

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ETİYOLOJİSİNDE

ALLERJİK RİNİT

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet KÖSE

Tez Yöneticisi

Prof.Dr. Fuat EREL

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

BALIKESİR

2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime ve bu tezin hazırlanmasına yoğun desteği olan ve tez danıőmanlıđımı yapan değerli hocam Prof. Dr.Fuat Erel'e, asistanlığa baőladıđım günden itibaren eğitimim için her türlü desteği veren kıymetli hocam Doç. Dr. Nurhan Sariođlu'na, her daim yanımda olan sevgili ailem ve beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum Göğüs Hastalıkları Kliniği hemőire ve yardımcı personeline teőekkürlerimi borç bilirim. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan değerli hocalarım, meslektaőlarım ve çalışma arkadaőlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı obstrüktif uyku apne sendromu tanısı olan hastalarda alerjik rinit prevalansını belirlemek ve alerjik rinitin obstrüktif uyku apnesi şiddetine etkisini araştırmaktır.

BULGULAR: Çalışma, basit horlama ve OSAS tanısı alan ortalama yaşı $49,26 \pm 12,21$ (19–85) olan, 162'si kadın (%31,2) ve 357'si erkek (%68,8) olmak üzere 519 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların 106 tanesi (%20,4) alerjik olarak değerlendirildi. Hastalar AHİ derecesine göre dört gruba ayrıldı (AHİ:0-5 basit horlama, AHİ:5-15 hafif OSAS, AHİ: 15-30 orta derece OSAS ve AHİ: 30 ve üzeri ileri OSAS). Çalışmaya alınan OSAS'lı olguların demografik özellikleri incelendiğinde gruplar arasında atopi, sigara ve burun tıkanıklığı AHİ derecesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,783$, $0,078$ ve $0,751$ sırasıyla). Fakat AHİ derecesi ile cinsiyet, ek hastalık ve hipertansiyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.($p= 0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ sırasıyla). Hasta gruplarının yaş, BMI ve epworth değerlerine göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,004$ sırasıyla). Alerjik hastalar ile alerjik olmayan hastaların gece boyunca oksijen ortalaması açısından değerlendirildiğinde alerjik hastaların oksijen ortalaması $95,10$ ($80,60/97,90$) alerjik olmayanların oksijen ortalamasından $94,40(79/98,80)$ daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$). Alerjik hastalar ile alerjik olmayan hastaların desatüre kalma süreleri değerlendirildiğinde alerjik hastaların desatüre kalma süresi $1,05(0/348,90)$ alerjik olmayanların desatüre kalma süresinden $2,75$ ($0/471,40$) daha kısaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastalara yapılan prick test sonucuna göre allerjen dağılımına bakıldığında, atopik hastalarda en sık ev tozu akarlarına (%42), ikinci sıklıkta ise ot polenlerine (%39) duyarlılık saptanırken mantar sporlarına ve hayvan tüyü/epiteline duyarlılık (%9,5) daha az saptandı.

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda alerjik rinitin horlama ve osas gelişimine katkıda bulunabileceğini ve bu nedenle allerji tedavisi ile horlama ve osas kliniğinde düzelmeye olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Uyku apnesi, alerjik rinit, prick test.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
ÖZET.....	3
İÇİNDEKİLER	4
KISALTMALAR.....	6
ŞEKİL DİZİNİ.....	7
TABLO DİZİNİ.....	8
1.GENEL BİLGİLER.....	9
1.1. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Alerjik Rinit'e Giriş.....	9
1.2. Uyku Fizyolojisi.....	10
1.3. Uyku Evreleri.....	10
1.4. Uykuda Solunum.....	11
1.5. OSAS Tarihçesi.....	11
1.6. OSAS Tanımlar.....	12
1.7. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	13
1.8. OSAS Epidemiyolojisi.....	15
1.9. OSAS Risk Faktörleri.....	16
1.10. Horlama ve OSAS'da Patofizyoloji.....	17
1.11.Tanı Yöntemleri.....	18
2.ALLERJİK RİNİT (AR).....	22
2.1. AR Epidemiyolojisi.....	22
2.2. AR Kliniği.....	22
2.3. AR Sınıflandırması.....	22
2.4. AR Risk Faktörleri.....	24
2.5. AR Patogenez.....	27
2.6. AR Genel Etkileri.....	28
2.7. AR Tanı.....	29
2.8. AR Tedavi.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35

3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. Solunum Fonksiyon Testi.....	35
3.3. Deri Prick Testi.....	36
3.4. İntradermal Deri Testi.....	37
3.5. Polisomnografi.....	37
3.6. İstatistiksel Yöntemler.....	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA	50
6.KAYNAKLAR.....	56



KISALTMALAR

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

AR: Allerjik Rinit

Non-REM: Non-Rapid Eye Movements

OSAS: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

PSG: Polisomnografi

REM: Rapid Eye Movements

USB: Uykuda Solunum Bozukluğu

OCST: Out of Center Sleep Testing

BKİ: Beden Kitle İndeksi

ECRHS: European Community Respiratory Health Survey

EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology

HHO: World Health Organization

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Allerjik Rinit Sınıflandırması.....	23
Şekil 2: Gruplar arası cinsiyet dağılımı.....	41
Şekil 3: Gruplar arası ek hastalık dağılımı.....	41
Şekil 4: Hipertansiyonun gruplar arası dağılımı.....	42
Şekil 5: Gruplar arası yaş dağılımı.....	44
Şekil 6: Gruplar arası epworth değerlerinin dağılımı.....	45
Şekil 7: BMI'nin gruplara göre dağılımı.....	45
Şekil 8: Atopi durumuna göre hastaların gece boyu oksijen ortalamaları.....	47
Şekil 9. Atopi durumuna göre hastaların desatüre kalma süreleri.....	47
Şekil 10: Atopi durumuna göre Total Ig E değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 11: Prick test sonucuna göre allerjen dağılımı.....	49
Şekil 12. Ot polenlerinin alt gruplara göre dağılımı.....	49

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Gruplar arasında Demografik özelliklerin dağılımı.....	40
Tablo 2: Gruplar arasında allerjen dağılımı.....	43
Tablo 3: Gruplar arasında biyokimya parametreleri karşılaştırması.....	43
Tablo 4: Gruplar arasında hasta özelliklerinin dağılımı.....	44
Tablo 5: Atopi durumuna göre apne türünün dağılımı.....	46
Tablo 6: Allerjik ve nonallerjik hastaların laboratuvar ve biyokimya değerleri.....	46



1.GENEL BİLGİLER

1.1. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Allerjik Rinit'e Giriş

Obstrüktif uyku apnesi (OSAS) ve allerjik rinit (AR) dünya genelinde toplumlarda sık karşılaşılan ve maruz kalan kişilerde hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen birer antitedirler. Tedavi edilebilir olmaları nedeniyle üzerinde durulması ve farkındalığın oluşması gerektiği hastalıklardır.

Uykuda solunum bozuklukları (USB) üst solunum yollarında tekrarlayan epizodlarla meydana gelen tam veya kısmi tıkanıklıkların görüldüğü genel bir tanımlamadır. USB çatısı altında tariflenmiş birçok alt grup vardır. OSAS, USB sınıflaması içinde yer alan uyku esnasında faringeal bölgede oluşan kollapsa bağlı olarak hava akımının kısıtlandığı veya tamamen durduğu, bunların neticesinde de birçok klinik duruma neden olan bir hastalıktır.

OSAS'ın yaygınlığı ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında hastalığın tanımlamasında ve sıklığında belirlenen kriterlere göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sadece polisomnografi (PSG) yapılarak belirlenen prevalans hesaplamalarında erkeklerde %24 kadınlarda %9 olarak bulunmuştur. Fakat hastanın şikayetleri göz önüne alındığında ve klinik+PSG olarak çalışma algoritması oluşturulduğunda OSAS prevalansı erkeklerde %4 kadınlarda %2 olarak bulunmuştur (1,2). Bu oran bile ülkemizde OSAS'lı olabilecek yüzbinlerce insan olduğunu göstermekte ve konunun önemiyetini göz önüne sermektedir.

PSG, OSAS tanısını koymada halen yaygın olarak kullanılan altın standart tanı yöntemidir. PSG tanı koymak amacıyla uyku esnasında hastada meydana gelen fizyolojik ve patolojik değişiklikleri bilgisayar ortamında kayıt altına alınıp yorumlanması işlemidir.

OSAS için tanımlanmış birçok prediktif neden vardır. Şişmanlık, erkek cinsiyet, yaş, ırk, genetik, sigara ve alkol bağımlılığı bilinen en sık nedenlerdir (3). Üst solunum yollarındaki anatomik varyasyonlar ya da bozukluklar da OSAS'a neden olabilen önemli faktörlerdir. Bu nedenler arasında AR nazal mukozada oluşturduğu inflamasyon neticesinde meydana getirdiği mekanik bariyer ile OSAS'a neden olabilmektedir.

AR burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı ile seyreden nonenfeksiyöz rinitin en sık nedenidir. Toplumun %25-30'nda görüldüğü düşünülen ve halen gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artma eğiliminde olan bu hastalık önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dışarıdan kaynaklanan bir allerjene sekonder olarak IgE aracılı bir reaksiyon oluşmaktadır. Eozinofil, T hc, ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler submukozada birikir ve bazal membranda meydana gelen bu değişiklikler yapısal anormalliklere neden olabilmektedir. Nihayetinde epitelde akut ya da kronik inflamatuvar reaksiyon oluşturmakta, burada görev alan mediyatörler (IL-4, IL-5, IL-13, RANTES...) farklı klinik semptomlara neden olmaktadır (4). Nasal hipersekresyon, konjesyon gibi klinik sonuçlar havayollarında sınırlamaya neden olmaktadır.

Nazal bölgede meydana gelen akım kısıtlanması OSAS için risk faktörü olabileceği daha önce düşünülmüş ve inflamasyon/konjesyona yönelik tedaviler halihazırda var olan bariyeri azalttığı için hava akımında artış ve dolayısıyla OSAS'ta iyileşmeye yönelik fayda sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Biz de çalışmamızda Balıkesir Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine uykuda nefes durması, horlama, gündüz uykuluk şikayetleri ile başvuran hastaları OSAS açısından değerlendirmek üzere PSG programına alırken mevcut durumun AR ile ilişkisini, AR ile OSAS şiddeti arasında nasıl bir korelasyon bulunduğunu araştırmayı amaçladık.

1.2. Uyku Fizyolojisi

Bazı toplumlarda bir nevi geçici ölüm hali olarak da tasvir edilen uyku, hayatımızın üçte birini kapsayan önemli bir aktivitedir. Hayatımızın bu denli önemli parçasını dolduran uyku, doğal olarak tanınması ve araştırılması gereken bir süreçtir. Yeniden yapılanma olarak da değerlendirilebilen uyku eğer verimli şekilde istifade edilmezse kognitif ve sosyal fonksiyonlarda bozukluklara neden olabilmektedir.

Peki ne zaman ve nasıl uykuya geçeriz? Dış ortamdan kaynaklanan duyuşal uyarılar bizi çevremizle iletişim halinde tutan temel etkenlerdir. Gün içinde duyuşal uyarılara verdiğimiz yanıtlar bizi uyanık tutmaya yarayan esas nedenlerdir. Fakat bu uyarıların azalması ya da verdiğimiz tepkinin azalması bizi "pasif" duruma düşürmekte ve uyku süreci böylelikle başlamaktadır.

Uyku dönemini anlamamızı ve tanımlamamızı sağlayan en önemli araç PSG'dir. PSG esnasında beynin elektriksel aktivitesini gösteren EEG elektrotları kullanılır. Burada EEG dalgaları amplitüd ve frekanslarına göre gruplandırılırlar (alfa, beta, teta, delta).

Alfa dalgaları: Sakin uyanıklılığı ve gözlerin kapalı olduğunu gösterir.

Beta dalgaları: Aktif uyanıklıkta ve gözler açıkken izlenir.

Teta dalgaları: Yenidoğanda görülebilir ama erişkinde görülmesi patolojiktir.

Delta dalgaları: İnfantta fizyolojik olarak görülebilirken, erişkinde görülmesi beyin hasarına işaret edebilmektedir.

1.3 Uyku Evreleri

Uyku iki kısma ayrılmaktadır: REM (Rapid eye movement) dönemi ve NREM (nonREM) dönemi. Uyanıklıktan uykuya geçerken ilkin NREM dönemi başlar ve bu dönemde elektriksel kayıtların amplitüd ve frekanslarına göre bu evre 3 döneme ayrılır(NREM1/N1, NREM2/N2, NREM3/N3). N1 ile başlayan uyku süreci N3'e doğru gidildikçe derinleşir ve elektriksel dalgalarda frekans azalır, amplitüd artar. Daha dinlendirici uyku safhalarına geçilir. NREM uykusu toplamda yaklaşık 90-110 dakika sürer ve bundan sonra REM dönemi dediğimiz uykunun ikinci safhası başlar. Sabaha kadar bu REM-NREM döngüsü takriben 5-6 kez devam

eder. İlk REM uykusu yaklaşık 10 dk sürer ve daha sonraki REM dönemlerinde bu süre daha da uzar. REM dönemi elektriksel kayıtları uyanıklıktakine benzerdir ve bu nedenle bu döneme paradoks uyku denir. REM dönemi NREM kadar dinlendirici değildir (6,7).

1.4. Uykuda Solunum

Uykuda solunum işinin devam etmesi ve gaz dengesinin ayarlanması önemli bir işlemdir. Normalde gün içinde genellikle bilinçsiz olarak gerçekleştirdiğimiz solunum işini ayarlayan merkez medulla oblongatadır. Burası periferik ve santral kemoreseptörler, mekanoreseptörler ve üst nöronlardan gelen uyarılara göre bir orkestra şefi gibi belli bir ahenkte solunum işini ayarlamaktadır. Uyku esnasında da kemoreseptörler ve mekanoreseptörlerden bu sinirsel uyarılar gelmeye devam eder ve medulla oblongata uyku esnasında normal nefes alış verişin idamesini sağlar (8).

N1 ve N2’de ventilasyonda artma ve azalmalarla seyreden düzensiz bir geçiş dönemi görülür. Bu solunum türüne periyodik solunum denir (8). Bu durum yaklaşık 120 saniye sürmekte ve sağlıklı bireylerin yaklaşık %40-80’nde görülebilmektedir. Uyku stabilite gösterene kadar bu periyodik solunum olayları devam edebilmektedir. Geçiş döneminden sonra hem amplitüdde hem de frekansda belirli bir düzenlilik görülür. Uyanıklıktan derin uykuya doğru gidildikçe hem frekans hem de tidal volüm miktarı azalmaktadır. Fakat REM döneminde hem frekansda hem de amplitüdde düzensizlik görülür.

Uykunun farklı evrelerinde farklı duyarlılıklar olabilmekte hatta bu duyarlılıklar cinsiyete göre de değişebilmektedir. Örneğin erkeklerde NREM döneminde hipoksiye yanıt uyanıklıktakine nazaran daha düşüktür ancak kadınlarda bu dönemde hipoksiye yanıt uyanıklıktakine benzer olmaktadır. Keza REM döneminde hem kadında hem de erkekte hipoksiye ventilatör yanıt düşüktür (9,10). Uyku sürecinde hiperkapnik ventilasyon yanıt da azalmakta ve REM dönemine doğru gidildikçe bu azalma daha da belirginleşmektedir. Bu durum da karbondioksit (CO₂) seviyesinde 3-7 mmHg artışa neden olabilmektedir.

1.5. OSAS Tarihçesi

Uyku Hipokrat’tan beri önemli ve üzerinde durulması gereken bir konu olarak tıbbın ilgisini çekmiştir (11). Uykunun önemini vurgulayan doktorlardan biri de hiç kuşkusuz Avrupada Avicenna olarak da bilinen İbn-i Sina olmuştur. Yaklaşık bin yıl önce yazdığı “ El Kanun fi’t Tıbb” kitabında uykunun önemini anlatırken uykusuzluğun bedeni kuruttuğu, güçten düşürdüğü, iradeyi zayıflatıp, mizacı bozduğunu söylemiştir. Aşırı uykusuzluğun akli dengesizliğe sebebiyet verdiğini söylemiş ve uyku bozukluğunun sosyal iletişim ve konsantrasyon bozukluğu gibi belirtilerini tariflemiştir (11,12). OSAS tarihi insanlığın tarihi ile yaşıt olduğu halde OSAS ile ilgili bilinen ilk yazılı bilgi ünlü ingiliz yazar Charles Dickens ‘a aittir (13). Yazarın 1836’da yayınlanan “Posthumous Papers of the Pickwick Club” adlı eserinde klubün çaycısı Joe’yu betimlerken onu şişman, oturduğu yerde uyuyakalan, horlayan gibi OSAS’ı tanımlayan klasik tarifler ile betimlemiştir (14).

1956 yılında Burwell ve arkadaşları oturduğu yerde uyuyakalan, horlayan ve zor uyandırılan bu hastaları Pickwickian sendromu olarak tanımlamıştır (15).

1970'lerde Amerika'da ve Avrupa'da özellikle de Almanya ve Fransa'da uyku üzerine birçok bilim insanı çalışmalar yapmıştır. PSG ilk kez Gestaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Jerome Holland tarafından PSG'nin tıp literatürüne kazandırılması uykunun mihenk taşlarından birini oluşturmuştur (14). Standfort Üniversitesinden Guillemainault ve arkadaşları 1973 yılında ilk kez "obstruktif uyku apnesi" tanımını kullanmışlardır(16). Nihayetinde 1970'lerin sonuna gelindiğinde "The Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders" adıyla ilk sınıflama yapılmıştır (17). 1990'a gelindiğinde International Classification of Sleep Disorders (ICSD) yayınlanmış ve bu sınıflandırma günümüze kadar taşınacak olan bir uygulamanın ilk ayağı olacak uluslar arası bir çalışmadır. Daha sonra 1997 ve 2005'de revize edilen bu konsensusun son olarak 2014 yılında ICSD-3 adı altında son hali yayınlanmıştır.

Uykuyla ilgili olarak ülkemizin temsilcisi olarak nitelendirebileceğimiz en önemli isimlerin başında Dr. İsmet Karacan gelmektedir. İsmet hoca daha 1966 yılında uyku ile ilgili çalışma yapmıştır (18). Karacan Amerika'da yaptığı onlarca çalışmayla bu alanda otör kabul edilen isimlerden biri olmuş ve ilk uyku bozuklukları sınıflandırmasının yazarlarından biri olarak yer almıştır. İsmet hocanın yetiştirdiği Hamdullah Aydın, Erbil Gözükırmızı ve Sadık Ardıç gibi hocalar Türkiye'de GATA'da, Cerrahpaşa'da, Ankara Dışkapı'da uyku laboratuvarlarını kurarak Türkiye'de uyku tıbbının gelişimine önemli katkılar sağlamışlardır (11). Diğer bir önemli isim Şevket Akpınar hoca 1987'de huzursuz bacak sendromunun tedavisini tarif etmiştir (19). Türkiye'de bilimsel olarak uykuyla ilgili yayınlanan ilk literatür bir olgu sunumu şeklinde Hacettepe Üniversitesi Göğüs hastalıkları kliniğinden İzzettin Barış tarafından 1973 yılında yayınlanmıştır (20). Uyku sağlığı ve OSAS konusunda farkındalığın artması sonucu ülkemizde ve dünyada her geçen gün uyku laboratuvarı sayısı ve ilgili hekim sayısı giderek artmakta ve Türkiye'de önemli bir araştırma alanı olarak görülmektedir.

