5 hastanın 4'ünde TUAS saptandı.

Sonuçta, biz bu çalışmamızda SSİ hastalarında TUAS'ın fazla gözlendiğini ancak sadece HT ve hiper/dislipidemi olmayanlarda bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdik. SSİ hastalarında HT veya hiper/dislipidemi yok ise mutlaka TUAS PSG ile araştırılmalıdır. Buna ilaveten SSİ'li hastada GAU, gündüz işlev bozukluğu ve yorgunluk fazlaysa ve Friedman skoru yüksekse TUAS'ın araştırılmasını öneriyoruz.

## 6. SONUÇLAR

- 1- TUAS hastaların %57.1'inde kontrollerde ise %24 oranında bulunmuştur.
- 2- TUAS'ın bağımsız risk faktörü olması ve SSİ'yi 4.1 kat arttırmasının hastalarda HT ve Hiper/dislipidemi olmaması durumunda geçerli olduğu bulunmuştur.
- 3- SVH ve TUAS arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen uyku apnesinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.
- 4- SSİ'li grupta hiperlipidemi, anlamlı daha fazladır ve SSİ riskini 123.5 kat arttırmaktadır.
- 5- Dislipidemi SSİ hastalarında anlamlı yüksek bulunmuş ve SSİ riskini 64.9 arttırdığı bulunmuştur.
- 6- Diğer çalışmalarla benzer olarak HT'nin SSİ grubunda anlamlı daha fazla olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi çıkartılarak yapılan lojistik regresyon analizinde ise HT'nin SSİ riskini 9.8 kat arttırdığı bulunmuştur.
- 7- SSİ hastalarında horlama anlamlı daha yüksek oranda tespit edilmiştir.
- 8- SSİ hastalarında GAU, gündüz işlev bozukluğu ve yorgunluk yüksek oranda bulunmuştur.
- 9- Nazofarinks açıklığını gösteren Friedman skoru hastalarda yüksek bulunmuştur
- 10- Boyun çevresi arttıkça TUAS riskinin 1.3 kat arttığı saptanmıştır.
- 11- TUS'taki santral apne indeksi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.
- 12- PSG bulguları incelendiğinde, hastalarda yatakta geçen süre (YGS) yüksek bulundu.
- 13- Hastaların vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri yüksek bulundu.

Sonuç olarak; klinik pratikte SSİ etiyolojisine yönelik yapılan değerlendirmeler sonucunda hipertansiyonu ve hiperlipidemisi olmayanlarda hastaların uyku anamnez güvenilirliğinin az olması nedeniyle EUS, YS ve fizik muayenede Friedman, boyun çevresi değerlendirmesine göre PSG ile TUAS'ın da araştırılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lim JS, Kwon HM. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 7;5:239-51, 2010.
2. Gouw AA, Van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*. 39(5):1414-20, 2008.
3. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 6(7):611-9, 2007.
4. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 16(4):269-73, 2010.
5. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*. 4(3):242-7, 2008.
6. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 37(9):2317-21, 2006.
7. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, Price T; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 9;57(7):1222-9, 2001.
8. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *European Journal of Intern Med* 23(7):586-93, 2012.
9. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*. 59(1):73-8, 2004.

10. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath.* 14(3):261-9, 2010.
11. Lam JC, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res* 131:165-70, 2010.
12. Bagai K. Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. *Neurologist* 16(6):329-39, 2010.
13. Broderick M, Guilleminault C. Neurological aspects of obstructive sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci.* 1142:44-57, 2008.
14. Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence?. *Sleep Med Rev.* 6(6):457-69, 2002.
15. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke.* 32(6):1271-8, 2001.
16. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. 2. Basım, s.3-15, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2011.
17. Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 24(1):35-41, 1993.
18. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:517-584, 2011.
19. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke.* 28(10):1932-9, 1997.

20. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology* 9(7):689-701, 2010.
21. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 29(5):913-7, 1998.
22. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 51(3):285-9, 2002.
23. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, Okazaki S, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med* 49(9):817-22, 2010.
24. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. *Stroke*. 30(2):378-82,1999.
25. Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, Mungan G, Ekem S, Baris S. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension. *J Neurol Sci*. 285(1-2):137-41, 2009.
26. Sessiz Beyin İnfarktlı Olgularda Koroner Arter Hastalığının İrdelenmesi. Kırkan K, Pınar P, Çe P, Bilgin R, Gedizlioğlu M. *Turk Norol Derg* 16:95-101, 2010.
27. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 34(5):1126-9, 2003.
28. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*. 39(5):1607-9, 2008.
29. Kato T, Inoue T, Yamagishi S, Morooka T, Okimoto T, Node K. Low-density lipoprotein subfractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension. *Hypertens Res*. 29(5):303-7, 2006.