1.6. OSAS Tanımlar

APNE: En az 10 saniye süre ile termal sensör tepe sinyalinde bazale göre %90 veya daha fazla azalma gözlenmesidir. Apne solunum çabasının türüne göre 3 başlığa ayrılır.

1-Obstruktif apne: Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen ağızdan ve burundan hava akımının olmamasıdır.

2-Santral apne: Uyku esnasında hem solunum çabasının hem de hava akımının bulunmamasıdır.

3-Miks apne: Santral apne şeklinde başlayan apnenin solunum çabası başlamasına rağmen hava akımı olmayacak şekilde devam etmesidir.

HİPOPNE: En az 10 saniye süreyle nasal basınç amplitüdünde bazale göre %30 veya daha fazla azalmayla birlikte solunumsal olayın öncesine göre oksijen satürasyonunda ≥ 3 düşme olması veya arousal ile sonlanmasıdır.

AROUSAL: Uyku esnasında mevcut fazdan bir önceki faza veya uyanıklık durumuna geçiş, NREM fazında EEG frekansında 3 sn'den uzun süren artış olması, REM fazında ise EMG

aktivitesinde azalma ile belirlenir. Uyku sırasında daha hafif uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

APNE-HİPOPNE İNDEKSİ (AHİ): Saat başına meydana gelen apne ve hipopne olaylarının toplamıdır.

OKSİJEN DESATÜRASYON İNDEKSİ (ODİ): Uyku esnasında 1 saatte meydana gelen oksijen desatürasyonlarının sayısıdır.

RERA: Apne, hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nasal basınç sinyalinde düzleşme sonrası arousal görülmesidir.

1.7. Uykuda Solunum Bozuklukları

Son olarak şubat 2014'de yayınlanan ICSD-3'e göre uyku ile ilişkili solunum bozuklukları şu kategorilere ayrılmıştır:

1.7.1: Obstruktif uyku apne sendromu

1.7.2: Santral uyku apne sendromu

1.7.3: Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları

1.7.4: Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

1.7.5: izole semptom ve varyantlar

1.7.5.1: Horlama

1.7.5.2: Katatreni

1.7.1-Obstruktif Uyku Apne Sendromu: Yeni sınıflama ile OSAS erişkin ve çocuk diye ayrılmıştır. Erişkinde OSAS tanısı aşağıda belirtilen maddelerden A+B veya sadece C maddesinin karşılanmasıdır.

- A) Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması
- 1- Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
 - 2- Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
 - 3- Başka biri tarafından uykuda nefes durması, horlama ve ikisinin gözlenmesi
 - 4- Hastada koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik hastalığın olması
- B) PSG veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar):
- 1- PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstruktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (RERA)
- C) PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstruktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (RERA)

1.7.2-Santral Uyku Apne Sendromu: Santral uyku apne sendromu nedenlere yönelik birçok alt gruba ayrılmıştır. İlaç kullanımına bağlı, madde kullanımına bağlı, yüksek irtifaya bağlı gibi değişik santral apne tanımlamaları ve kriterleri getirilmiştir. Burada primer santral uyku apnesinden bahsetmek gerekirse bunun için aşağıda yazılı maddelerden A+B+C+D kriterlerinin sağlanması gerekir.

A) Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması

- 1- Horlama
- 2- Uykuda tıkanıklık ile uyanma
- 3- Dinlendirici olmayan uyku, uykusuzluk hissi
- 4- Tanıklı apne

B) PSG'de aşağıdakilerden birinin varlığı

- 1- Saatte 5 veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne
- 2- Santral apne ve /veya santral hipopne sayısının toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden daha fazla olması
- 3- Solunum paterninin Cheyne-Stokes kriterlerine uymaması

C) Gündüz ve gece hipoventilasyon bulgusunun olmaması

D) Bu tabloyu oluşturabilecek ilaç, madde kullanımı gibi diğer tüm nedenlerin dışlanması

1.7.3-Uyku ile ilişkili hipoventilasyon Sendromları: Uyku esnasında ventilasyon işleminin yetersiz kalması sonucunda parsiyel oksijen basıncında(PaO₂) düşme parsiyel karbondioksit basıncında(PaCO₂) artış görülmesidir. Burada birçok farklı antite tanımlanmıştır (konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu, idiopatik santral alveolar hipoventilasyon, ilaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon, obezite hipoventilasyon(OHS vs.) Burada klinik pratikte daha çok görülen OHS tanımlanacaktır. OHS için aşağıda yazılı kriterlerden A+B+C'nin sağlanması gerekmektedir.

A) Uyanıklıkta arteriyel kan gazı, end-tidal karbondioksit veya transkutanöz karbondioksit ölçümünün 45'den büyük olması

B) Beden kitle indeksi(BKİ)'nin 30'dan büyük olması

C) Hipoventilasyonun bilinen diğer tüm nedenlerinin ekarte edilmesi.

1.7.4-Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu: Gece boyunca oksijen seviyesinin düştüğü bu tanımlama için aşağıdaki iki kriterin sağlanması gerekmektedir

- A) PSG ya da OCST'de arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dk süresince 88 ve/veya altında seyretmesi
- B) Uyku ile ilgili hipoventilasyon saptanmaması

1.7.5-İzole semptom ve varyantlar

1.7.5.1 Basit Horlama: Uyku esnasında özellikle inspiryumda üst solunum yollarının darlığı nedeniyle oluşan yüksek amplitüdü soluma işlemidir. Basit horlama olarak tanımlayabilmek için hastada uykululuk, dinlenememiş olma gibi gün içi semptomlarının ve tanıklı apnenin olmaması gerekmektedir

1.7.5.2 Katatreni: Derin inspiryum ve arkasından uzamış ekspiryumun görüldüğü özellikle REM döneminde meydana gelen klinik tablodur.

1.8. OSAS Epidemiyolojisi

OSAS toplumda sık görülen ve poliklinik başvurularının önemli nedenlerinden biridir. OSAS sıklığını araştırmaya yönelik ilk çalışmalar kesitsel nitelikteydi ve horlama şikayeti baz alınarak yapılmışlardı. Fakat OSAS sıklığını araştırırken yapılması gereken çalışma dizaynı iki basamaklı bir süreç olmalıdır. Sadece anket çalışması yahut sadece PSG çalışmaları farklı sonuçlar verebilmektedir. Önerilen tanı protokolü anamnez sonrası şüphelenen olgularda yapılan anket değerlendirmesi sonucu seçilen kişilere PSG yapılması ve bu PSG analizlerinin neticesine göre uyku bozukluğu ve OSAS tanısı konmasıdır.

OSAS sıklığı ile ilgili yapılan ilk çalışma 78 kişiyi içeren bir çalışmaydı ve bu çalışmada sadece apne indeksi baz alınmış neticede OSAS sıklığı %2,7 olarak bulunmuştur (21). Daha sonra farklı toplumlarda yapılan birçok çalışmada OSAS sıklığı değişik seviyelerde bulunmuştur. Erkeklerde %3,1-7,5 kadınlarda %2,1-4,5 gibi değişik oranlarda OSAS prevalansı hesaplanmıştır (1). Fakat OSAS prevalansını aynı grup içinde dinamik bir süreç olarak değerlendirmek daha doğrudur. Yapılan bir kohort çalışmasında belli bir gruba yapılan tetkik ve PSG değerlendirmeleri sonucunda %2,6 oranında olan OSAS sıklığı 8 yıl aradan sonra tekrar değerlendirildiğinde %5,2'ye çıktığı görülmüştür (22). İleri yaş döneminde OSAS prevalansının arttığı tahmin edilmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada OSAS sıklığının 65 yaş üzeri popülasyonda %62'ya vardığı gösterilmiştir (23).

1.9. OSAS Risk Faktörleri

OSAS için risk oluşturan faktörlere üst solunum yollarında daralmaya neden olabilecek her şey dahil edilebilir. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun kalınlığı, iskelet ve yumuşak doku anormallikleri, genetik gibi birçok neden OSAS'a neden olabilmektedir. Erkek cinsiyet ve obezite OSAS için tek başına en önemli risk faktörleridir (24).

YAŞ: OSAS prevalansının yaşla arttığı özellikle 40-65 yaş aralığında pik yaptığı, daha sonraki yaşlarda görece azaldığı bilinmektedir (25). Yaşlanmayla vücut postüründe, yağ dağılımında değişiklikler ve sistemik farklılıklar nedeniyle OSAS'a eğilim artmaktadır (26).

CİNSİYET: Her yaş grubu için OSAS prevalansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir E/K oranı 3/1 (27). Menapoz sonrası kadınlarda artma eğilimi göstermesine rağmen genel itibarıyla erkek cinsiyet tek başına risk faktörüdür.

OBEZİTE: Şişmanlık OSAS için tek başına önemli bir risk faktörüdür. Obezite üst solunum yolu kesitsel çapında azalmaya neden olarak kollapsa yatkınlık oluşturmaktadır. BKİ>29 olanlarda OSAS riski 8-12 kat yüksek bulunmuştur. Yağ dağılımına göre vücudun üst yarısında birikim gösterenlerde bu oran özellikle artmaktadır (26). OSAS hastalarının yaklaşık olarak %75'i obez hastalardır ve bu hastaların hafif ya da orta derecede kilo vermeleri bile AHI değerlerinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (28).

BOYUN ÇEVRESİ: Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm kadınlarda 38 üstünde olması OSAS riski açısından anlamlı kabul edilmektedir.

GENETİK/IRK: Irkla ilgili yapılan çok fazla çalışma olmamasına rağmen genetik çeşitliliğin OSAS prevalansında farklılık oluşturacağı ve bazı gruplar için genetik özelliğin bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Güney pasifik adalarında yaşayan insanlarda diğer toplumlara nazaran OSAS daha siktir. Amerika'da yapılan bir çalışmada OSAS riskinin zencilerde beyazlara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir (29). Akondroplazi, Down sendromu gibi kalıtsal bozukluklar anatomik yapıda yaptıkları bozukluklar ve solunum merkezinde meydana gelen patolojik değişikliklerle risk faktörüdürler.

SİGARA/İLAÇ/MADDE KULLANIMI: Sigara havayolu inflamasyonunu artırarak OSAS için risk oluşturmaktadır. Sadece sigara bırakılması ile horlama riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (30). Alkol ve sadeatif kullanımı 12. Kranial sinirde iletide azalmaya neden olmakta böylelikle üst solunum yolları anatomik yapısını oluşturan bölgelerde nöromusküler aktivitede azalmaya akabinde hava akımı kısıtlılığına neden olarak OSAS riskini artırmaktadır.

DİĞER NEDENLER:

a) Üst solunum yolu patolojileri

- 1- Allerjik rinit
- 2- Septum deviasyonu
- 3- Nasal polip

- 4- Mikrognati
 - 5- Makroglosi
- b) Akciğer hastalıkları
- 1- Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
 - 2- Restriktif akciğer hastalıkları
- c) Endokrin hastalıkları
- 1- Hipotiroidi
 - 2- Diabetes mellitus
 - 3- Akromegali
 - 4- Metabolik sendrom
- d) Romatolojik hastalıklar
- 1- Sistemik lupus eritematozis
 - 2- Romatoid artrit
 - 3- Ankilozan spondilit
- e) Nörolojik hastalıklar
- 1- Amyotrofik lateral skleroz
 - 2- Multipl skleroz
 - 3- Myestenia gravis
 - 4- Nöropatiler
- f) Kardiyovasküler hastalıklar
- 1- Aterosklerotik kalp hastalığı
 - 2- Hipertansiyon
 - 3- Kalp yetmezliği
 - 4- Aritmi

1.10. Horlama ve OSAS'da Patofizyoloji

OSAS patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve bireyler arası farklı patofizyolojik yollarla meydana gelmektedir. Tam olarak OSAS oluşum mekanizması anlaşılmasa da çeşitli faktörlerin bu hastalıkla dolaylı olarak ya da doğrudan ilişkisi bulunmaktadır.

Anatomik olarak üst solunum yollarının önemli bir kısmını oluşturan farenksin destek görevi sağlayacak bir bileşeni bulunmamakta ve yumuşak bir anatomik pozisyonda yer almaktadır. Özellikle farenksin velofarengeal ve retrofarengeal bölgeler olarak adlandırıldığı kısımları

farenksin en naif kısımlarını oluşturmakta böylelikle havayolu tıkanıklıklarına en sık sebebiyet veren kısım olmaktadır (31).

Çene yapısındaki bozukluklar, havayolu uzunluğu, yer çekimi etkisi, vücut pozisyonu gibi etmenler üst solunum yollarındaki bu darlığın başlamasını veya idamesini sağlayarak OSAS'ın gelişimine ilk zemini hazırlarlar. Yapısal bozukluklar neticesinde uykuda fizyolojik mekanizmaların bozulması OSAS'ın nedenidir.

OSAS'da hem mukozada hem de muskuler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Hava yollarında yukarıda bahsedilen muhtelif sebepler neticesinde oluşan mekanik darlık ve kollaplara bağlı olarak vibrasyon ve havayolu açılıp-kapanma epizodları bu anatomik yapılarda hipoksi-reoksijenizasyon sirkülasyonunu oluşturmada bu da inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Meydana gelen inflamasyon oksidatif stresde artış meydana getirmektedir. Sigara, alkol, reflü gibi etkenler bu inflamasyonun artışına ayrıca katkı sağlayıp OSAS oluşumuna ya da var olan hastalığın şiddetinin artışına neden olurlar.

Tekrarlayan inflamatuvar reaksiyonlar üst solunum yollarında ödeme sebebiyet vermekte bu da tıkanıklığa neden olarak klinik süreci başlatmaktadır. Normalde vücudu korumaya yönelik bir tepki olan inflamatuvar yanıt eğer uzun bir periyoda yayılırsa doku hasarına neden olabilmektedir. OSAS'lı hastalarda üst solunum yollarında özellikle konnektif dokularda oluşan değişiklikler patofizyolojide önemli rol oynar (32).

1.11. Tanı Yöntemleri

PSG, OSAS tanısında halen altın standart tanı yöntemidir. Fakat OSAS tanısında doğrudan PSG yapılması uygun değildir. PSG öncesinde birinci basamakta şüphelenen olgularda dikkatli bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması uygundur.

1.11.1.Semptomlar: OSAS'da poliklinik başvurusunda bulunan hastaların horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali şikayetleri major semptomlardır. Bunun dışında ağız kuruluğu, özellikle boyun bölgesinde görülen gece terlemesi, noktürnal öksürük gibi şikayetler klinisyen için uyarıcı olmalıdır.

- a) Horlama: En sık görülen semptomdur ve OSAS'lı hastalarda devamlı ve gürültülü horlama anamnezi önemlidir.
- b) Tanıklı apne: Hastanın kendisinin farketmediği yatak arkadaşı ya da ev içi biri tarafından şahit olunan bu semptomda horlamalarla süren gece uykusunun nefes alış verişinin durduğu bir dönemle kesilmesidir. Hasta saniyeler ya da dakikalarca bir ölü gibi soluksuz kalır ve bunu derin ve güçlü bir inspiryum takip eder. Bazen boğularak uyanma hissi kişiyi doktora getiren temel neden olabilirken, üçüncü bir kişi tarafından gözlemlenen bu olgu hastayı doktora yönlendirmede önemli bir semptomdur.
- c) Gündüz aşırı uyku hali: Horlama ve tanıklı apne hastaya söylenen durumlarken özellikle gündüz aşırı uyku hissi halihazırda hastanın kendi ağzından söylediği en önemli semptomdur. Hastalar gece boyunca kaliteli ve dinlendirici bir uyku uyuyamadıklarından

sabah uyandıklarında halen uyuma ihtiyacı duymakta, yeterince uyuyamadıklarını ve dinlenmiş olarak uyanmadıklarını ifade ederler.

1.11.2.Fizik muayene: OSAS'ta karakteristik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat basit bir üst solunum yolu muayenesinde bazı bulgular (büyük dil, hipertrofik tonsil, nasal septum deviasyonu v.b) OSAS açısından anlamlıdır. Mallopati evrelemesinde uvulanın farenksteki pozisyonuna göre derecelendirme yapılmakta ve evre 3-4'de OSAS şüphesi uyandırmaktadır.

1.11.3.Anket: OSAS'a yönelik ilk çalışmalarda sadece horlama şikayeti tanıda referans kabul edilirken günümüzde OSAS'da özellikle gündüz aşırı uyku halini sorgulayan bazı anketler kullanılmaktadır.

- a) Stanford uykululuk ölçeği: Gündüz uykululuk seviyesini ölçen bu testte en hafif 1 en ağır 7 olacak şekilde bir skala sunulur. 1'de aktif ve sürekli uyanık olarak tariflenirken 7de uyanık kalamama, hemen uykuya dalma, hep rüyada olmak gibi durumlar yer alır.
- b) Pitsburg uyku kalitesi ölçeği: Uyku kalitesini 7 ana başlık altında değerlendirmeye çalışan subjektif bir testtir. Hastalar her maddeye 0 ila 3 arasında bir puan verir. Toplam puan değerlendirilir ve 5 ve üzeri puan kötü uyku kalitesini gösterir. Puan arttıkça uyku kalitesinin daha da kötü olduğu gösterilir.
- c) Berlin anketi: 3 kategoriye dağılmış 10 sorudan oluşmaktadır. 1. kategori 5 sorudan, 2. kategori 4 sorudan, 3. kategori 1 sorudan oluşmaktadır. Her sorunun puanlaması vardır ve 1. kategoriden 2 puan ve üzeri 2. kategoriden 2 puan ve üzeri ve 3. kategoriden 1 puan ve üzeri anlamlıdır. 2 kategorinin anlamlı çıkması OSAS açısından yüksek riskli kabul edilir.
- d) STOP-BANG anketi: Genellikle anestezi uzmanları tarafından kullanılan bu testte 8 soru sorulmakta, her sorunun 1 puan değerinde olduğu bu testte 3 ve üzeri puan OSAS için yüksek riske işaret eder.
- e) Epworth uykululuk ölçeği: Yaygın olarak kullanılan bir testtir. Temel olarak gündüz uyku halini sorgulayan bu testte 8 soru vardır ve hastanın her soru için tariflenen durumun şiddetine göre 0 ila 3 arasında puan vermesi istenir. 10 ve üzeri puan gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.

1.11.4.POLİSOMNOGRAFI : Halk dilinde uyku çalışması olarak da bilinen polisomnografi uyku bozukluklarında tanıya yönelik altın standart tanı yöntemidir. PSG'de çeşitli uyku bozuklukları deneyimli ekipman ve özel olarak hazırlanmış odalarda spesifik teçhizatlarla laboratuvar ortamında bazı verilerin kayıt altına alınarak değerlendirilmesi işlemidir (33). Bu işlem ile uyku sırasında birçok fizyolojik parametre gece boyunca eş zamanlı olarak ölçülür (34).

Uyku testinin yapılacak ortamın belirli asgari şartlara uygun olması gerekmektedir. Ses ve gürültülü ortamdaki yalıtılmış, ışıktan arındırılmış ve en az 12 metrekare alanda ısı dengesinin optimum şartlarda olması gereken bir zeminde yapılmalıdır. Hastanın yatacağı oda kapalı devre kamera sistemi ile izlenmeli ve lüzum halinde teknisyen ile hasta arasında iletişimi sağlayacak telefon sisteminin bulunması gerekmektedir. Hastanın işlem öncesi yatacağı alanı görmesi ve işlem hakkında bilgi alması işlemin uygulanmasına katkı sağlamaktadır.

PSG değerlendirmesi için hastaya bağlanması gereken elektrotlar 2012 yılında American academy of sleep medicine(AASM)'nin belirlediği yöntemle kullanılmaktadır. Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler:

- 1- **EEG** (elektroensefalografi)
- 2- **EOG** (elektrokülografi)
- 3- **EMG** (elektromyografi) çene ve bacak olmak üzere 2 çeşit
- 4- **EKG** (elektrokardiyografi)
- 5- **Hava akımı**
- 6- **Solunum eforu**
- 7- **Oksijen satürasyonu**
- 8- **Vücut pozisyonu**

EEG: EEG elektrotlarının yerleştirme işlemi 10-20 sistemine göre belirlenmiş referans noktalara yapılmaktadır. Önerilen derivasyonlar F4-M1, C4-M1 ve O2-M1 olup yedek derivasyonlar F3-M2, C3-M2 ve O1-M2'dir. Elektrotların altın kaplı olması iletimi güçlendirecektir. Elektrotların impedansı 500 W dan küçük olmamalıdır.

EOG: Göz hareketlerini takip etmeye yarayan bu elektrotlar göz hareketlerini en iyi sağ göz epikantusunun 1 cm üstü, sol göz epikantusunun 1 cm altı ve mastoide yerleştirilmesi ile elde edilir. EOG kayıtları ile uyanıklık, uykuya dalma ve REM dönemleri izlenebilmektedir.

EMG: PSG esnasında hem çene hem de bacak EMG kaydı yapılmaktadır. Çene EMG'sinde musculus mentalis veya musculus masseter kaslarının aktivitelerine bakılır. Bruksizm araştırılan hastalarda masseter kası EMG'si tercih edilmektedir. Bacak EMG'si özellikle huzursuz bacak sendromunda bize yardımcı olmaktadır. Bacak EMG'sinde elektrotlar her iki bacak ön yüzünde musculus tibialis anteriorlar üzerine yerleştirilir.

Hava akımı ve solunum eforu: Solunum kaydı için önemli olan 2 parametre termistor ve nazal kanüldür. Apne ve hipopne tanımlamaları bu ölçümlere göre yapılmaktadır. Solunum havasındaki ısı değişimine dayalı termistor ile apne tanısı konurken nazal kanül ise hipopne tanısında referans alınır. Oronasal akımda 10 saniye ve üzerinde solunumun durması veya solunum amplitüdünde %90 azalma olması apne olarak tanımlanmaktadır. Hipopne ise nazal kanülden 10 saniyeden uzun süren ve amplitüde %30 azalmayla birlikte satürasyonda %3-4'lük azalma olmasıdır.

PLETİSMOGRAF:

Göğüs ve karın bölgesine bir kemer gibi dolandırılarak yerleştirilen bu elektrotlar bu bölgelerde oluşan hareketlere bağlı olarak apnenin türünü belirlemeye yardımcı olmaktadır. PSG'de izlenen apne periyotlarında pletismograftan uyarı gelmesine rağmen yani solunum çabası olmasına rağmen apne devam ediyorsa buna obstrüktif apne denir. Apne ile beraber pletismografta da uyarı yoksa yani apne epizoduna solunum çabası eşlik etmiyorsa bu duruma santral apne denir. Apne santral başlayıp daha sonra solunum çabasının eşlik ettiği obstrüktif paternde devam ediyorsa mikst apne olarak adlandırılır.

Oksijen satürasyonu: PSG için yatırılan hastalarda gece boyunca pulse oksimetre ile satürasyon takibi yapılmaktadır.

Vücut pozisyonu: Göğüs pozisyon elektrodu göğüs kafesinin ortasına yerleştirilen ve gece boyunca hastanın postürünü kayıt altına alan bir sistemdir. Uyku esnasında meydana gelen apne hipopne olaylarının hangi pozisyonda olduğunu tespit etmekte kullanılır.

EKG: OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler sistemle ilgili farklı patolojik presentasyonlar olabilmektedir. Bu kardiyak olayları değerlendirmek için sol meme başının hemen altına sağ subklavikular alana yerleştirilen elektrotlarla EKG kaydı yapılmaktadır.



2.ALLERJİK RİNİT (AR)

2.1. AR Epidemiyolojisi:

AR burunda akıntı, kaşıntı, tıkanıklık ve hapşırma ile seyreden ve dünya genelinde %20 ila %40'ını etkilediği varsayılan bir hastalıktır. Fakat sıklığı cinsiyetten, yaşa, çevreden, aileye kadar birçok faktöre göre değiştiğinden farklı toplumlarda veya aynı toplumun farklı bölgelerinde değişik oranlarda görülebilmektedir. Epidemiyolojiyi belirlemeye yönelik kullanılan farklı yöntemler de sonuçların farklı çıkmasına neden olabilmektedir. Anket çalışması, invivo ya da invitro çalışmaların tek başlarına ya da kombine kullanımına bağlı olarak AR prevalansı değişebilmektedir (35,36). Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışması (European Community Respiratory Health Survey) (ECRHS)'nin erişkinlerde yaptığı çok merkezli çalışmada AR sıklığı %20.9 (%9.5-40.9) olarak bulunmuştur (37). ECRHS çalışmasının ülkemizde uygulanan versiyonlarında da %10 ile %22,7 gibi değişik oranlar saptanmıştır. Türkiye coğrafyasına bölgesel olarak bakıldığında ise ülkemizde yapılan ve 4125 erişkin hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada en düşük AR sıklığı %16.1 ile doğu Anadolu bölgesinde görülürken, en yüksek oran %27.5 ile Marmara bölgesinde görüldüğü saptanmıştır (38). Türk Toraks Derneği (TTD)'nin yaptığı çok merkezli PARFAİT çalışmasında AR prevalansı erişkin hastalar için erkeklerde şehirde %11,7 kırsalda %17,5, kadınlarda şehirde %17 kırsalda %21,2 bulunmuştur (39).

2.2. AR Kliniği:

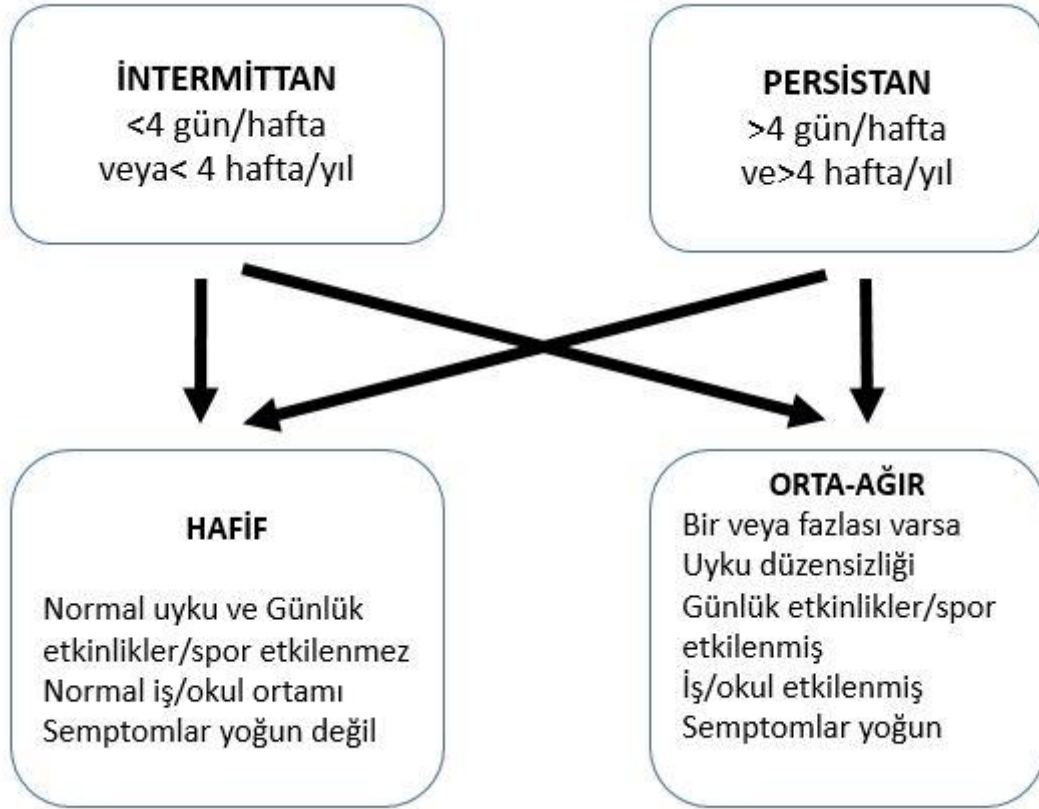
AR'de primer semptomlar alerjen maruziyeti sonrası üst solunum yollarında meydana gelen inflamasyon sonucu görülen başta hapşırma, burunda kaşıntı, burunda tıkanıklık hissi ve bu duruma eşlik edebilen fotofobi, gözlerde sulanma ve kaşıntı şikayetleridir. Burun tıkanıklığı AR hastalarında en fazla rahatsızlık oluşturan semptomdur ve genellikle perennial allerjenlerle ortaya çıkmaktadır. Özellikle geceleri de devam eden bu şikayet üst solunum yollarında respiratuar hava akımında bozulmaya neden olup hastalarda horlamaya neden olmaktadır. AR kliniği çok zengindir ve bu grup hastalar doktor başvurularında daha kapıdan girer girmez tanıya yönelik ipuçları içerirler. Allerjik selam dediğimiz elleriyle burnun uç kısmını havaya kaldırma hareketi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Hastalar bu hareketi belki de çocukluklarından beri yıllardır tekrarladıklarından burun sırtında kronik travmanın işareti olarak nazal köprüde çizgilenme görülebilir. Yine bu hastalarda kronik venöz staz nedeniyle alt göz kapağı epidermisinde hemosiderin birikimine bağlı olarak allergik şiner denen parlak bir görünüm oluşur. Venöz stazın neden olduğu hipoksinin müller kasında spazm oluşturmaması alt göz kapağı çevresinde Dennie-Morgan denilen kıvrımlara neden olur. Bu bulgular sadece inspeksiyonla bile AR hastalarında tanıya yönelik önemli ipuçları oluşturan bulgulardır (35).

2.3. AR sınıflaması

Daha önceleri AR sınıflandırılırken mevsimsel, perennial ve mesleki olarak sınıflandırılırken bu sınıflandırmada mevsimsel AR'e neden olan allerjenlerin perennial şikayetlere de neden olabileceği ve perennial allerjenlerin döneme göre azalan ya da artan semptomlar oluşturabileceği tanımlanmıyordu. Bu durum dikkate alındığında son sınıflamada AR sınıflaması intermitant ve persistan olmak üzere 2'ye ayrıldı. Bu yeni sınıflandırmada artık persistan ya da intermitant

tabirlerinin kullanılması ile daha önce kullanılan mevsimsel ve perennial gibi major ve sınırlandırıcı tabir yerine mevsimsel allerjenlerin persistan seyredebileceği ya da perennial allerjenlerin intermitant seyredebileceği rölatif durumları da göz önünde tutan bir perspektif sağlanmış oldu (35).

Şekil 1: Allerjik Rinit sınıflandırılması



Tabloda da görüleceği üzere yeni sınıflamada anahtar rakam 4 olmuştur ve persistan AR tanımı semptomların haftada en az 4 gün sürdüğü ve bu durumun art arda 4 hafta boyunca takip etmesiyken; intermitant AR ise semptomların haftada 4 günden az ve arka arkaya 4 haftadan az sürmesi olarak tanımlanmıştır. Temelde 2 ana başlık altında tanımlanan AR semptomlarının şiddetine göre ise hafif veya orta-ağır olarak ayrılmıştır. Şikayetlerin sıklığına ve süresine göre 2 gruba ayrılan AR bu grupların semptom şiddetlerine göre de 2'ye ayrılmış oldu. Böylelikle hem daha tanımlayıcı hem de klinisyen için daha spesifik bir referans oluşturuldu. AR semptom şiddeti uyku kalitesine, günlük aktiviteleri etkileyip etkilememesine, iş-okul yaşamına etkisine göre semptom şiddeti belirlendi. Bu etkilerden hiçbirinin hastalarda görülmediği durumda hastalığın şiddeti hafif olarak nitelendirilirken en az 1 tanesinin olması durumunda orta-ağır olarak sınıflandırıldı (35).

2.4. AR Risk Faktörleri

1) Genetik

AR'e predispozan faktörler arasında genetik faktörler önemli bir etkidir. Genetik faktörler arasında AR'e yönelik çalışma sayısı sınırlı miktardadır. İkizlerle yapılan bir çalışmada tek yumurta ikizi olmayan kardeşlerde AR için %25 konkordans görülürken tek yumurta ikizlerinde bu oran %61'e çıkmıştır. Bu oran bize AR'ın genetik olarak aktırımını göstermektedir. AR ile ilgili genetik çalışma her ne kadar yakın ilişkili bir hastalık olan astımdaki kadar yapılmamışsa da yapılan çalışmalar neticesinde kromozom haritasında tariflenen bazı bölgeler mevcuttur. 1p13, 20p12, 3q13 gibi lokasyonlar AR ile ilişkili olabileceği tanımlanmıştır. Genetik tanımlama ile ilişkin halen spesifik çalışmalar devam etmektedir (40,41)

2) Hijyen Hipotezi

Bu hipoteze göre erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar ileri dönemlerde allerjik hastalık riskini azaltıyor. Çocukluk döneminde daha az enfeksiyon yaşamış çocukların ise erişkin dönemde allerjik hastalıklara yakalanma oranı daha fazla olmaktadır. Fakat erken dönemde steril şartlar sağlanması ve çocukları enfeksiyondan korumanın AR'e etkisini araştıran çalışmalarda hijyen hipotezini destekleyen sonuçlar olmakla beraber hijyen hipotezini desteklemeyen veriler de mevcuttur. Yine hijyen teorisine göre evde bulunan kardeş sayısı arttıkça ileri dönemde AR riski azalmaktadır. Kardeş sayısının artması AR açısından koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmektedir (42,43).

3) Allerjenler

AR için en önemli faktör inhaler allerjen dediğimiz aeroallerjenlerdir. İnhaler allerjenler havada bulunan ve inhalasyon yoluyla vücuda alınan ve oluşturdukları reaksiyonlarla atopik bünyeli bireylerde AR, astım, atopik dermatit, konjonktivit gibi tablolara neden olan maddelerdir. Ev, okul, iş yeri gibi yaşam alanlarında bulunan iç ortam allerjenleri ve çevrede, tabiatta bulunan dış ortam allerjenleri olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Dış ortamda alerjiye en sık neden olan allerjenler polenler ve küf mantarlarıdır. İç ortamda bulunan allerjenler ise başlıca ev tozu akarları, evcil hayvanlar, böcekler ve küf mantarlarıdır. İç ortam allerjenleri genellikle perennial etki gösterirlerken, dış ortam allerjenleri ise ekseriyetle mevsimsel olarak şikayetlere neden olurlar. Fakat mevsimsel allerjen olarak tanımlanan polen gibi allerjenlerin zamanla yılboyu şikayetlere neden olabileceği unutulmamalı ve persistan etki gösterenlerin bu şekilde tanımlanmaları daha uygundur (44).

a) Ev Tozu Akarları

0,1-0,3 mm boyutlarında olan ve insan gözüyle görülemeyen bu etkenler insan deri döküntüsü ile beslenirler. Dermatophagoides deri yiyen anlamına gelmektedir ve insan derisi besin kaynaklarıdır. Bu allerjenler hem AR hem de astım için önemli bir risk faktörüdürler. Birçok türü bulunmakla beraber en sık alerjiye neden olan 2 türü Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae türleridir. Dermatophagoides pteronyssinus Türkiye'de en sık karşılaşılan ev tozu akarıdır. Buldukları yerler ev içinde en çok zaman geçirdiğimiz yer olan yatak odalarıdır. Yatak odasında yastık, yorgan, battaniye gibi yerler ev tozu akarları için depo görevi görürler. Bu bölgeler dışında halı,

kilim, nevresim, peluş çocuk oyuncakları akarlar için ideal alanlardır. Akarlar için optimum yaşam alanı 25-30 derece sıcaklık ve %70-90 nem oranıdır. Bir ev içi allerjen olan ve yılboyu şikayetlere neden olan akarlar ülkemiz coğrafyası düşünüldüğünde özellikle nisan-mayıs ve eylül-ekim aylarında daha fazla görülmekte olup daha sık ve şiddetli semptomlara neden olabilmektedir (45).

b) Polenler

Bitkilerin döllenme aracı olan polenler rüzgarın etkisiyle geniş coğrafik bölgelere yayılabilen önemli allerjenlerdir. Farklı mevsimlerde yayılım gösteren ve allerjik şikayetlere neden olabilen polenler ağaç polenleri, çayır polenleri ve yabancı ot polenleri olmak üzere başlıca 3 kategoriye ayrılırlar.

- i) Ağaç Polenleri: Özellikle kış sonu ve ilkbahar başlarında tabiatta bulunurlar.
- ii) Çayır polenleri: İlkbahar sonu ve yaz başında çevrede bol miktarda bulunurlar.
- iii) Yabancı Ot Polenleri: Yaz sonu ve sonbahar başında etki gösterirler. Yabancı ot grubunda yer alan yapışkan otu olarak da adlandırılan urticaeae ailesinden parietaria adlı bitki poleni mart ayından kasım ayına kadar geniş zaman diliminde polen yayabilmekte ve bu nedenle perennial etkili olabilmektedir (35)

Polenler belirli alt gruplara ayrılarak sınıflandırılmasına rağmen polen grupları arasında çapraz reaksiyon görülebileceği akılda tutulmalıdır. Havada bulunan polenler alt solunum yollarına ulaşırlarsa astıma, göz ya da buruna temas ederlerse konjonktivit ya da AR semptomlarına sebebiyet vermektedirler.

c) Küf Mantarı Sporları

Küf mantarı sporları hem iç ortamda hem de dış ortamda bulunabilen ve allerjik şikayetlere neden olan önemli allerjenlerdir. 3-10 mikron boyutlarında olup özellikle rutubetli ortamlarda yaşarlar. Atopik bünyeli insanlarda AR semptomlarına neden olurlar ve etkilerini mevsimsel ya da perennial olarak gösterebilirler. Allerjen olarak sayabileceğimiz mantar türleri:

- i) Dış Ortam Küf Mantarları: Alternaria ve Cladosporium türleri etkilidir.
- ii) İç Ortam Küf Mantarları: İç ortamda en sık etkili olan küf mantarı türleri aspergillus ve Penicillium'dur. Özellikle güneş görmeyen kapalı alanlar olan banyo, depo, lavabo altı alanlar ve gizli bölmelerde yaşar ve çoğalırlar.
- iii) Maya Mantarları: Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces minor sayılabilir bu grupta. Maya mantarları ile ilgili olarak özellikle atopik dermatitli olgularda allerjik reaksiyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

d) Evcil Hayvan Alerjenleri

Ev içinde yaşayan birçok hayvana karşı allerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Bunlardan en önemlileri kedi ve köpeklerdir. Hayvanlar içinde inek, tavşan, at gibi birçok hayvan çeşidine karşı da allerjinin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

- i) Kedi: Kedilerin allerjen özellik gösteren proteinleri tanımlanmıştır. Fel d1 adı verilen allerjen kedi kaynaklı ve atopik bireylerde semptom oluşturan önemli bir proteindir. Başlıca kaynağı yağ bezleri olmakla beraber tükürük ve perinal bölge glanlarından da salgılanmaktadır. Kediler kendilerini temizlemek amacıyla tüylerini yaladıkları zaman tükürük bezlerinde bulunan allerjen proteinler tüyelerine yapışmakta ve bu tüyeler allerjen rezervuarı olarak görev almaktadır. Daha sonra ortama dağılan tüyler inhalasyon yoluyla solunum yollarına girmektedir. Böylelikle özellikle atopik bünyeli kişilerde allerjik reaksiyon oluşturmaktadır. Aynı şekilde kedilerden etrafa dağılan tüyler günlük kıyafetlere yapışarak da taşınabilmektedir. Bu kıyafetlerle taşınan allerjen özelliği gösteren kedi tüyleri farklı mekanlarda bulunan atopik kişilerde de şikayete neden olmaktadır. Genel olarak kedilere duyarlılık %2-30 arasında iken A.R ya da astım tanılı hastaların %15-50'sinde kedi allerjisi vardır (35).
Kedi allerjisinde doz-yanıt ilişkisi yoktur. Yüksek dozlarda kedi alerjeni ile maruziyet sonrası duyarlaşma yerine tolerans görülebilir. Evde kedi ile büyüyen çocuklarda kedi allerjisi daha az iken, kedi allerjisi olan çocukların %75'inin evlerinde kedi olmadığı gözlemlenmiştir. Kedili evde büyüyen çocukların fel d1'e karşı Ig G ve Ig G4 gibi blokan antikor oluşturduğu gösterilmiştir. Erişkin yaşta kedi sahibi olmak ise kedi allerjisi riskini 2 kat artırmaktadır (45,46).
- ii) Köpek: Köpek allerjisi köpek tüyünde bulunan Can f1 ve Can f2 proteinlerine karşı oluşmaktadır. Tüylerin yanı sıra köpeğin idrarında ve tükürüğünde de bol miktarda bulunur bu allerjenler.
- e) Böcekler: Hamam böcekleri ev içerisinde özellikle mutfakta yaşayan ve besin artıkları ile beslenen önemli bir allerji kaynağıdır. Birçok farklı türleri bulunmakla beraber özellikle 2 türü allerjik şikayetler oluşturmaları açısından önemlidir.
 - i) Periplanata americana: Bu tür için özellikle Per p1 proteinin allerjik olduğu saptanmıştır.
 - ii) Blatella germanica: Bu türde ise Bla g1 proteinin allerjik şikayetlerde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Unutulmamalı ki bu 2 tür arasında çapraz reaksiyon da görülebilmektedir.