30. Oncel C, Demir S, Güler S, Cenikli U, Tabak E, Kiroğlu Y. Association between cholesterols, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern Med J.* 39(3):150-5, 2009.
31. Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology.* 61(11):1595-9, 2003.
32. Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci.* 297(1-2):6-10, 2010.
33. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent Brain Infarcts: A Review of MRI Diagnostic Criteria *Stroke* 42(4):1140-5, 2011.
34. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke.* 32(5):1116-9, 2001.
35. Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke.* 43(11):3046-51, 2012.
36. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 149(2):351-6, 1987.
37. Daube JR, Mauguière F. *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders.* Ed: Guilleminault C, *Handbook of Clinical Neurophysiology.* pp. 3-20, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2005.
38. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th edition. pp. 615-625, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
39. Wenner JB, Cheema R, Ayas NT. Clinical manifestations and consequences of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 29(2):76-83, 2009.



40. Grigg-Damberger M. Why a polysomnogram should become part of the diagnostic evaluation of stroke and transient ischemic attack. *J Clin Neurophysiol.* 23(1):21-38, 2006.
41. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Variszegi M, Rütger E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke.* 23(10):1427-33, 1992.
42. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2<sup>nd</sup> ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine pp. 51-59, 2005
43. Barış Yİ. Uykuda Solunum Durmasının Tarihçesi. *Toraks Dergisi*, 4(2):208-210, 2003.
44. Oztura İ. Polysomnography. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 3(3):11-6), 2010.
45. Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, Vallejo-Vaz A, Moreno-Luna R, Capote F. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. *Archives of Medical Research* 44(6):409-14, 2013.
46. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 140(2):534-42, 2011.
47. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 17(2):161-5, 2010.
48. Boehlecke BA. Epidemiology and pathogenesis of sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 6(6):471-8, 2000.
49. Lin YN, Li QY, Zhang XJ. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chin Med J (Engl).* 125(17):3150-6, 2012.

50. Ralls FM, Grigg-Damberger M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 18(6):568-73, 2012.
51. Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Lévy P. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 31(1):113-25, 2009.
52. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 12(6):383-9, 2006.
53. Bassiouny A, Nasr S, Mashaly M, Ayad E, Qotb M, Atef A. Electron microscopy study of peripheral nerves in the uvulae of snorers and obstructive sleep apnoea patients. *J Laryngol Otol.* 123(2):203-7, 2009.
54. Richerson GB, Wang W, Tiwari J, Bradley SR. Chemosensitivity of serotonergic neurons in the rostral ventral medulla. *Respir Physiol.* 129(1-2):175-89, 2001.
55. Horner RL. Impact of brainstem sleep mechanisms on pharyngeal motor control. *Respir Physiol.* 119(2-3):113-21, 2000.
56. Horner RL. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol.* 164(1-2):179-96, 2008.
57. Torvaldsson S, Grote L, Peker Y, Basun H, Hedner J. A randomized placebo-controlled trial of an NMDA receptor antagonist in sleep-disordered breathing. *J Sleep Res.* 14(2):149-55. 2005.
58. Terada J, Nakamura A, Zhang W, Yanagisawa M, Kuriyama T, Fukuda Y, Kuwaki T. Ventilatory long-term facilitation in mice can be observed during both sleep and wake periods and depends on orexin. *J Appl Physiol (1985).* 104(2):499-507, 2008.
59. Busquets X, Barbé F, Barceló A, de la Peña M, Sigriz N, Mayoralas LR, Lalaria A, Agustí A. Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration.* 71(6):575-9, 2004.

60. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, Takiguchi Y, Nishikawa T, Kuriyama T. Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 124(4):1381-5, 2003.
61. Kanbayashi T, Inoue Y, Kawanishi K, Takasaki H, Aizawa R, Takahashi K, Ogawa Y, Abe M, Hishikawa Y, Shimizu T. CSF hypocretin measures in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 12(4):339-41, 2003.
62. Afifi L, Guilleminault C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol*. 136(2-3):221-34, 2003.
63. Guilleminault C, Ramar K. Neurologic aspects of sleep apnea: is obstructive sleep apnea a neurologic disorder?. *Semin Neurol*. 29(4):368-71. 2009.
64. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 118(2):339-47, 2008.
65. Harding SM. Complications and consequences of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 6(6):485-9, 2000.
66. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th edition. pp. 1043-1052, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
67. John MW. The New Method of Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14(6):540-545, 1991.
68. Agargun YM, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 7(2): 107-115, 1996.
69. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP BANG Questionnaire. *Anesthesiology* 108:812–21, 2008.
70. Tan TY, Liou CW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Lin MC. Factors associated with increased carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea/hypopneas syndrome. *Neurologist*. 18(5):277-81, 2012.

71. Floras JS. Hypertension, sleep apnea, and atherosclerosis. *Hypertension* 53(1):1-3, 2009.
72. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedes M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*. 33(7):1782-5, 2002.
73. Guardioli JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC. Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2(6):517-23, 2001.
74. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, Jean-Louis G. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 18. [Epub ahead of print], 2012.
75. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th edition. pp. 51-76, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
76. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 34(12):2916-21, 2003.
77. Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest*. 136(6):1668-77, 2009.
78. Rudnicka A, Pływaczewski R, Jończak L, Górecka D, Sliwiński P. [Prevalence of stroke in patients with obstructive sleep apnoea]. *Pneumonol Alergol Pol*. 78(2):121-5, 2010.
79. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke?. *Stroke* 41(12):2973-5, 2010.

80. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 47(5):1167-73, 1996.
81. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke. *Curr Opin Neurol*. 16(1):87-90, 2003.
82. Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung*. 191(1):1-7, 2013.
83. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 6(2):131-7, 2010.
84. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Barbé F. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 126(3):183-8, 2012.
85. Vijayakrishnan R, Kalyatanda G, Srinivasan I, Abraham GM. Compliance with the Adult Treatment Panel III guidelines for hyperlipidemia in a resident-run ambulatory clinic: a retrospective data analysis. *J Clin Lipidol*. 7(1):43-7, 2013.
86. Van Overbeek EC, Staals J, van Oostenbrugge RJ. Vitamin B12 and progression of white matter lesions. A 2-year follow-up study in first-ever lacunar stroke patients. *PLoS One*. 8(10), 2013.
87. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 73(1):38-47, 2013.
88. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, And Control A Guide For Programme Managers. pp. 33-46, 2001.
89. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 46(10):1121-3, 1989.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**



TOPLANTI TARİHİ : 20/03/2012  
TOPLANTI NO : 2012/06

#### KARARLAR :

- 9- ZKÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-36-06/03 Protokol no'lu "Sessiz Serebral İskemili Hastalarda Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromu Araştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN  
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

## Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın .....

Sizi BEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde yürütülen “Sessiz serebral iskemili hastalarda tıkaçıcı uyku apnesi sendromu araştırılması” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu  
(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)

### **Katılma ve Çıkma:**

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

### **Gizlilik:**

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

### **Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:**

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Bu çalışma sessiz serebral iskemili hastalarda tıkaçıcı uyku apnesi sendromu araştırılması çalışması olup girişimsel işlem uygulanmayacaktır.

### **Araştırmanın Amacı:**

Sessiz serebral iskemisi tanısı almış hastalarda tıkaçıcı uyku apnesi sendromu araştırmaktır.

### **İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörolojiye farklı nedenlerle başvuran hastaların yapılan nörolojik muayenesi normal olanlardan istenmiş olan beyin görüntülemelerinde (EMAR) hastalarda herhangi bir sorun oluşturmayan küçük damar tıkanıklıkları saptananların yaş, cinsiyet, boy ve kilo gibi özellikleri ile birlikte beyin damar tıkanıklarına sebep olabilecek nedenler hastane dosyalarından temin edilecektir. Risk faktörleri açısından incelenmek amacıyla yatırıldıkları sırada hastaların ve başağrısı ve başdönemesi gibi sebeplerle yatırılmış olan sağlıklı gönüllülerin uykuları ile ilgili öyküleri tarafınca alınırken hastalara uyku kalitesi testi, uyku kalitesi gibi testler uygulanacak ve *polisomnografi onam formu* alındıktan sonra polisomnografi uygulanacaktır.

**Araştırmanın Yapılacağı Yer :** BEÜ Tıp Fakültesi

**Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:** Doç. Dr. N. F. TAŞÇILAR, Arş. Gov. Dr. Armağan VAROL  
**Araştırmanın Süresi:** 17 ay

**Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı(hastalar dahil):** 60

**Size Getirebileceği Olası Faydalar:**

Uyku hastalığı saptandığı takdirde tedavi almanız sağlanacaktır.