2.5. AR Patogenez

Allerjen maruziyeti sonrası başta eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositlerinin rol oynadığı hem sistemik hem de bölgesel immunglobulin E (Ig E) yapımı ve bazı mediatörlerin salınımı ile sonuçlanan ardışık reaksiyonlar görülmektedir. Allerjik reaksiyonlar Ig E aracılı ve Ig E aracısız olmak üzere başlıca 2 şekilde oluşturmaktadırlar (47).

1- Ig E aracılı alerjik reaksiyon

Allerjik rinit patogenezinde erken yanıt ve geç yanıt olmak üzere 2 aşamalı bir süreç vardır. Erken faz ve geç faz reaksiyonları olarak da adlandırılan bu reaksiyonları temsil eden farklı hücreler ve mediatörler vardır. Erken dönemden özellikle mast hücreleri sorumlu iken, geç dönem reaksiyonlara eozinofiller, bazofiller ve T h2 lenfositler aracılık ederler. Erken faz yanıt takriben 1 saatte ortaya çıkarken, geç faz yanıt 4 ila 11 saat arasında görülebilmektedir. Mast hücreleri Ig E aracılığıyla uyarıldıklarında ortama histamin ve triptaz başta olmak üzere inflamatuvar süreci başlatan birçok aracı salgılar ve böylece allerjik reaksiyon başlamış olur. Oluşan bu erken faz olayları aynı zamanda daha sonra görülecek olan geç faz reaksiyonlarının habercisi ve hazırlayıcısıdır. Alerjik rinitin temel düzenleyici ve moderatörü özellikle Th2 hücreleridir ve bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler bu yangısal olayın temel bileşenleridir. AR hastalarında temelde T h2 predominansı vardır (35,47).

Allerjik reaksiyonun geç döneminde ise esas sorumlu hücrelerden biri eozinofillerdir. Eozinofiller özellikle eozinofilik katyonik protein ve major bazik protein salınımını sağlayarak bu reaksiyonlarda önemli rol oynarlar (48). Bu dönemin diğer bir önemli hücresi ise bazofillerdir ve bazofiller IgE aracılı degranülasyonla ortama histamin ve sisteinil lökotrienleri salarak allerjik rinitin çeşitli semptomlarının ortaya çıkmasına neden olurlar (36).

Sonuçta AR'de farklı hücrelerden farklı zamanlarda salınan çeşitli mediatörler rol oynarlar. Mediatörleri de erken ve geç faz reaktanları olarak inceleyecek olursak mast hücrelerinden salınan histamin, bradikinin ve lökotrienler erken fazda eozinofilik katyonik protein ve proteazlar ise geç dönem reaksiyonda görev alırlar (47).

Histamin, Ig E aracılı reaksiyonun temel mediatörü olup hapşırma, burun akıntısı ve kaşıntı gibi semptomlara neden olur. Bir diğer önemli mediatör son yıllarda tanımlanan IL-17 olup T h17 hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu mediatörün özellikle polen zamanlarında meydana gelen AR semptomlarıyla ilişkili olduğu ve semptom şiddetiyle bağlantısı olduğu gösterilmiştir (49).

2- Ig E aracılı olmayan allerjik reaksiyon

Ig E aracısız yolla ise bu reaksiyon özellikle genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Nöral yolağın kullanıldığı bu mekanizmada duysal lifler aracılığıyla parasempatik aktivite uyarılmakta ve bunun sonucunda glandlar tetiklenmekte ve vazodilatasyon, burun akıntısı oluşmaktadır. Nazal bölgede yer alan nosiseptif, miyelinsiz C lifleri fiziksel ve kimyasal etkenlerle uyarılmakta ve oluşan bu uyarılar santral sinir sisteminde bazı etkilere neden olmaktadır. Nihayetinde santral sinir sistemi bu uyarılara cevaben efferent yollarla burunda kaşıntı hissi ve hapşırma neden olur (50).

2.6. AR Genel Etkileri

AR hapşırma, burun akıntısı, burunda dolgunluk ve kaşıntı şikayetleri ile seyreden fakat seyri itibariyle hastada birçok olumsuz etkilere neden olan bir hastalıktır. Bu hastalığın kişilerde oluşturduğu şikayetler nedeniyle doktor başvurusundan, ilaç maliyetine, iş-okul yaşamından, hayat kalitesine kadar çok çeşitli külfet ve istenmeyen sonuçları vardır. Bu etkilerini değerlendirecek olursak:

a) Okul ve Çalışma Alanına Etkisi

AR oluşturduğu semptomlarla hastaların okul ve çalışma hayatına devamlılıklarına ve buralardaki konsantrasyonlarına engel oluşturan önemli bir hastalıktır. Hastalar şikayetleri nedeniyle eğitim ya da çalışma süreçlerine ara vermek durumunda kalmakta ya da içinde buldukları aksiyomları idame etmekte zorluklar yaşamaktadır. Yapılan bir çalışmada AR'ın neden olduğu semptomlar nedeniyle ABD'de 800.000 iş günü ve 825.000 okul günü kaybına sebebiyet verdiği gösterilmiştir (51). Hastalar özellikle şikayetlerinin arttığı dönemlerde doktora başvurmuşlar ve bu dönemlerde özellikle eğitim ve üretimde verimliliğin belirgin düştüğü gözlemlenmiştir.

b) Ekonomiye Etkisi

AR'ın hem yukarıda bahsedildiği gibi okul ve çalışma alanına neden olduğu olumsuzluklar hem de ilaç-muayene ücretleri sebebiyle yaklaşık olarak 2-5 milyar dolar arasında maliyete neden olduğu gösterilmiştir (52). Farklı ülkelerde farklı maliyet skorları hesaplanmış olsa da genel olarak AR'ın önemli bir ekonomik yük oluşturduğu görülmüştür. Keza ülkemizde yapılan bir çalışmada AR'ın semptomlarının şiddetine göre kişi başına 80 ila 140 dolar kadar gider oluşturduğu hesaplanmıştır (53). Sanayileşmenin, kentsel dönüşümün devam ettiği günümüzde AR'ın prevalansı da her geçen gün artmaktadır. Bu bakış açısıyla düşünüldüğünde AR'ın bu prevalansının artışıyla korele olarak ileri dönemde daha fazla ekonomik yük oluşturacağı düşünülmektedir.

c) Uyku Üzerine Etkisi

Tedavi edilmeyen AR hastalarında uyku problemleri görülmektedir. Görülen uyku problemleri AR şiddetiyle orantılıdır. Hafif semptomları olan hastalarda mevcut tablonun uyku hijyeni üzerine etkisi çok şiddetli olmadığı düşünülürken orta-ağır semptomları olan hastalarda belirgin uyku bozuklukları

görülmektedir (54). AR'in neden olduğu inflamasyon ve obstrüksiyonun OSAS'a neden olduğu düşünülmektedir. AR hastalarında OSAS'a zemin hazırlayan en önemli semptom burun tıkanıklığı olmakta ve burun tıkanıklığı ile seyreden AR semptomlarında OSAS daha fazla görülmektedir.

Vücutta kortizol düzeyi gecenin ikinci yarısında düşme eğilimi göstermektedir. AR hastalarında özellikle vücutta kortizol seviyesinin düşmesine sekonder olarak burun tıkanıklığı şikayetlerinde artma olmakta ve bu durum hastalarda uykuda solunum durması, horlama gibi şikayetlerin oluşmasına neden olmaktadır (55).

Özellikle burun tıkanıklığını azaltan tedavilerin AR hastalarında uyku ile ilgili solunumsal sorunların gerilemesinde katkıda bulunabilir. AR hastalarında nazal bölgede inflamasyonun tedavisi ile uyku kalitesinin düzeldiği ve horlama, gündüz uykululuk hali, yorgunluk gibi şikayetlerin gerilediği neticede hastalarda hayat kalitesinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (56).

Bunlar dışında AR öğrenme güçlüğü, yaşam kalitesinde azalma, mesleki problemler, sosyal iletişim problemleri gibi birçok problemlere neden olabilmektedir.

2.7. AR TANI

Anamnez: Tüm hastalıklarda olduğu gibi AR'de de ilk basamak tanı yöntemi detaylı anamnez olmalıdır. İyi bir anamnezle birçok hastalık rahatlıkla elenebilmekte ve tanıya yönelik çember daralabilmektedir. Hastanın kendi ağzıyla bize verdiği bazı bilgiler tanıya yönelik önemli ipuçları vermekte ve belki ileri tetkik yapılmadan tanıya yönelik yüksek spesifitede bir ön tanı oluşmaktadır klinisyenin aklında. Anamnezde hastanın şikayetleri, bu şikayetlerin ne zamanlar olduğu ve ne kadar sürdüğü, şikayetlerin mesleki durumla ilişkisi, hangi ortamlarda artıp azaldığı, mevsimsel değişkenlik gösterip göstermediği, aile bireylerinde benzer şikayetleri olanların olup olmadığı, ek hastalıklarının neler olduğu, daha önce şikayetlerine yönelik ilaç kullanıp kullanmadığı ve ilaçlardan fayda görüp görmediği gibi birkaç dakikalık bir anamnez hastanın tanısına yönelik büyük katkı sağlayabilmektedir.

Fizik Muayene: AR'de fizik muayene çok önemlidir. Fizik muayenenin ilk basamağı olan inspeksiyon AR açısından fizik muayenenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. AR çok zengin inspeksiyon verilerine sahiptir ve klinisyen açısından uyarıcı olabilir. Fizik muayenede özellikle semptomların ana kaynağı olan üst solunum yolları incelenmeli ve nasal köprü çizgilenmesi, danny Morgan çizgileri gibi AR'i akla getiren durumlar araştırılmalıdır. Bunun yanında atopik dermatit ya da ürtiker gibi eşlik eden durum varsa fizik muayenede incelenmelidir. Astımın eşlik ettiği hastalarda alerjik durumun üst solunum yolları ile sınırlı olmadığı ve alt solunum yollarına da etki ettiği unutulmamalı ve bu hastalarda alt solunum yolu muayenesi yapılmalı oskültasyonla bronkokonstrüksiyon, ronküs olup olmadığı dinlenmeli ve hastalara hırıltılı solunum yakınmaları olup olmadığı sorulmalıdır.

Hastalarda üst solunum yollarında meydana gelen inflamasyon ve mukozal ödem östaki borusunda ve sinüs ağızlarında darlığa ya da tıkanıklığa neden olmakta bu da orta kulak ve sinüslerin drenajını etkilemekte ve hastalar ileri dönemlerde otit, sinüzit gibi tanılar almaktadır. Bu tanıları olan ya da bu hastalıkları akla getiren şikayetleri olan hastaların KBB uzmanı tarafından değerlendirilmesi de gerekmekte ve böyle hastalarda multidisipliner yaklaşım gerekli olabilmektedir.

Deri testleri: AR tanısını koymada deri testleri çok önemli yöntemlerdir ve EAACI ve WHO AR tanısını koymada deri prick testlerini önermektedir (57). ARde tanıya yönelik birçok farklı deri testi mevcuttur. Deri testlerinde mutlaka negatif ve pozitif kontrol grupları bulunmalıdır. Negatif kontrol kişide dermografizm gibi yalancı pozitiflik yapabilecek sebepleri dışlamak için kullanılırken pozitif kontrol ise ilaç kullanımı veya histamin duyarsızlığı gibi durumların ekartasyonu için önemlidir. Deri testlerinde bu kontrol grupları testlerin olmazsa olmazlarıdır.

- a) Deri prick testi: İlk kez 1865 yılında Blackley tarafından uygulanmış ve kullanımı zamanla artmıştır halen en sık kullanılan testtir. Ucuz, hızlı ve negatif prediktif değeri yüksek bir testtir.
- b) İntradermal test: 1921 yılında Kern'in AR hastalarında yaptığı otolog test hem bu yöntemle tanının hem de immünoterapinin miladı sayılır. Allerjen deri içine zerk edilerek uygulanır. Deri prick testine göre daha dilüe allerjen kullanılan bu test tanı koymada diğer bir önemli testtir.
- c) Prick to prick: Özellikle meyve ve sebzelere yönelik bir allerji testi olan yöntemdir. Bu yöntemle şüpheli allerjenin taze formu prick test gibi deriye uygulanır.
- d) Atopi yama testi: Geç allerjik reaksiyonu değerlendirmek amacıyla yapılır. Temas sonrası geç duyarlılığın araştırıldığı bu yöntemde allerji ile irritasyonun ayrımı önemlidir.

Deri prick testinde kullanılan allerjenler:

Allerjenler rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş protein bazlı özel solüsyonlardır. AR'de kişinin duyarlı olduğu allerjeni tespit etmeye yönelik yukarıdaki yöntemler kullanılırken bazı allerjen ekstraktları kullanılmaktadır. Kullanılacak allerjenler kişinin şikayetlerine, bulunduğu coğrafyaya göre değişebilmektedir. Belirli coğrafyada mevcut olan spesifik allerjenlerin test için kullanılması hem tanıya yönelik daha doğru bir adım olurken hem de gereksiz allerjen uygulanması yükünü önleyecektir. Yapılan bir çalışmada 3-4 allerjen kullanılarak %95 oranında atopik hastaların saptandığı gösterilmiştir (58). Yine de daha önce sensitifite açısından panoramik bir öngöründe bulunulmadığı durumlarda standart olarak yapılması önerilen allerjen grupları şunlardır.

- 1- Polenler: Çayır, ağaç, yabancı ot polenleri
- 2- Ev Tozu Akarları: Dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae
- 3- Hayvan Epitelleri, Böcekler: Kedi, köpek, hamam böceği
- 4- Mantarlar: Alternaria alternata, clodiosporidium album

Testin Yorumlanması: Test allerjenleri deriye uygulandıktan sonra 15-20 dakika beklenir. Bu süre boyunca hastanın testin uygulandığı alanı kaşımaması ya da o bölgeye mekanik bir etkiyle bulunmaması önerilir. 15-20 dakika sonra allerjenlerin uygulandıkları bölgelerde oluşan endürasyon çapı değerlendirilir. Görece histamine eşit ya da daha geniş endürasyon veyahut 3 mm ve üzeri endürasyon çapı pozitif olarak değerlendirilir (59).

Testi etkileyen Faktörler: Testi etkileyen birçok faktör vardır. Testi etkileyen bazı faktörler profesyonel bir sağlık çalışanının testi yapması, hastanın yaşı (çok küçük veya ileri yaşlar), uygulanan bölge(deri kalınlığı ve hassasiyeti), uygulanan solüsyonlar (ticari olarak farklı ekstreler), kullanılan aletler sayılabilir. Bu durumlara dikkat edilmeli keza bu durumlar testlerin farklı değerlendirilmesine neden olabilmektedirler. Bunların dışında teste yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik yapabilecek durumları göz önünde tutmak gerekir.

Yalancı Pozitiflik yapan durumlar:

- 1- Atopik dermatit
- 2- Dermografizm
- 3- Fazla volüm enjeksiyonu

Yalancı Negatiflik yapan Durumlar:

- 1- İnfantlar ve yaşlı hastalar
- 2- Antihistaminik ve trisiklik antidepresan gibi testi etkileyen ilaçların kullanılması
- 3- Son bir ayda anafaksi geçirmiş hastalar

İn vitro Testler

- a) Serum Total Ig E: İmmünglobülin E insan immünglobülinlerinin 5 izotipinden biridir ve son bulunan immünglobülinidir. Özellikle mast hücreleri ve bazofil hücrelerinin aktivasyonu ve antijen sunumunda anahtar role sahiptir. Serum total Ig E uzun yıllar boyunca allerji hastalarının tanısında kullanılmıştır. Bulunduğu 1967 yılından bu yana allerji tanısı için önemli bir yol gösterici parametre olmuştur. Fakat diğer allerjik hastalıklar ve paraziter hastalıklar gibi durumlardan da etkilendiği için allerjik hastalıkların tanısında tek başına kullanımı uygun değildir (60). Diğer total IgE yükselten nedenler: aktif sigara içiciliği, astım, dermatit, ilaç alerjileri, eozinofilik gastroenteropatiler sayılabilir. Polen kaynaklı alerjilerde maruziyetten 4-6 hafta sonra Ig E düzeyi pik düzeyine ulaşır.
- b) Serum spesifik Ig E: Total Ig E yerine son dönemlerde serum spesifik Ig E ölçümü de yapılmaktadır fakat bu yöntem daha geç sonuç vermesi ve daha pahalı olması nedeniyle popüler bir tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Spesifik Ig E ölçümünün avantajı ise bu testin ilaç kullanımından, dermatografizmden ve atopik dermatit gibi hastalıklardan

etkilenmiyor olmasıdır. Hem total Ig E hem de spesifik IG E ölçümünün diğer bir avantajları da in vitro yöntemler olduklarından sistemik reaksiyon risklerinin olmamasıdır. Serum spesifik Ig E ölçüm sonucu ile hastanın şikayetleri arasında korelasyon olmayabilir. Şikayetlerinin mevcut olmadığı bir alerjen için spesifik Ig E'nin yüksek olması ya da anamnez ile duyarlı olduğu düşünülen bir alerjen için serum spesifik Ig E düzeyinin düşük olması tanıya yönelik yalancı pozitif ya da yalancı negatiflik gibi değerlendirilmelidir. Serum spesifik Ig E ölçüm yöntemi basit bir deri prick testine göre daha duyarlı değildir.

2.8 AR Tedavi

Tedavide öncelikli yaklaşım allerjenden korunmak olmalıdır. Sonuçta allerjen ne olursa olsun eğer maruz kalınmazsa doğal olarak allerjik reaksiyon da oluşmayacaktır. Yine allerjen maruziyeti minimize edilirse allerjinin tetiklenmesi ve semptom şiddeti de o oranda düşecek ve gerek klinik semptom açısından gerekse de yaşam kalitesi açısından hastanın durumunda iyileşme görülecektir. Tamamen korunmanın mümkün olmadığı durumlarda ikinci basamak olarak farmakolojik tedavi uygulamaları gerekmektedir.

2.8.1. Korunma: Kişinin duyarlı olduğu allerjen saptandıktan sonra duyarlı olduğu bu alerjene yönelik belli önlemler alınması gerekmektedir. Bazı allerjenler için önerilen korunma yöntemleri şu şekildedir.

- a) Polenler için önlemler: Doğada bulunan ve belirli zamanlarda ortaya çıkan polenler bu allerjenlere duyarlı kişilerde intermitant ya da persistant semptomlar oluşturabilmektedir. Hastada şikayet oluşturan polenin türü belirlendiğinde, özellikle bu polenlerin havada daha yüklü miktarlarda bulunduğu aylarda dış ortamlarda fazla vakit geçirmemesi, piknik alanları, mesire alanları, bahçe ne koruluklardan uzak kalması ya da gezi sayılarını azaltması önerilmektedir. Ev içi polen geçişini azaltmak amacıyla gündüz saatlerinde pencereleri kapatıp polen miktarının daha az olduğu akşamüstü saatlerinde odanın havalandırılması, semptomlar oluştuğunda duş alınması ve elbiselerin değiştirilmesi gibi basit ama etkili önlemler hastalara faydalı olabilmektedir.
- b) Ev tozu akarları için önlemler: Ev tozu akarları ev,iş,ortamı gibi birçok iç ortamlarda bulunan ve maruz kalınmaması zor olan allerjenlerdir. Bu akarlar özellikle ev içinde yatak odasında bulunduğundan antiallerjik yatak ve yastık kılıfı kullanılması, yatak odasının güneş göreceği konumda bulunması ve günde en az 2 saat odanın havalandırılması önemli tedbirlerdir.

Akarlar için önemli yaşam alanı etkeni nem olduğundan ev içi nem düzeyinin %50'nin altında tutulması uygundur. Bunun için ev içinde çamaşır kurutulmaması önemlidir. Tozlu ortam temizliği için HEPA filtrelerinin kullanılması eğer böyle bir imkan yoksa sulu elektrik süpürgesiyle temizlik yapılması önerilmektedir. Duvardan duvara halılar kaldırılmalı, peluş oyuncakların rezervuar görevi görebileceği akılda tutulmalıdır. Ev tozu akar düzeyinin evde %80-90 azaltılması semptomların düzelmesiyle ilişkilidir (36).

- c) Küfler için önlemler: Hem iç ortam hem de dış ortam kaynaklı allerjik yakınmalara neden olabilen küfler özellikle rutubet ve nemin yoğun olduğu yaşam alanlarını tercih ederler. Bu yüzden banyo, lavabo altlığı, bodrum katı gibi havalandırmanın yetersiz olduğu alanlar üremeleri için uygun alanlardır ve bu bölgelerden kaynaklanan küfler atopik bünyeli kişilerde şikayet oluşturmaktadır. Bu alanların havalandırılması başlıca alınacak önlemdir. Ayrıca evde bulunan saksı bitkilerinin kaldırılması küf kaynaklı alerjiyi önlemede faydalı olabilmektedir.
- d) Hamam böceği için önlemler: Hamam böcekleri özellikle sıkışık bölgelerde kalan mobilyalar ve eşyaların arasında saklanırlar. Eğer bu canlıdan gözle görünür bir taneye şahit olunursa insektisit kullanımı gerekmektedir. Genel önlem olarak mutfakta açıkta yiyecek bırakılmaması ve düzenli temizlik yapılması uygundur.
- e) Ev hayvanları için önlemler: Kedi, köpek, kuş gibi hayvanlara allerjisi olan hastaların bu hayvanlardan uzak durması ve eve almamaları önerilmektedir. Evden uzaklaştırılmaması durumunda en azından yatak odasına alınmaması ve sık sık yıkanması önerilmektedir. Akarlara karşı alınan önlemlerin ev hayvanları için de alınması önerilmektedir.

2.8.2. Farmakolojik tedavi

- a) Antihistaminikler: Histamin salınımını engelleyerek histaminin neden olduğu kaşıntı, hapşırık gibi şikayetleri önlemeye yönelik ilaçlardır. Histamin salınımı gerçekleşmişse etkileri daha az olacaktır. Bu yüzden optimum etkilerini proflaktik olarak kullanıldıklarında yani histamin salınımı olmadan alındığında gösterirler. İlk kullanımdan itibaren semptomlara yönelik belirgin fayda göstermelerine rağmen sedasyon, uyku hali, dikkat bozukluğu yapmaları ve antikolinergic yan etkileri (idrar retasyonu, kabızlık, ağız kuruluğu...) nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Bu yan etkiler özellikle birinci kuşak diye adlandırılan ilk üretilen preparatlarda daha belirginse de daha sonra üretilen ikinci kuşak antihistaminik ilaçlarda bu yan etki profili azalmıştır. AR tedavisinde yan etkisi daha az olması nedeniyle özellikle ikinci kuşak antihistaminik ilaçların kullanılması önerilmektedir (61).
- b) Nazal ve sistemik steroidler: Persistan veya ağır şikayetlerle giden allerjik rinitte nazal bölgede görülen hapşırık, akıntı, kaşıntı ve tıkanıklık şikayetlerinde belirgin faydası olması nedeniyle günümüzde birinci seçenek ilaçlardır (62). Bazı türlerinde kullanıldığı gün etki görülmesine rağmen nasal steroidlerin genellikle birkaç hafta kullanımdan sonra klinik olarak tam etki göstermesi beklenmektedir. Hem intermitant hem de persistant AR'de kullanılabilirler (63). Antihistaminik etkili ilaçların burun tıkanıklığına etkisi bulunmazken, nazal kortikosteroidlerin burun tıkanıklığı şikayetine de etkisi bulunmaktadır. Nazal steroidlerin belirgin sistemik yan etkisinin olduğunu gösteren pek çalışma yoktur. Sistemik steroidler şiddetli semptomları olan hastalarda diğer tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalı, direkt olarak ilk basamakta kullanılması önerilmemektedir. Sistemik steroidlerin birçok organ ve sistemi etkileyen yan etkilerinin olduğu akılda tutulmalı ve lüzum halinde kullanımına dikkat edilmelidir.
- c) Antilökotrienler: Persistan allerjik rinitte sadece okul öncesi çocuklarda kullanımı önerilirken mevsimsel allerjik rinitte gerek çocuk yaş grubunda gerekse de erişkin yaş grubunda kullanılabilen ilaçlardır.

Bu tedaviler dışında belirli gruplarda immünoterapi yapılmakta, belirli alerjen duyarlılığı olanlarda total IgE düzeyi 30-1500 arasında ise omalizumab tedavisi gibi spesifik tedavi protokolleri de diğer yöntemlerdir.



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 16.11.2016 tarih ve 2016/115 karar sayılı izni ile yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan olgular Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine Şubat 2014 ile Kasım 2017 tarihleri arasında horlama ve gün içinde aşırı uyku hali şikayetleri nedeniyle başvuran hastaların retrospektif olarak taranması ile seçildi.

3.1. Hasta Seçimi

Polikliniğe başvuran hastalardan öncelikle detaylı anamnez alınmaktadır. Anamnez sırasından hastaya aşağıdaki sorular sorulur ve kendisi ya da hastaya eşlik eden eşi/yakını tarafından cevaplanması istenmektedir.

- 1- Horluyor musunuz? Horladığınızı söyleyen oldu mu?
- 2- Gece uykunuzda boğulma hissiyle uyandığınız oluyor mu?
- 3- Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?
- 4- Sabahları dinlenmiş olarak uyanır mısınız?
- 5- Sabahları baş ağrısı hisseder misiniz?
- 6- Gün içinde uykunuz gelir mi, uyuma ihtiyacı duyar mısınız?
- 7- Kısa süreli pasif zamanlarınızda uykuya daldığınız olur mu?
- 8- Sürücü mahalinde uyukaldığınız için trafik kazası yaşadınız mı?
- 9- Dikkatsizlik, konsantrasyon kaybı, sosyal iletişim sorunu yaşar mısınız?

Yukarıda belirtilen şikayetleri olan hastalara anamnez sonrası fizik muayene yapılmaktadır. Hastaların boyun yapısı, yumuşak damak ve uvula pozisyonu, burun açıklığı ve kraniyofasiyal anatomik yapı değerlendirilir.

Nefes almada zorluk yaşayan ya da daha önce burunda eğrilik ya da et var denen olgular ile üst solunum yolu patolojisi düşünülen hastalar K.B.B polikliniğine refere edilmektedir. K.B.B polikliniği tarafından nasal pasajın açık olduğu herhangi medikal tedavi veya operasyon endikasyonu bulunmadığı belirtilen hastalarımız OSAS ön tanısıyla takibimize alınmaktadır.

Her hastaya OSAS ile ayırıcı tanı yapmak amacıyla benzer semptomları oluşturan diğer hastalıkları elemine etmek için bazı testler yapılmaktadır. Her hastamıza Solunum fonksiyon testi, deri prick testi, hemogram ve biyokimya tahlilleri, posterior-anterior akciğer grafisi istenmektedir.

3.2. Solunum Fonksiyon Testi

Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarını tanımlama ve evreleme amacıyla spirometre cihazıyla hastalara solunum fonksiyon testi yapılır(ZAN 100 spirometer, nSpire Health GmbH, Germany). SFT sonucuna göre FEV1/FVC değeri 70 altı olanlar obstrüktif akciğer hastası olarak değerlendirilir ve hastalara reversibilite testi yapılmaktadır. Reversibilite testinde hastalara 100 ug salbutamol 4 puf uygulanıp 15 dakika sonra tekrar solunum fonksiyon testi yapılarak reversibilite sonuçları değerlendirilir. Postbronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranı 70 altı olanlara kronik obstrüktif akciğer

hastalığı (KOAH) tanısı konulmaktadır (64). FEV1 durumuna göre evrelemesi yapılan hastalar alevlenme ve semptom skorlarına göre gruplandırılarak tedavi edilmekte ayrıca FEV1 de 200 ml ya da %12 artış gösteren hastalar astım olarak değerlendirildi ve tedavi edilmektedir.

3.3. Deri Prick Testi

Allerjik rinit OSAS için predispozan bir faktör olarak belirtilmiştir. Özellikle çocukluk dönemine nazaran ileri yaşta hastalarda semptom olmasa dahi allerjik rinit olabilmektedir. Bu nedenle allerjik yakınması olsun olmasın hastaların tümüne deri prick testi yapılmaktadır. Allerjik yakınmaları olan hastalardan allerji semptom skalasına göre semptomlarının şiddetini tariflemesi istenmekte, burunda kaşıntı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, gözlerde kaşıntı, gözlerde kızarıklık ve sulanma şikayetlerini hiç olmamasından çok ağır olmasına doğru 0 ile 3 arasında puan vermesi istenmektedir (65). Yine allerjik şikayetleri olan hastaların bu şikayetleri günlük aktivite, iş-okul performansı ya da uyku kalitesine etkisine göre değerlendirmesi istenmektedir. Şikayetlerin günlük aktivite, iş-okul performansı ya da uyku kalitesinden herhangi bir durumu etkilememesi hafif, en az birini etkilemesi durumu orta-ağır olarak değerlendirilmektedir (36).

Deri prick testinde standart alerjenler (Allergopharma, Reinbek, Germany) kullanılarak ön kol iç yüzüne test uygulanmaktadır. Test öncesi özellikle testin sonucunu etkileyebilecek ilaçların (antihistaminik, antidepresan, sistemik steroid v.b) son 10 gündür kullanmamış olmasına dikkat edilmektedir. Test alanı dezenfektan aracılığıyla silinip, kurutulduktan sonra alerjen ekstraktları önceden 2 cm aralıkla işaretlenmiş alanlara damlatılıp daha sonra ince bir lancet yardımıyla epidermiste hafif bir tahriş oluşturulmaktadır. İşlem esnasında 25 farklı alerjen kullanılır. Otlar ile ilgili alerjenler de 2 ana grup değerlendirildi (otlar(graeser) ve otlar-tahıllar(grasses-cere)) Daha sonra otlar 3 farklı grup altında değerlendirildi.

- 1) Çayır otları: (domuz ayrığı/cynodon dacty, delice otu/lolium perene, çayırelp kuyruğu/phleum pr, ilkbahar otu/anthoxanthum)
- 2) Yabani otlar: (pelin/artemisia vulgaris, ısırgan otu/urtica dioica, yapışkan otu/paritaria officin, sinir otu/plantago, kazayağı/chenopodium)
- 3) Ağaç polenleri: (Meşe/quercus nobur, dişbudak/fraxinus exe, fındık/corylus avellana, çam/pinus silvestris, ıhlamur/tilia cordeta, zeytin/olea europatea, kavak/populus alba, çınar/platanus orientalis)

Ev tozu akarlarından Dermatophagoides pteronyssinus ve dermatophagoides farinae uygulanmaktadır. Hayvan deri döküntüsü-epiteli olarak kedi, köpek ve hamam böceği ekstraktları, mantar sporları olarak da alternaria tenius, aspergillus fumigatus, cladosporium herbarum, penicilium notatum ve candida albicans allerjenleri test edilmiştir.

Bu alerjenlerin yanı sıra negatif kontrol grubu ve pozitif kontrol grupları uygulanmıştır. Negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanılırken pozitif kontrol için histamin kullanılmıştır. İşlemden sonra hastadan kolunu kaşımaması ya da yıkamaması istenmekte ve 15 dakika sonra test sonucu kontrol edilmektedir. Test sonucu ödem reaksiyonunun çapı ölçülerek değerlendirilmiştir. Negatif kontrole göre 3 mm ve daha fazla endürasyon pozitif olarak değerlendirilip herhangi bir alerjene duyarlılığı saptanan hastalar atopik olarak değerlendirilmiştir (66). Negatif kontrolde 3 mm ve daha üzeri endürasyon veya pozitif kontrol grubunda endürasyon oluşturmayanlar test için uygun kabul edilmemiştir.

3.4. Intradermal Test

Deri prick test sonucuna göre atopik olarak değerlendirilen fakat alerjik şikayetleri olan hastalara ikinci aşamada aeroallerjenlerle intradermal test yapılmıştı. Omuz kavşağı alt kısım dışa bakan bölgeye yapılan testte deri prick testte olduğu gibi deri yüzeyi dezenfektanla silindikten sonra 27-gauge ince uçlu iğne ile daha önce 2 cm arayla işaretlenmiş alanlara deri içine 0,01-0,02 ml alerjen zerk edilmektedir. Test yapıldıktan 15 dakika sonra değerlendirilmektedir. Benzer şekilde herhangi bir alerjene duyarlılık atopik olarak tanımlanmıştı. Deri prick test ve intradermal test sonrası herhangi bir alerjene duyarlılık saptanmayan hastalar atopik olarak değerlendirilmişti.

Poliklinik başvurusu esnasında aç olanlardan başvuru esnasında, tok olanlarda PSG işleminin yapıldığı gecenin sabahında aç karna olacak şekilde tam kan ve biyokimya tahlilleri yapılmaktadır. Kan serumları biyokimya laboratuvarında çalışılmıştı (Beckman coulter UH780, USA). OSAS semptomlarına benzer semptomlar oluşturan ve ayırıcı tanıda dışlanması gereken hastalıklar (anemi, hipotiroidi,diabetes mellitus,kan hastalıkları...) tahlil sonuçlarına göre değerlendirildi.

Akciğer parankimal yapısı ya da göğüs duvarı patolojileri başta olmak üzere hastada olası göğüs patolojisini dışlamak amacıyla her hastaya posterior-anterior akciğer grafisi çekilmişti.

Başvurusu esnasında horlama, gün içinde uyku hali şikayetlerinin değerlendirilmesi amacıyla her hastaya Epworth uykuölçümü skalası doldurulmaktadır. Şikayetlere yönelik 8 sorudan oluşan bu skalada her bir şikayet için hastadan 0 ile 3 arasında puan vermesi istenmekte ve toplamda 10 ve üzeri puan alan hastalar OSAS açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir.

Ön değerlendirme sonucu OSAS düşünülen hastalar polisomnografi laboratuvarına alınmaktadır.

3.5. POLİSOMNOGRAFİ

Hastalar polisomnografi laboratuvarına gelirken banyo yapmış olması, erkek ise sakal traş olması, gün içinde çay-kahve gibi kafeinli gıdalar tüketmemesi, gündüz uyumaması, laboratuvara gelirken kendini rahat hissedeceği kendi gece elbiseleri ile gelmesi istenmektedir. Her hasta doğal gece uykusu verisi elde etmek amacıyla gece 22:30 sabah 06:30 arasında yatağa alınmışlardı. En az 5 saat kayıt alınan hastalar çalışmaya kabul edildi.

Standart PSG işlemi 62 kanallı Embla N7000 aracıyla yapılmıştı (Medcare Flage, Iceland). EEG, EOG, submental ve bilateral (m. tibialis anterior) bacak EMG ve EKG elektrotları kullanılmıştı. Havayolu oro-nasal termistör ile değerlendirilmişti. Vücut pletismograf kemerleri torakal ve abdominal bölgeye yerleştirilip göğüs duvarı ile karın hareketleri izlenmişti. Arteriyel oksihemoglobin satürasyonu parmak ucuna yerleştirilen pulse oksimetre ile ölçülmüştü. Horlamayı saptamak amacıyla trakeal mikrofon yerleştirilmişti. Tüm veriler bilgisayar ortamında önceden yüklenmiş yazılım programına aktarılmıştı.

Uyku evreleri standart kriterler kullanılarak 30 saniyelik epoklarla skorlandı. Her epok apne, hipopne, oksijen satürasyonu ve kardiyak açıdan değerlendirildi. Apne en az 10 saniye süre ile termal sensör tepe sinyalinde bazale göre %90 veya daha fazla azalma gözlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne en az 10 saniye süreyle nasal basınç amplitüdünde bazale göre %30 veya daha fazla azalmayla birlikte solunumsal olayın öncesine göre oksijen satürasyonunda \geq %3 düşme olması veya arousal ile sonlanması olarak tanımlandı. 1 saat içinde meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısı apne-hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlandı. Skorum AASM'nin 2012 yılında yayınladığı öneriler çerçevesinde yapıldı. Ölçümler sonucuna göre hastalar 4 gruba ayrıldılar.