Genellikle uyku hastalıkları atlanabilen, ek hastalık yapabileme riskleri (metabolik sendrom, hipertansiyon, diabetes mellitus, inme) olduğu için erken tanı önemlidir.

Uyku hastalığı saptanan hastalar isterlerse tedaviye alınacaktır. (araştırmamız hastaların uyku tedavilerini kapsamamaktadır.)

**Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:** Yok

**Masraflar:** Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Hekim ve teknisyen emeği açısından sizden veya kurumunuzdan ücret talep edilmeyecektir.

**İletişim Kurulacak Kişi(ler):**

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebileniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatinde 03722612804/05067717151 nolu telefonlardan Dr.Armağan VAROL’a ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“Sessiz serebral iskemili hastalarda tıkaçıcı uyku apnesi araştırılması” çalışması kapsamında biyolojik örnek alınmayacaktır.

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.



Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

*NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.*

### Ek 3: Uyku Anamnez Formu

Protokol no:

Ad:

Soyadı:

Yaş:

Medeni Hali:

Cinsiyet:

Doğum Yılı:

Mesleği:

Öğrenim Durumu:

Başvuru Tarihi:

Tel Ev:

Tel Cep:

Diğer telefonun kime ait olduğu:

Adres:

Yaşadığı Şehir:

Şikayeti:

Şikayetin süresi:

Hikaye:

Kilo: Boy:

Kilo ve boy ile ilgili not:

Tasyon Arteriyel:

Muayene eden doktor:

Öz geçmiş:

Sigara:

Alkol:

Alışkanlıklarla ilgili not:

Üst solunum yolu patolojileri :(Allerjik rinit,nazal polip vb)  
Akciğer hastalıkları(KOAH asıma bronşiale,restriktif ake has.akciğer has

Kardiovasküler sistem hastalıkları(ASKH,hipertansiyon,kalp yetmezliği)

Endokrin hastalıklar(Diabetesmellitus,hipotiroidi,akromegali)

Gis hastalıkları(Gastroözofageal reflü vb)

Pisikiyatri hastalıklar(serebrovasküler hast,senkop vb)

Diğer uyku hastalıkları(PLMS, narkolepsi,insomnia vb)

Diğer hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Soy geçmişi (OSAS; narkolepsi, restless leg, vd yönünden sorgulanacak):

Akşamları kaçta yatarsınız: Sabah kaçta uyanırsınız:

Uykuya dalmanız ne kadar sürer: Gece boyunca uyanırmısınız:

Gece uyanmanızın nedeni tuvalet ihtiyacıdır: SIKLIĞI

Gece içinde kaç kez uyanırsınız:

Gece uyandıığınızda tekrar uyumakta güçlük çekermisiniz:

KBB Muayne Notu:

Uykusuzluğunuzu başlatan olayı biliyormusunuz:

Haftada kaç gece uykusuzluk çekersiniz:

Ortalama kaç saat sonra uykuya dalırsınız:

Uyumak için ilaç kullanırmısın:

Uyumak için alkol kullanırmısın:

Uykuya dalmanızı engelleyen sebep sizce nedir:

Uyku öncesinde günlük sıkıntıları düşünürmüsün:

Uyku öncesinde uyuyamayacağınız fikri size endişelendirir mi?:

Uyumak için özel önlemler alırmısın?:

Akşam saatlerinde bacaklarınızda huzursuzluk hissedermisiniz?:

Yatağa yattığınızda bacaklarınızı çok hareket ettirmisiniz?:

Gece içinde eşiniz bacaklarınızda atmalardan şikayet eder mi?:

Sabah kalktığınızda yatağınız çok dağınık olur mu?:

Bacaklarınızda sık sık kramplar olur mu?:

Sabah erken uyanıpta tekrar uyuyamadığınız olur mu?:

Sabah uyandığınızda sıkıntı hissi yaşarmısınız?:

Gece içinde çok sayıda rüya görmüşünüz?:

Horladığınızı söylerler mi?:

Siz horladığınızı farkediyormusunuz?:

Horlamalarınız yan odalardan duyulur mu?:

Horlamanız her gece olur mu?:

Yan yattığınızda da horlamanız devam eder mi?:

Horlarken nefesinizin durduğu söylenir mi?:

Uykunuzdan nefes açlığı ile uyanırmısınız?:

Geceleri terlermisiniz?:

Geceleri tuvalete kalkarmısınız?:

Geceleri kaç kez tuvalete kalkarsınız?:

Gece midenizde yanma hissi ile uyanırmısınız?:

Sabahları yorgun mu kalkarsınız?:

Sabahları başınızda ağırlık hissi olur mu?:

Sabahları baş ağrınız olur mu?:

Sabah ağız kuruluğu olur mu?:

Gün içinde yorgun olurmusunuz?:

Yeteri uyursanız gün boyu uyuma ihtiyacı hissedermisiniz?:

Gün içinde boş kaldığınızda uykululuk hissedermisiniz?:

Öğlen saatlerinde uyuklamalarınız olur mu?:

Akşam TV karşısında uyuya kalırmısınız?:

Yolculuk sırasında uyuya kalırmısınız?:

İş başında uyuya kalırmısınız?:

Birisiyle konuşurken uyuyakaldınız mı?:

Araba kullanırken uykululuk hissedermisiniz?:

Uykululuk nedeniyle tatsız olaylarla karşılaştınız mı?:

Unutkanlıktan şikayetçimisiniz?:

Dikkatinizde azalma hissediyormusunuz?:

Kolay sinirleniyor musunuz?:

Cinsel isteğinizde azalma hissediyormusunuz?:

Son zamanlarda kilo verme probleminiz oldu mu?:

Uyku tipi: Tavuk Baykuş Normal

Uyanma eşiği: Düşük Yüksek Normal

Uyku süresi (saat cinsinden):

Sleep inertia:

Ön tanı 1:

Ön tanı 2:

Öntanı 3:

Tetkik planı:

PSG sonucu:

Tanı:

## Ek 4: Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

Tarih:

Ad:

Soyad:

### Epworth Uykululuk Skalası

Epworth Uykululuk Skalası gündüz uykululuk durumunuzu ölçmede size yardımcı olacaktır. Bu skala ile gündüz yaptığınız birbirinden farklı rutin işler sırasında uykuya dalma veya uyma ihtimalini değerlendireceksiniz. Sorulara vereceğiniz cevaplar Epworth Uykululuk Skalası olarak adlandırılan güvenilir bir ölçüm ile değerlendirilecektir. Her madde 0 ile 3 arasında bir değer ile değerlendirilecektir ki, 0 verilen durumda sizin hiçbir şekilde uykuya dalmayacağınızı veya uyumayacağınızı, 3 ise o durumda uykuya dalma veya uyuma ihtimalinizin oldukça yüksek olduğunu ifade etmektedir.

Aşağıda bahsi geçen durumlarda sadece yorgunluk hissetmeye karşılık ne derecede uykuya dalma ya da uyumaya yakınsınız? Son zamanlarda bu aktivitelerin bazısını yapmamış olsanız da, yapacak olsanız sizi nasıl etkileyeceklerini düşünün.

Aşağıda bahsi geçen her durum için skalayı kullanarak en uygun sayıyı seçin.

0= hiç uyuklamama, 1= çok az ihtimalle uyuklarım

2= az ihtimalle uyuklarım, 3= yüksek ihtimalle uyuklarım

Durum	Uyuklama ihtimali			
	0	1	2	3
1. Otururken ve okurken	0	1	2	3
2. Televizyon seyredirken	0	1	2	3
3. Tiyatro veya toplantı gibi bir ortamda hareketsiz otururken	0	1	2	3
4. Ara vermeksizin yolcu olarak 1 saatlik araba yolculuğu yapmak	0	1	2	3
5. Öğleden sonra dinlemek üzere uzanmak	0	1	2	3
6. Öğle yemeğinden sonra sessizce oturmak (alkol almamış olarak)	0	1	2	3
7. Arabada ilerlemeyen trafikte durduğunuzda	0	1	2	3
	Toplam skor:			

## Ek 5: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

### PSQI PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ (PUKİ)

İsim: \_\_\_\_\_ Yaş: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

#### Açıklamalar:

Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki mutad uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

#### 1. Geçen ay, geceleri genellikle ne zaman yattınız?

MUTAD YATIŞ SAATİ : \_\_\_\_\_

#### 2. Geçen ay, geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?

\_\_\_\_\_ DAKİKA

#### 3. Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

MUTAD KALKIŞ SAATİ: \_\_\_\_\_

#### 4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

BİR GECEDEKİ UYKU SÜRESİ: \_\_\_\_\_ SAAT

Aşağıdaki soruların herbiri için en uygun cevabı seçiniz. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

#### 5. Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

##### a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
( )	( )	( )	( )

##### b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
( )	( )	( )	( )

##### c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız.

geçen ay boyunca hiç	haftada birden az	haftada bir veya iki kez	haftada üç veya daha fazla
( )	( )	( )	( )

**d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz.**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**f) Aşırı derecede üşüdünüz**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**h) Kötü rüyalar gördüğünüz**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**i) Ağrı duydunuz**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**j) Diğer neden(ler). Lütfen belirtiniz:**

---

Geçen ay bu neden(ler)den dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla

**6. Geçen ay, uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?**

çok iyi

oldukça iyi

oldukça kötü

çok kötü

**7. Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?**

geçen ay  
boyunca hiç

haftada  
birden az

haftada  
bir veya iki kez

haftada üç  
veya daha fazla



**8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız ?**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

**9. Geçen ay, bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?**

hiç problem  
oluşturmadı  
()

yalnızca çok az bir  
problem oluşturdu  
()

bir dereceye kadar  
problem oluşturdu  
()

çok büyük bir  
problem oluşturdu  
()

**10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?**

bir yatak partneri  
veya oda arkadaşı yok  
()

diğer odada bir yatak partneri  
veya oda arkadaşı var  
()

partner aynı odada fakat  
aynı yatakta değil  
()

partner  
aynı yatakta  
()

**Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun...**

**a) Gürültülü horlama**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

**b) Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

**c) Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

**d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

**e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarımız; lütfen belirtiniz:**

geçen ay  
boyunca hiç  
()

haftada  
birden az  
()

haftada  
bir veya iki kez  
()

haftada üç  
veya daha fazla  
()

## Ek 6: Yorgunluk Şiddet Skalası (YS)

### YORGUNLUK ŞİDDET SKALASI

Yorgunluk şiddet skalası (YS) yorgunluğun size olan etkisini değerlendiren bir methodur. YS, vereceğiniz cevaplar ile yorgunluğunuzun seviyesini değerlendireceğiniz bir dizi soruyu içerir.

YS yorgunluk semptomlarınızın ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıktaki farklı durumu okuyunuz ve karşısında bulunan, geçtiğimiz hafta durumunuzu tam olarak yansıtan, bu duruma katıldığınızı ya da katılmadığınızı değerlendireceğiniz 1 den 7 ye kadar olan sayılardan birini işaretleyiniz.

• İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örn; 1) bu duruma hiç uymadığınızı, yüksek bir değer ise (örn; 7) oldukça uyduğunuzu ifade etmektedir.

• Her soru için sadece bir sayıyı (1 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

YS soruları;

Geçen hafta boyunca gördüm ki	Katılmıyorum ↔ katılıyorum						
1.Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta	1	2	3	4	5	6	7
2.Egzersiz beni yoruyor	1	2	3	4	5	6	7
3.Çok kolay yoruluyorum	1	2	3	4	5	6	7
4.Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma engel oluyor	1	2	3	4	5	6	7
5. Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta	1	2	3	4	5	6	7
6. yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte	1	2	3	4	5	6	7
7.Yorgunluk belirli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
8. Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde	1	2	3	4	5	6	7
9. Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta	1	2	3	4	5	6	7
	<b>Toplam skor:</b>						

## Ek 7: STOP/BANG Testi

### STOP/BANG TESTİ

İsim :

Adres :

Boy :

Kilo :

Yaş :

Cinsiyet :

#### 1. TESTİ DOLDURUNUZ

STOP	EVET	HAYIR
Yüksek sesle horlar mısınız?(konuşma sesinden daha yüksek ya da yan odadan duyulacak yükseklikte)		
Kendinizi gün içinde yorgun, bitkin ya da uykulu hisseder misiniz?		
Uyurken nefesinizin durduğuna tanık olan herhangi biri var mı?		
Hipertansiyon nedeniyle tedavi görüyor musunuz ya da gördünüz mü?		

BANG	EVET	HAYIR
Vücut kitle indeksi $> 35 \text{ kg/m}^2$		
Yaş $>50$		
Boyun çevresi $>40 \text{ cm}$		
Erkek cinsiyet		

TOPLAM PUAN		

#### 2. UYKU APNESİ RİSKİNİ HESAPLA

$\geq 3$  evet varsa : yüksek risk

$<3$  evet varsa: düşük risk