- | | | | |
|---------------|--------------|-------------|------------------------------|
| 1- AHI<5 | bait horlama | (114 kişi) | Grup I |
| 2- AHI: 5-15 | hafif OSAS | (125 kişi) | Grup II |
| 3- AHI: 15-30 | orta OSAS | (132 kişi) | Grup III |
| 4- AHI>30 | ağır OSAS | (148 kişi) | Grup IV olarak adlandırıldı. |

Santral apnelerin tüm apnelerin %50'sinden fazlasını oluşturanlar santral uyku apnesi başlığı altında ele alınırken özellikle REM döneminde belirgin apnesi olan hastalar REM ilişkili OSAS grubunda değerlendirildi. Aynı şekilde apne sayısı ve şiddeti sırt üstü pozisyonda belirgin olan hastalar pozisyonel OSAS adı altında değerlendirildi. Çalışmamızda santral apnesi olan hasta sayısı az olduğundan değerlendirilmeye alınmadı.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Bağımsız çoklu grupların nicel verilere göre bir biriyle karşılaştırılmasında ise nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanılmış olup Post Hoc analizler için Dunn's Test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranların bir biri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

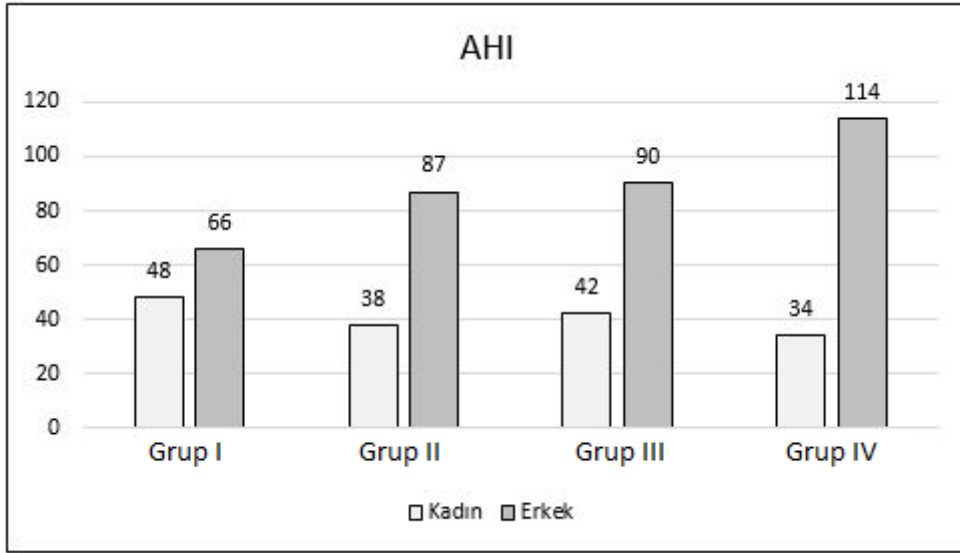
Çalışma, basit horlama ve OSAS tanısı alan ortalama yaşı $49,26 \pm 12,21$ (19–85) olan, 162’si kadın (%31,2) ve 357’si erkek (%68,8) olmak üzere 519 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların 106 tanesi (%20,4) alerjik olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri incelendiğinde gruplar arasında atopi, sigara ve burun tıkanıklığı AHİ derecesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,783$, $0,078$ ve $0,751$ sırasıyla). Fakat AHİ derecesi ile cinsiyet, ek hastalık ve hipertansiyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.($p= 0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ sırasıyla) (Tablo 1).

Tablo:1. Gruplar arası Demografik özelliklerin dağılımı.

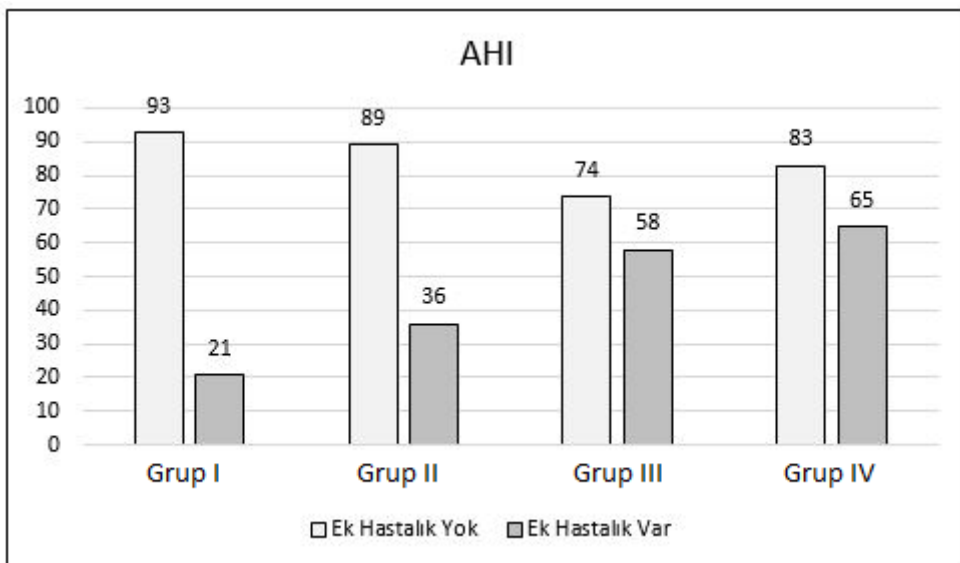
Demografik veriler		AHI_GRUP					P Değeri
		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	48 (42,1)	38 (30,4)	42 (31,8)	34 (23)	162 (31,2)	0,011
	Erkek	66 (57,9)	87 (69,6)	90 (68,2)	114 (77)	357 (68,8)	
Atopi	Non-Alerji	92 (80,7)	98 (78,4)	102 (77,3)	121 (81,8)	413 (79,6)	0,783
	Alerji	22 (19,3)	27 (21,6)	30 (22,7)	27 (18,2)	106 (20,4)	
E K H A S T A L I K	Ek Hastalık Yok	93 (81,6)	89 (71,2)	74 (56,1)	83 (56,1)	339 (65,3)	<0,001
	Hipertansiyon	7 (6,1)	16 (12,8)	32 (24,2)	44 (29,7)	99 (19,1)	
	Diabet	5 (4,4)	8 (6,4)	9 (6,8)	6 (4,1)	28 (5,4)	
	Kalp hastalığı	0 (0)	1 (0,8)	4 (3)	2 (1,4)	7 (1,3)	
	Diğer hastalıklar	2 (1,8)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,7)	4 (0,8)	
	Astım	3 (2,6)	1 (0,8)	2 (1,5)	0 (0)	6 (1,2)	
	Koah	0 (0)	2 (1,6)	2 (1,5)	3 (2)	7 (1,3)	
	Ht+Dm	4 (3,5)	8 (6,4)	8 (6,1)	9 (6,1)	29 (5,6)	
Sigara	Kullanım Yok	85 (74,6)	80 (64)	80 (60,6)	94 (63,5)	339 (65,3)	0,078
	1-19 Adet Kullanım	17 (14,9)	16 (12,8)	16 (12,1)	21 (14,2)	70 (13,5)	
	20 ve Üzeri Adet Kullanım	12 (10,5)	29 (23,2)	36 (27,3)	33 (22,3)	110 (21,2)	
Burun Tıkanıklığı	Yok-Hafif	10 (45,5)	12 (44,4)	17 (56,7)	12 (44,4)	51 (48,1)	0,751
	Orta-Ağır	12 (54,5)	15 (55,6)	13 (43,3)	15 (55,6)	55 (51,9)	

AHI derecesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı.($p=0,011$) Grup I'de kadınların görülme oranı (%42,1) grup IV'de görülme oranına göre (%23) daha fazla iken; erkeklerde grup IV'de (%77) görülme oranı, grup I'e göre (%57,9) daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak daha anlamlıydı. ($p<0,05$) (Şekil2).



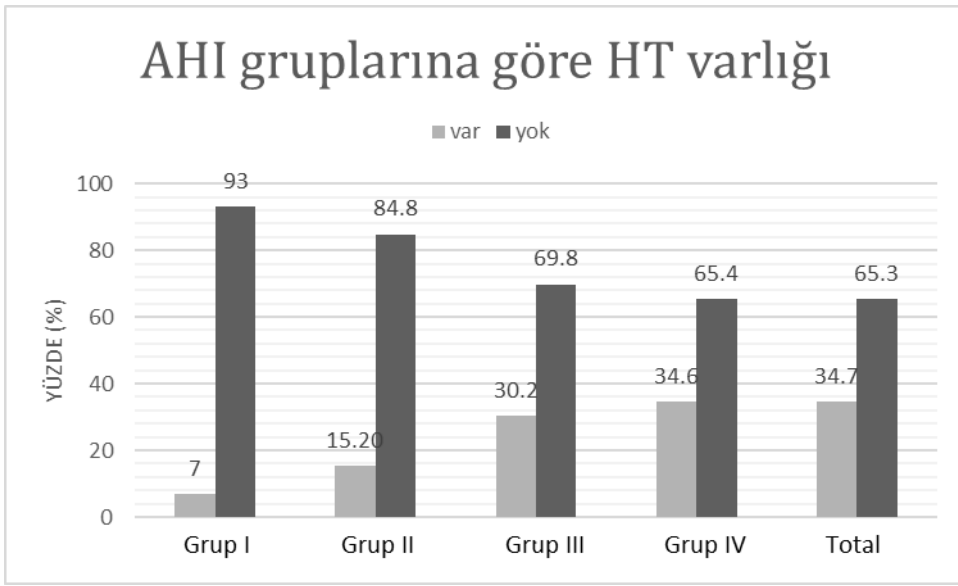
Şekil 2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı.

AHI derecesi ile ek hastalık değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p<0,01$). Grup I'de ek hastalık ek hastalık görülmemeye oranı (%81,6) grup III ve IV'e göre (%56,1 ve %56,1) daha yüksekti (Şekil 3).



Şekil 3. Gruplar arası ek hastalık dağılımı.

Hipertansiyonun AHI gruplarına göre dağılımına bakıldığında grup IV'de (%34,6) görülme oranı, grup I (%7) ve II'de (%15,2) görülme oranına göre daha yüksekti ve aynı zamanda grup III'de (%30,2) hipertansiyon görülme oranı grup I'e (%7) göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Hipertansiyonun gruplar arası dağılımı.

AHI derecesine göre alerjen türleri (otlar, ev tozu akarları, mantarlar ve hayvan epiteli) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasın allerjen dağılımı.

Allerjenler		AHI GRUP					P Değeri
		Grup I n %	Grup II n (%)	Grup III n (%)	Grup IV n (%)	Total n (%)	
Otlar	Yok	103 (90,4)	112 (89,6)	118 (89,4)	133 (89,9)	466 (89,8)	0,998
	Var	11 (9,6)	13 (10,4)	14 (10,6)	15 (10,1)	53 (10,2)	
Çayır Otlar	Yok	110 (96,5)	116 (92,8)	127 (96,2)	141 (95,3)	494 (95,2)	0,519
	Var	4 (3,5)	9 (7,2)	5 (3,8)	7 (4,7)	25 (4,8)	
Yabani Otlar	Yok	112 (98,2)	119 (95,2)	131 (99,2)	145 (98)	507 (97,7)	0,218
	Var	2 (1,8)	6 (4,8)	1 (0,8)	3 (2)	12 (2,3)	
Ağaç Poleni	Yok	108 (94,7)	119 (95,2)	123 (93,2)	139 (93,9)	489 (94,2)	0,912
	Var	6 (5,3)	6 (4,8)	9 (6,8)	9 (6,1)	30 (5,8)	
Ev Tozu	Yok	102 (89,5)	110 (88)	115 (87,1)	135 (91,2)	462 (89)	0,723
	Var	12 (10,5)	15 (12)	17 (12,9)	13 (8,8)	57 (11)	
Hayvan	Yok	113 (99,1)	120 (96)	127 (96,2)	146 (98,6)	506 (97,5)	0,254
	Var	1 (0,9)	5 (4)	5 (3,8)	2 (1,4)	13 (2,5)	
Mantarlar	Yok	109 (95,6)	123 (98,4)	129 (97,7)	145 (98)	506 (97,5)	0,565
	Var	5 (4,4)	2 (1,6)	3 (2,3)	3 (2)	13 (2,5)	

Hastalar gruplarının biyokimya değerleri karşılaştırıldığında Total IgE, CRP ve sedimantasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 3)

Tablo 3. Gruplar arası biyokimya parametreleri karşılaştırması.

OSAS derecesi	Totalige	Crp	Sedim
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)
Grup I	37,50 (3,58/1.308)	3,45 (0,05/63,40)	8 (1/59)
Grup II	48,20 (2,44/1.977,19)	3,45 (0,08/42,30)	9 (2/58)
Grup III	38,63 (0,87/1.387,30)	3,45 (0,70/155)	9 (1/68)
Grup IV	54,05 (1,80/1.231,28)	3,45 (0,50/35,50)	9 (1/70)
Total	45,84 (0,87/1.977,19)	3,45 (0,05/155)	8 (1/70)
P Değeri	0,306	0,225	0,674

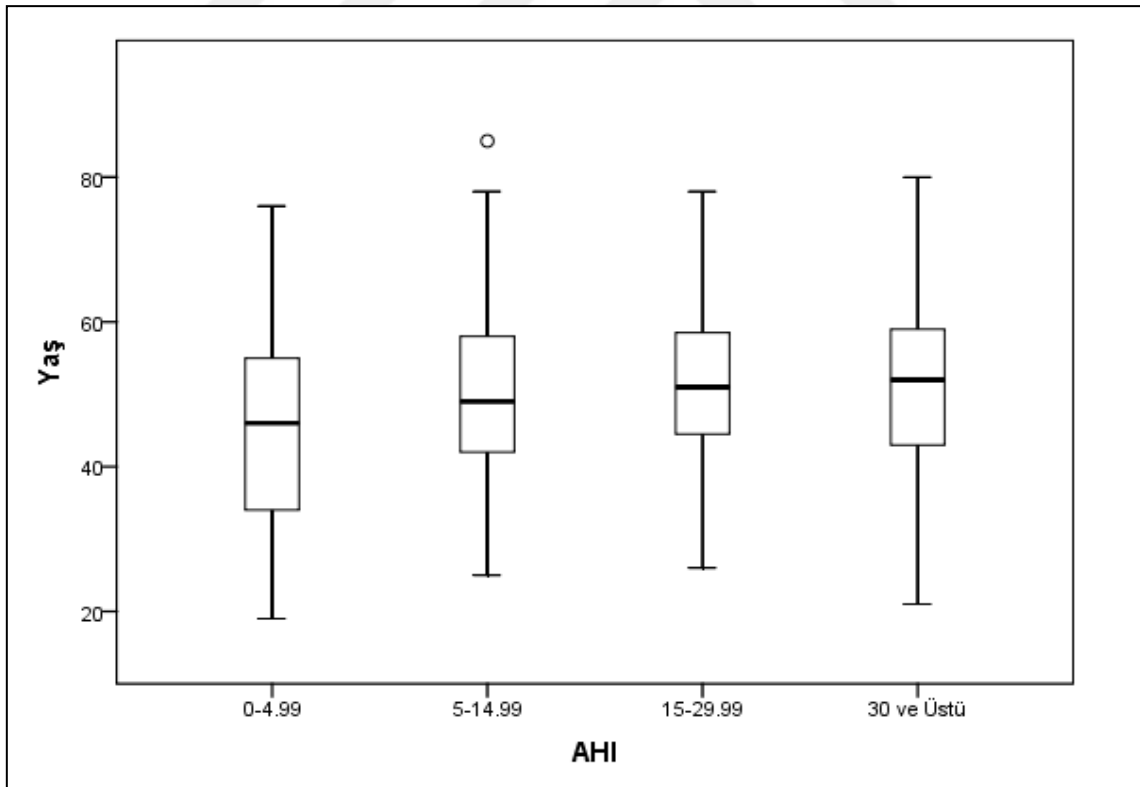
Hasta gruplarının yaş, BMI ve epworth değerlerine göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.($p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p = 0,004$ sırasıyla) (Tablo4)

Tablo 4. Gruplar arasında hasta özelliklerinin dağılımı

OSAS derecesi	Yaş	BMI	Epworth
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)
Grup I	46 (19/76)	28,10 (18/43,80)	7 (0/24)
Grup II	49 (18/85)	30,10 (21,20/51,20)	9 (0/24)
Grup III	51 (26/78)	30,95 (21,50/57,10)	9 (0/24)
Grup IV	52 (21/80)	32,40 (22,30/52,40)	10 (0/24)
Total	50 (18/85)	30,80 (18/57,10)	9 (0/24)
P Değeri	<0,001	<0,001	0,004

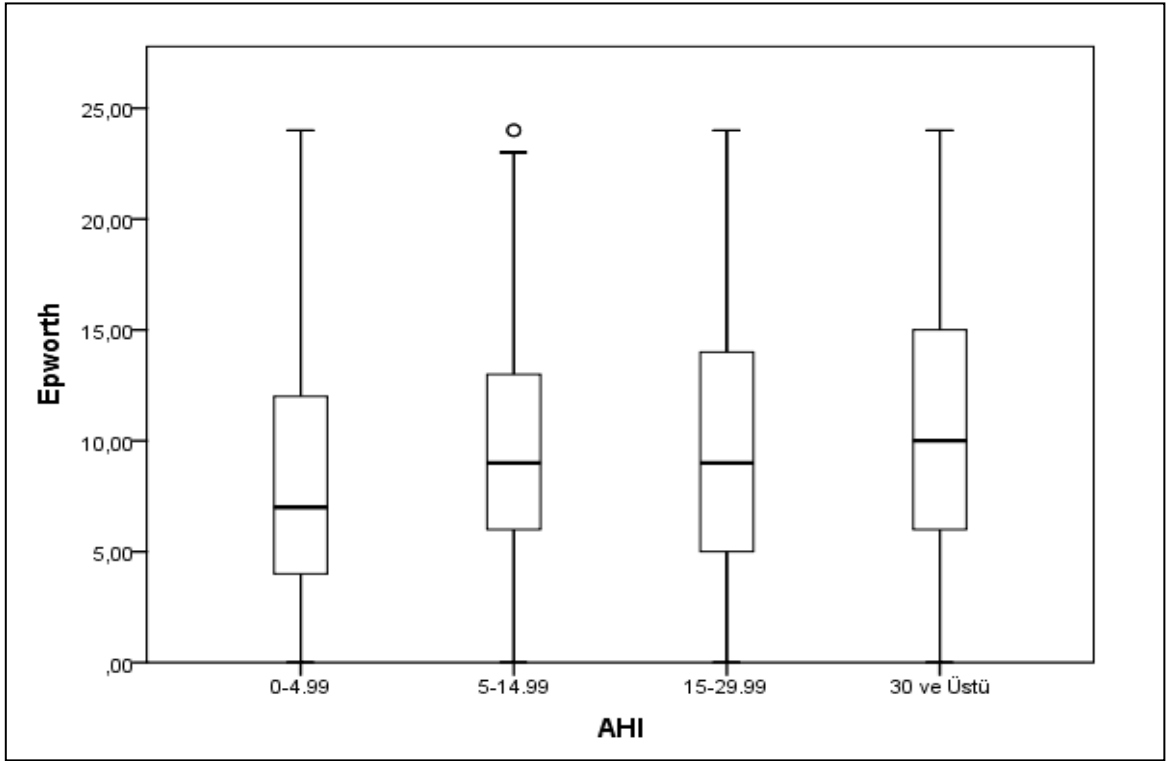
Min.:Minimum - Max.:Maximum

Yaşlar hasta gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.($p < 0,001$) Grup I'in yaş medyanı 46(49/76), grup II 49(18/85) , grupIII 51(26/78) ve grup IV'ün 52(21/80)yaş meydanından anlamlı derecede daha düşüktü (Şekil 5)

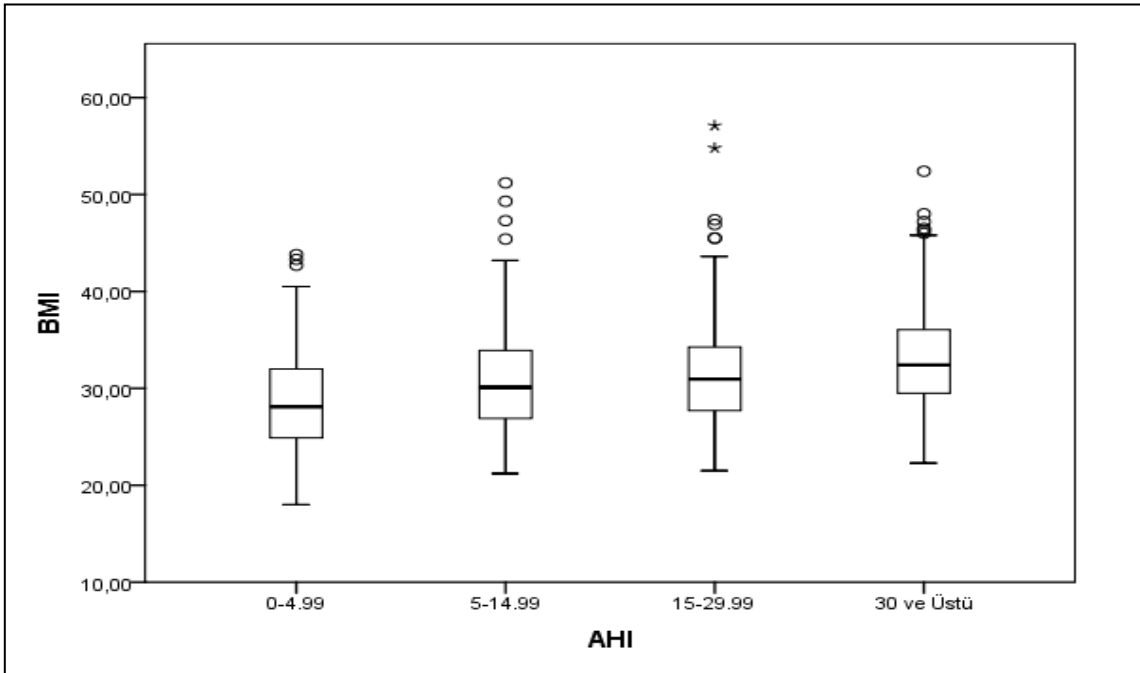


Şekil 5. Gruplar arası yaş dağılımı.

Epworth ve BMI gruplar arasında karşılaştırıldığında Epworth grup I'de medyan 7(0/24) iken grup IV'de medyan 10(0/24) olarak saptandı ve BMI grup I'de medyan 28,10(18/43,80) iken grup IV'de medyan 32,40(22,30/52,40) idi (Şekil6 ve 7)



Şekil 6. Gruplar arası epworth değerlerinin dağılımı.



Şekil 7. BMI'nin gruplara göre dağılımı.

Apne türünün alerjik durumla ilişkisi değerlendirildiğinde, apne türü ile atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,976) (tablo 5)

Tablo5. Atopi durumuna göre apne türünün dağılımı.

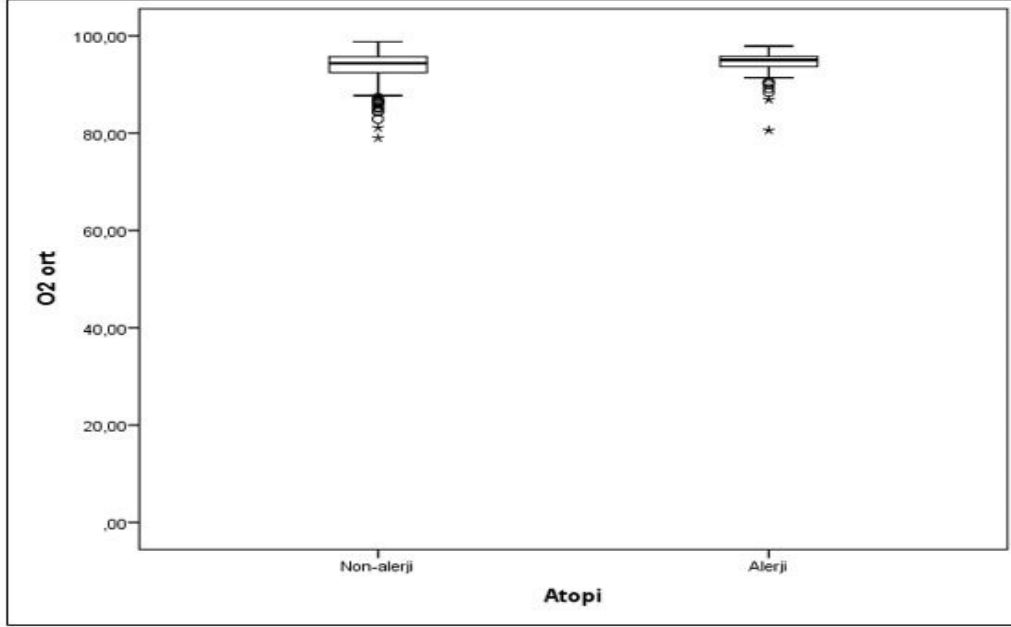
		Apne Türü					P Değeri
		Basit Horlama A n (%)	Klasik Osas B n (%)	Pozisyonel Osas C n (%)	Rem ilişkili D n (%)	Total n (%)	
Atopi	Non-alerji	72 (77,4)	147 (79,9)	152 (79,6)	30 (78,9)	401 (79,2)	0,976
	Alerji	21 (22,6)	37 (20,1)	39 (20,4)	8 (21,1)	105 (20,8)	

Allerji durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde alerjik hastalar ile alerjik olmayan hastalar arasında yaş, FVC yüzdesi, BMİ, AHİ, gece boyu en düşük oksijen satürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi, epworth, CRP ve sedimantasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fkat gece boyu oksijen ortalaması, desatüre kalma süresi ve total Ig E değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0,007, p= 0,004 ve p<0,001 sırasıyla) (Tablo 6).

Tablo 6. Allerjik ve nonallerjik hastaların laboratuvar ve biyokimya değerleri.

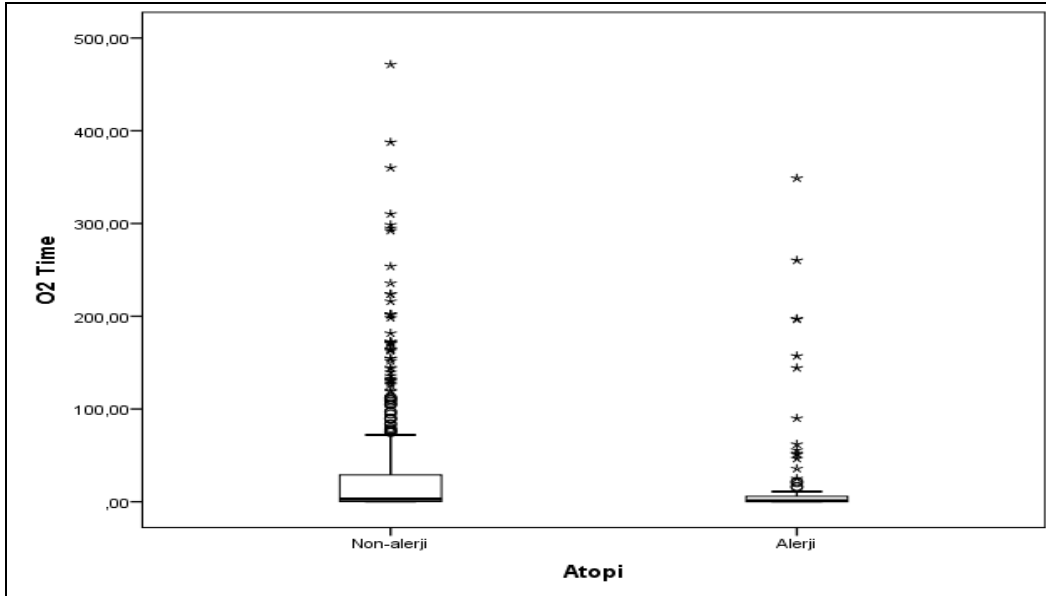
	Atopi			P Değeri
	Non-alerji Ortalama±SS.	Alerji Ortalama±SS.	Total Ortalama±SS.	
Yaş	49,73 ± 12,37	47,43 ± 11,46	49,26 ± 12,21	0,063
Fvcyuzde	85,67 ± 19,08	84,44 ± 18,79	85,44 ± 19,01	0,616
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
Bmi	31,10 (18,40/57,10)	29,50 (18/46,50)	30,80 (18/57,10)	0,150
AHI	16,20 (0/115)	16,05 (0/87,30)	16,20 (0/115)	0,481
O2Ort	94,40 (79/98,80)	95,01 (80,60/97,90)	94,55 (79,00/98,80)	0,007
O2Min	85 (50/96)	87 (50/94)	86 (50/96)	0,080
O2Time	2,75 (0/471,40)	1,05 (0/348,90)	2 (0/471,40)	0,004
Odi	16,75 (0/502)	14,85 (0/311)	16,10 (0/502)	0,145
Epworth	9 (0/24)	8 (0/24)	9 (0/24)	0,180
Totalige	38 (0,87/1.977,19)	115,61 (8,57/1.701,83)	45,84 (0,87/1.977,19)	<0,001
Crp	3,45 (0,05/155)	3,45 (1/42,30)	3,45 (0,05/155)	0,405
Sedim	8 (1/70)	8 (1/57)	8 (1/70)	0,774

Allerjik hastalar ile allerjik olmayan hastaların gece boyunca oksijen ortalaması açısından değerlendirildiğinde allerjik hastaların oksijen ortalaması 95,10 (80,60/97,90) allerjik olmayanların oksijen ortalamasından 94,40(79/98,80) daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$) (Şekil 8).



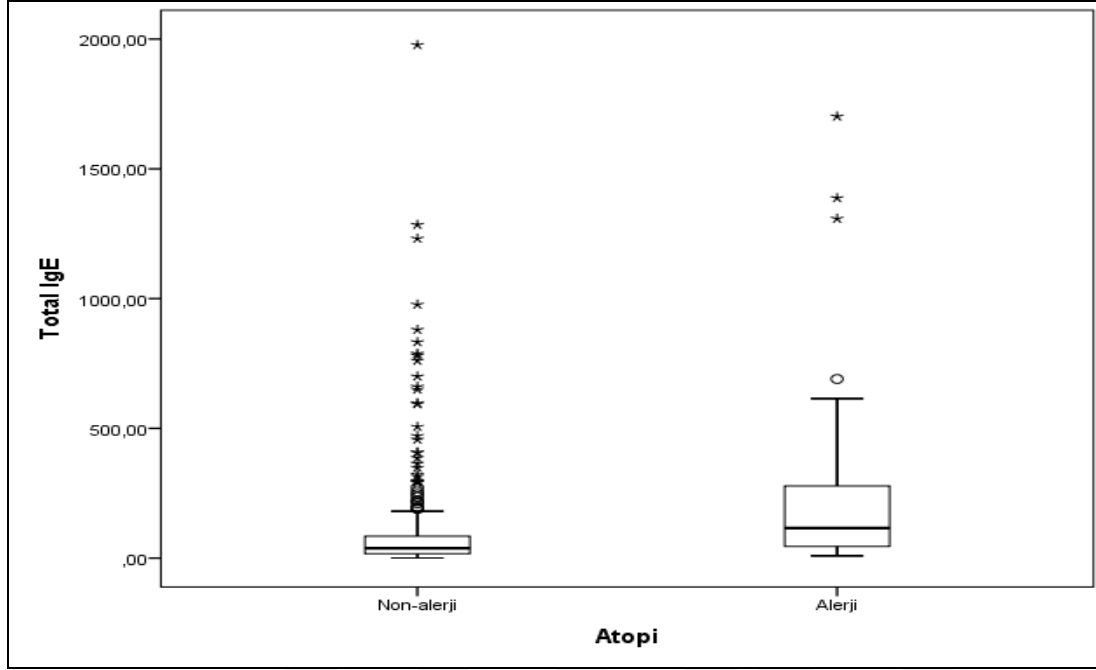
Şekil 8. Atopi durumuna göre hastaların gece boyu oksijen ortalamaları.

Allerjik hastalar ile allerjik olmayan hastaların desatüre kalma süreleri değerlendirildiğinde allerjik hastaların desatüre kalma süresi 1,05(0/348,90) allerjik olmayanların desatüre kalma süresinden 2,75 (0/471,40) daha kısaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,004$) (Şekil 9).



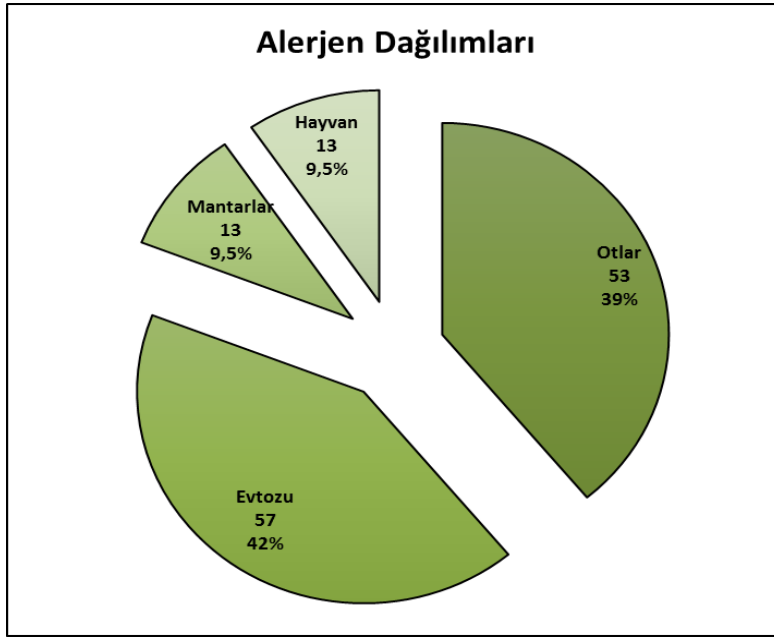
Şekil 9. Atopi durumuna göre hastaların desatüre kalma süreleri.

Allerjik hastalar ile allerjik olmayan hastaların Total IgE düzeyleri karşılaştırıldığında allerjik hastaların total IgE değerleri 115,61 (8,57/1701,83) allerjik olmayan hastalara göre 38 (0,87/1977,19) daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$) (Şekil10).



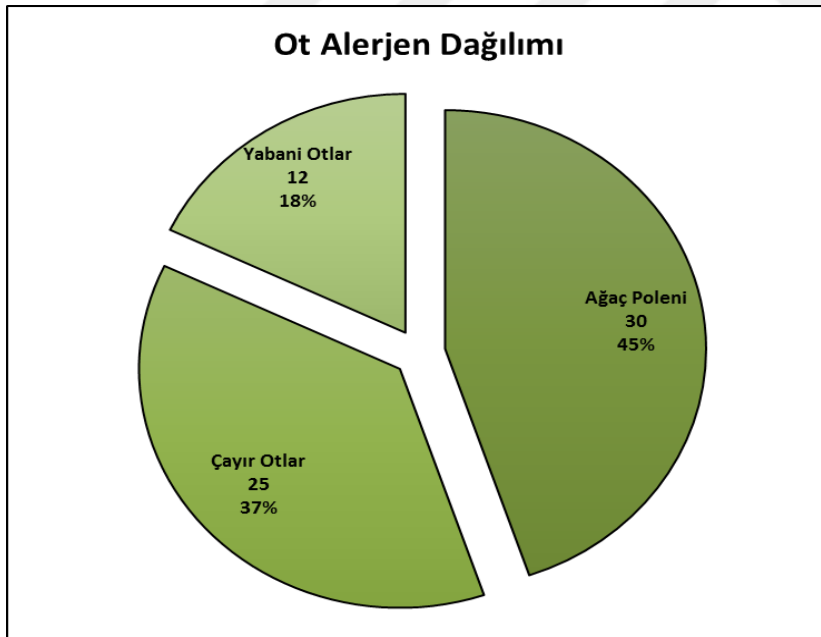
Şekil 10. Atopi durumuna göre Total Ig E değerlerinin karşılaştırılması.

Hastalara yapılan prick test sonucuna göre allerjen dağılımına bakıldığında, atopik hastalarda en sık ev tozu akarlarına (%42), ikinci sıklıkta ise ot polenlerine (%39) duyarlılık saptanırken mantar sporlarına ve hayvan tüyü/epiteline duyarlılık (%9,5) daha az saptandı.Allerjenlerin dağılımı Şekil 11’da gösterilmiştir.



Şekil 11. Prick test sonucuna göre allerjen dağılımı.

Ot polenlerinin kendi içinde dağılımına bakıldığında en sık ağaç polenlerine (%45) duyarlılık saptanırken ikinci sırada çayır otlarına (37), üçüncü sırada yabancı ot polenlerine (%18) duyarlılık saptandı (Şekil 12).



Şekil 12. Ot polenlerinin alt gruba göre dağılımı.

5.TARTIŞMA

Uykuda solunum bozukluğu horlama, üst solunum yolu direnç sendromu ve OSAS gibi bozuklukları içeren ortak bir tanımlamadır. OSAS bu tanımlamanın en geniş alt grubudur ve uyku esnasında üst solunum yolunun tekrarlayan kısmı ya da tam tıkanıklığı ile seyreden yaşamı tehtid eden bir uyku bozukluğudur (67).

OSAS'da üst hava yollarında tıkanmaya neden olan 3 ana etken vardır. Hava yolunun yapısal anatomisi, özellikle faringeal bölgenin kas aktivitesi ve inspiyum esnasında oluşan negatif basınç (68).

OSAS mekanizmasında temel olay havayolunun kapanmasıdır. Uykunun başlaması ile beraber üst hava yolu kas aktivitesinde azalma meydana gelir bu kas aktivitesindeki azalma doğal olarak faringeal bölgede de görülür. Kas aktivitesinin azalmasıyla beraber hava yolunda bir çap azalması yani daralma meydana gelir. Ve nihayetinde bu darlık bir direnç oluşturmaktadır. Bu esnada kişi normal solunum siklusunu idame etmeye çalışmaktadır. Solunum siklusunun inspiyum fazında dar olan havayolunun direnci daha da artması nedeniyle inspirasyon eforunda artış olur. Bu da temel fizik kanunlarına göre havanın geçişi esnasında daha güçlü negatif basınç oluşturur. Oluşan bu negatif basınç üst solunum yollarında kollapsa neden olmaktadır. Bu kollaps da hastada solunum durmasına yani apneye ve aurosale neden olmaktadır. Oluşan bu apne neticesinde meydana gelen hiperkapni ve hipoksemi göğüs duvarındaki solunum kasları ve üst solunum yollarındaki kaslarda motor uyarıyı artırır. Üst solunum yollarındaki darlık uyanma ve kas aktivitelerinde meydana gelen artış sonucu açılır. Hava yolunun açılması ve hava akımının idamesi karbondioksit düzeyini azaltır hipoksemi düzeltir. Bu kompozisyon uykunun başlaması ile mükerrer olarak uyku boyunca sürer. Gece boyunca oluşan bu apne ve aurosaller uykuda bölünmelere sebebiyet verir ve nihayetinde uyku hijyeninde bozulma ve dinlendirici olmayan uykuya neden olur (69).

OSAS Dünyada orta yaş grubunda erkeklerin %4'ünü, kadınların ise %2'sini etkilediği düşünülmektedir (1,2). Ülkemizde de sıklığının %1 ila %4 arasında olduğu düşünülmektedir (70) Birçok çalışma OSAS'ın ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermiştir. OSAS'ın neden olduğu hipoksemi ve devamında sempatik uyarının özellikle kardiyovasküler ve serebro vasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (2). Özellikle hipertansiyon gibi komorbiditesi olan durumlarda osas sıklığı artmaktadır ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada OSAS hastalarında hipertansiyon sıklığı %56,7 bulunmuş (71). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaları destekler şekilde komorbiditesi olan hastalarda AHİ derecesinin daha da arttığı gösterilmiştir. Ek hastalığın subgrup analizinde de özellikle hipertansiyonu olan hastalarda herhangi bir ek hastalığı olmayanlara nazaran AHİ derecesi daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

OSAS için kabul edilen predispozan faktörler obezite, erkek cinsiyet, sigara, kraniofasiyal anormallikler, aile hikayesi, artmış faringeal yumuşak doku ve nazal obstrüksiyondur. Özellikle erkek cinsiyet ve obezite ön plana çıkmakta ve erkek cinsiyetin OSAS riskini 3 kata kadar artırdığı gösterilmiştir (4). Bu çerçevede USB obezlerde orta yaş erkeklerde olduğu düşünülen bir hastalıkken yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda ve aşırı kilolu olmayan hastalarda da görülebileceği gösterilmiştir (72). Diğer bir çalışmada orta derecede kilo vermenin osas insidansını azalttığı gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da özellikle erkek cinsiyette ve BMI yüksek olan hastalarda AHİ derecesi kadın cinsiyete ve daha düşük kilolu hastalara göre daha yüksek bulundu. Bunun erkek cinsiyetin boyun yapısı ve kilolu hastalardaki faringeal yağ dokusunun artması açıklamaktadır.

Sigara bir diğer önemli predispozan faktör olarak tanımlanmıştır. Sigara içilmesi havayolunun tüm yapısında olduğu gibi üst solunum yolu hipofaringeal/orofaringeal bölgesinde de bir inflamasyon oluşturmakta ve bu inflamasyonun oluşturduğu anatomik ve fizyolojik disformasyon OSAS'a zemin hazırlamaktadır. Öyle ki yapılan çalışmalarda sadece sigara bırakmanın horlamayı anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (30). Oysa başka bir çalışmada çalışmaya alınan hastaların sigara bağımlılığı %17,2 bulunmuş ve OSAS(%15,5) grubunda non-OSAS(%20) grubuna göre daha düşük bulunmuş (71) Bizim çalışmamızda hasta popülasyonunun sigara kullanım sıklığı %34,7 bulundu ve bu oran Türkiye'de genel sigara içim oranına paraleldi (74). Ama çalışmamızda sigara kullanımının AHİ derecesi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bunun nedeni sigaranın inflamatuvar etkisinden öte OSAS'ın patofizyolojisinin multifaktöryel bileşenlerden oluşuyor olması olabilir.

Nazal obstrüksiyon özellikle OSAS için risk faktörü olarak belirtilmiştir (75). Burun solunum sistemindeki toplam direncin yarısından sorumludur (76). Burunda kısmi ya da tam tıkanıklık oluştuğunda intratorasik basıncın üst hava yoluna yansması faringeal intraluminal basıncın artmasına neden olur ki bu fizyopatolojik etkileşim orofarengial dokuların kompliyans bozukluğuna sebebiyet verir ve böylece gevşemiş yapıların vibrasyonu ile horlama meydana gelir (69). Nazal havayolu açıklığındaki küçük bir değişiklik bile solunum eforunda değişikliğe neden olup apne, hipopne ya da horlamaya neden olabilir. Bu küçük değişiklikler sonrasında gelişen süreç kişilerde gün içinde uyku hali ve yorgunluk gibi semptomlara neden olabilmektedir. Bu bağlamda biyolojik bir prensip olarak nazal obstrüksiyon uykuda solunum bozukluğu için bir neden olabilir (77).

Allerjik rinitli hastalarda alerjene bağlı oluşan erken ve geç faz reaksiyonları esnasında birçok sitokin salgılanır. Salgılanan bu sitokinler uykunun düzenlenmesinde de önemli işlevler görmektedir. IL-1B ve IL-4 allerjik rinitli hastalıklarda allerjik riniti olmayan hastalara göre daha yüksek oranda bulunan sitokinlerdir. Bu sitokinlerin REM uykusuna geçiş sürecini artırdığı, uykuya başlangıç süresini kısalttığı ve nihayetinde uyku kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (78,79). Diğer bir değerlendirmede allerjik riniti olmayan hastalarda IL-1 reseptör antagonisti, IL-2 ve IL-12 seviyeleri allerjik rinitli hastalardan daha yüksek ölçülmüştür. Bu mediatörler alerji inhibitörü sitokinler olarak değerlendirilebilirler. Bu sitokinlerin düşüklüğü allerjik semptomların artmasına neden olabilmektedir. Bu sitokinlerin daha düşük seviyede olması daha yüksek seviyede olmasına nazaran uyku kalitesinde düşme ve neticede hayat kalitesinde düşmeye neden olabilmektedir (79). AR hastalarında oluşan inflamasyon sonrası mukozal yapıda şişme meydana gelmekte ve bu durum da artmış direnç oluşturarak bu da teorik olarak risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür.

Allerjik rinit hastalarında inflamatuvar hücrelerin seviyesi sabahın erken saatlerinde daha yüksektir. Öğleden sonra saat 3'e göre sabah saat 6'da daha yüksek olduğu saptanmıştır (80) Bu inflamatuvar hücrelerin yüksekliği alerjik rinitli hastalarda uyku hijyenini bozmada esas unsurlardan biri olarak değerlendirilebilir.

Genel olarak bakıldığında allerjik rinit hastalarında görülen gün içinde uyku haline mast hücreleri tarafından salınan IL-1 ve TNF gibi sitakinler ve IFN-G gibi lenfokinlerin aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (81).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada allerjik rinitli hastaların %32'si uyumakta güçlük çektiğini, %26'sı uyku sürecinde gece uyandıklarını ve %29'u gece iyi bir uyku uyumadıklarını belirtmişlerdir (82). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise rinit semptomları olan hastaların %3,2'si son bir ayki uyku kalitesini %100 olarak tariflerken rinit semptomları olmayan grup %19,2 oranında %100 kalitede uyku uyuduklarını belirtmiştir (83).

Young(77) ve arkadaşlarının populasyon bazlı çalışmasında alerjik rinitin osas için potansiyel bir risk olabileceğini tanımladılar. Bu çalışmada nazal konjesyonu olan hastalarda konjesyonu olmayanlara göre orta-ağır osas sıklığını 1,8 kat artırdığını göstermişlerdir. Ancak lineer ilişkide nazal obstrüksiyon ile osas derecesi arasında ilişki saptanmadı. Leger(84) ve arkadaşları alerjik rinit hastalarında kontrol grubuna göre osasın daha sık olduğunu rapor etmişlerdir.

Allerjik rinit hastalarında en sık burun tıkanıklığı, burun kaşınması ve hapşırma şikayeti olmakta ve bu şikayetler hastaların yaşam kalitesini etkilemekte iş ve okul yaşamında performans kaybına neden olmaktadır. Burun tıkanıklığı diğer alerjik rinit semptomlarına göre daha sık görülmekte ve yapılan bir çalışmada alerjik rinitli hastaların en sık şikayeti %73 ile burun tıkanıklığı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada bozulmuş uyku mimarisinin %30unun burun tıkanıklığı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Allerjik rinit hastalarında nazal pasaj açısından semptomatik olanların asemptomatik olanlara nazaran daha fazla horladığı ve gün içinde uyku halinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Nicholas(86) ve arkadaşları burun tıkanıklığı olan hastalarda bu tıkanıklığın AHİ'yi artırdığını ve apne süresini uzattığını göstermişlerdir. Sağlıklı kişilerde bir klips ile burun tıkanıklığı oluşturmanın uyku apnesini artırdığı gösterilmiştir (87). Hem alerjik rinit semptomları hem de hastalığın patofizyolojik süreci uyku kalitesini ve hastaların gün içinde rahatsızlıklarını etkiler. Yapılan bir çalışmada 53 osaslı ve 37 sağlıklı grup arasında nazal direncin karşılaştırıldığı bir çalışmada osası olan grubun nazal direncinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat lineer ilişkide apne şiddeti ile rezistans arasında istatistiksel ilişki gösterilmemiştir (88). Metes(89) ve ark 370 hastayla yaptıkları çalışmada ise nazal direncin USB şiddeti ile ilişkisi saptanmamış lakin nazal direncin horlama sıklığını artırdığı anlamlı bulunmuştur. Fakat yapılan diğer bir çalışmada (683 hasta dahil edilmiş çalışmaya) ise burun direnci ile ne apne ne de horlamanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenmiştir (90). Allerjik rinitin osas için major bir risk faktörü olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (91).

Bozkurt(92) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise USB semptomları olan hastalarda allerjik rinit semptomları olması ya da hastaların asemptomatik olması PSG parametreleri üzerinde anlamlı değişikliğe neden olmamış. Aynı çalışmada nonallerjik grupta ortalama AHİ değeri daha yüksek bulunmuş ama bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bizim çalışmamızda da allerjik hastaların burun tıkanıklığının olmaması ya da hafif derecede olması ile orta-ağır derecede olmasının AHİ şiddeti üzerine bir etkisi saptanmadı.

Epworth uyku ölçeği OSAS şüphelenen hastalarda kullanılan, güvenilirliği geniş kabul görmüş bir testtir ve OSAS açısından ön fikir verebileceği belirtilmiştir (93). NASAL çalışmasında genel populasyonla karşılaştırıldıklarında allerjik rinit hastalarının uykuya dalmada daha çok zorlandıkları (%24'e %8), gece boyunca daha sık uyandıkları (%31'e %13) ve iyi bir uyku uyumadıklarını (%26'ya %11) söylemişlerdir (94). Fakat yapılan bir çalışmada allerjik ve nonallerjik 2 grup hasta değerlendirilmiş ve bu gruplar arasında (150 kişiyi içeren çalışma) epworth sonuçları iki grup arasında benzer bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda epworth değerinin OSAS şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiş fakat hastaların allerjik ya da non-allerjik olması ile epworth değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Antihistaminikler ve antikolinerjik ilaçlar iyi tolere edilen ama yan etkileri olabilen ilaçlardır. Ancak nazal kortikosteroidler konjesyonu azaltmakta ve uyku kalitesini iyileştirmekte, inflamasyonu azaltmakla beraber gün içinde uyku hali ve yorgunluğu da azaltmaktadır (95). Allerjik rinitde oluşan inflamasyon sonrası mukozal yapıda şişme meydana gelmekte bu da nazal pasajda direnci artırarak teorik olarak osas için risk faktörü oluşturmaktadır (91). Bu mantıkla yola çıkıldığında lokal vazokonstriksiyon ile nazal konjesyonun azaltılması, nazal havayolu rezistansının azaltılmasını ve buna bağlı olarak uyku esnasında apne-hipopne epizodlarının sayılarının da düşmesini sağlar (69). Yapılan bir çalışmada rinit semptomlarının klinik kontrolü ile osasın klinik kontrolü arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (96).

Nazal mukozada oluşan ödem nazal pasajı kapatmakta ve oluşan bu bariyer etkisi hava yolu direncini artırmakta. Fizyolojik olarak havayolu dirensinin başat bölgesi olan nazal bögenin direnci böylelikle daha da artmış oluyor. Neticede allerjik rinit hastalarında nazal direnç nonallerjik rinitlilere göre daha yüksek olmaktadır. Allerjik rinit hastalarında özellikle gece yatar pozisyondayken nazal direnç 3 daha yüksek olmaktadır oysa ki allerjik riniti olmayan hastalarda dikey pozisyon ile yatay pozisyon arasında oluşan nazal direnç farkı minimaldir (97). Ev tozu akarlarına maruz kalma en fazla gece yatakta iken olmakta ve burun tıkanıklığı özellikle sırt üstü yatar pozisyonunda en şiddetli seviyeye ulaşmaktadır. Daha çok gece yatakta maruz kalınan ev tozu akarlarının sebep olduğu allerjik rinitte mukozal şişlik nedeni ile nazal hava yolu rezistansında geçici artış gözlenir ve bu olay da burun tıkanıklığı ve horlama şeklinde bulgu verir (98). Bizim çalışmamızda ise allerjik ve non allerjik hastaların OSAS türüne göre değerlendirilmesinde pozisyonel OSAS ın allerjik ve non allerjik gruplar açısından farklılık göstermediği izlendi.

Allerjik rinit prevalansı popülasyona ve kullanılan metodlara göre %15 ile %40 arasında sıklığı değişmektedir (99). Allerjik rinit prevalansının batılı ülkelerde %15 ile 25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (100,101). Avrupa'da prevalansı ECRHS çalışmasıyla %20,9 bulunmuştur (37). Türkiye'de ise Marmara bölgesinde %27,5 olarak bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda da tüm hasta popülasyonu içinde benzer şekilde %20,4 allerjik rinit prevalansı bulundu. OSAS grupları içinde ise allerjik rinit prevalansı %20,7 bulundu.

Meng(102) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada allerjik rinit ve sağlıklı grup arasında gece boyunca oksijen satürasyonu değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmuş ama grupların AHİ indeksleri benzer bulunmuştur. Aynı bir çalışmada ise allerji ve nonallerji hasta gruplarında oksijen parametreleri açısından anlamlı fark bulunmamış (92). Bizim çalışmamızda allerji ve nonallerji hasta gruplarının gece boyu oksijen parametreleri değerlendirildiğinde ilginç olarak allerji grubunda ortalama oksijen değeri daha yüksekti ve desatüre kalma süreleri daha düşüktü. Bunun allerjik hastaların PSG öncesi şikayetleri nedeniyle nazal kortikosteroid ve oral antihistaminik kullanmış olabilmelerine bağladık.

Serum IgE düzeyindeki artış allerjik hastalık konusunda yardımcı olan bir tanı yöntemidir. Uzun süredir allerjik durumların araştırılmasında kullanılan bir laboratuvar parametresidir. Winther ve arkadaşları 49 mevsimsel allerjik rinitli hastada serum IgE düzeyinin allerjik rinit düzeyi ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (103). Yapılan bir çalışmada ise total Ig E yüksekliği OSAS ve non-OSAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (71). Bizim çalışmamızda da allerji grubunda total ig E oranı belirgin daha yüksek iken OSAS ve non-OSAS arasında ve AHİ derecesi arasında anlamlı fark bulunmadı. Fakat total ig e nonspesifik bir markırdır ve bu nedenle tanıda yeri sınırlıdır. Allerjik rinit yönünden yaygın kabul görmüş objektif in vivo testlerden en önemlisi prick testidir (104). Deri prick testi uygulamadaki kolaylığı hızlı sonuç vermesi ve ekonomik olmasıyla günümüzde rutin olarak kullanıma girmiştir. Yapılan bir çalışmada prick testin %81 oranında sensitif olduğu gösterilmiş ve testin tarama testi olarak kullanılabileceği önerilmiştir (105). Prick testin negatif olarak değerlendirildiği durumlarda intraderma testin yapılmasını öneren çalışmalar da vardır (106).

Yapılan bir çalışmada OSAS için yüksek risk taşıyan hastalara prick test yapılmış hastaların %72,5nde prick test pozitif çıkmış, daha sonra hastalara PSG yapılmış ve hastaların 69,2sinde OSAS saptanmıştır (107). Duchna(108) ve arkadaşları 75 osaslı hastada artmış pozitif allerji cilt testi bulmuşlar ancak hastaların PSG raporları incelendiğinde apne indeksi, hipopne indeksi ve apne-hipopne indeksiparametreleri anlamlı değişiklik göstermediği gözlenmiş.

Allerjik rinit hastalarında özellikle ev tozu akar allerjisi önemli bir etkidir ve ev tozu akarlarında primer semptom burun tıkanıklığı iken hapşırma kaşıntı ve burun akıntısı daha az görülen şikayetlerdir (91). Bir çalışmada OSAS hastalarının %23'ünde etken allerjen olarak evtozu akarları saptanmış ve perennial allerjik rinit OSAS için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (98). Yine başka bir çalışmada Almanlarda allerjik rinitli hastaların %19,8'nde ev tozu allerjisi olduğu belirtilmiştir (109). Farklı olarak Türkiye'den yapılan ve 80 hastayı içeren bir çalışmada osas hastalarında allerjik rinit prevalansı %23 olarak bulunmuş ve ev tozu allerjisi %72 olarak belirtilmiştir (110). Arabistandaki araştırmacıların çalışmalarında ise OSAS hastalarında AR prevalansını %52,6 bulmuşlar fakat OSAS ile sağlıklı grup (%58,3) arasında AR prevalansı açısından anlamlı fark bulamamışlar (71). Bizim çalışmamızda allerjik rinit prevalansı %20,4 idi ve allerjen dağılımında atopik hastalarda en sık ev tozu akarı (%42) saptanırken ikinci sıklıkta otlara (%39) duyarlılık saptandı. Fakat ev tozu akarının veya ot polenlerinin AHİ derecesi üzerine etkisi gösterilemedi.

Bizim çalışmamızda allerjik rinit prevalansı %20 idi ve en fazla duyarlılık ev tozu akarlarına karşı bulundu. Bu nedenle özellikle perennial allerjik rinitin horlama ve osas ile ilişkisi olabileceği sonucuna vardık. Çalışmamız sonucunda allerjik rinitin horlama ve osas gelişimine katkıda bulunabileceğini ve bu nedenle allerji tedavisi ile horlama ve osas kliniğinde düzelme olabileceğini düşünmekteyiz. Bu ilişkiyle beraber çalışmamızın sonucu da göz önüne alarak horlama ve osas hastalarına yöneltilen sorular içerisinde allerjik rinit semptomlarının sorgulanması ve müsbet cevaplarda istenecek tetkikler arasına prick/intradermal test olmasını öneriyoruz. Bununla beraber çalışmamızın birçok kısıtlılığı mevcuttu. Öncelikle çalışmaya dahil edilen hastalar hipertansiyon tanısı alan ya da halen bir veya daha fazla ilaç kullanan hipertansiyonlu hastalardı fakat genel olarak hipertansiyon prevalansı düşünülduğünde daha fazla tanılı olgunun olması gerekirdi, çalışmamızın diğer kısıtlılığı burun tıkanıklığı açısından hasta değerlendirmesi ve KBB poliklinik fizik muayenesi bulguları göz önüne alındı ama nazal inspiratuar akım ölçümü ve rinomanometre ölçümü yapılmamıştı. Bir diğer eksiklik ise hastalar arasında nonallerjik rinit grubu belirlenmemişti ve bu grup ayrı olarak değerlendirilmemişti. OSAS ile allerjik rinit arasında ilişkinin saptanması için daha ileri ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Demir A.U. Obstruktif Uyku Apne Epidemiyolojisi. Itil O, Kokturk O, Ardic S, Cuhadaroglu C, Firat H. (eds). Uykuda solunum bozuklukları. Ankara: Türk Toraks Derneği kitapları, 2015: 251-60.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
3. Basoglu O. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Klinik Özellikleri ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2017; 10(1): 7-13.
4. Chanez P, Bourdin A. Chronic Rhinit. Palange P, Simonds AK. (eds). Second ed. 2013:261-3.
5. Acar M, Cingi C, Sakallioğlu et al. The effects of mometasone furoate and desloratidine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinal Allergy*, 2013(27): 113-6.
6. Fallmarken N.D. Uyku Fizyolojisi. Itil O, Kokturk O, Ardic S, Cuhadaroglu C, Firat H. (eds). Uykuda solunum bozuklukları. Ankara: Türk Toraks Derneği kitapları, 2015: 11-25.
7. Rechtschaffen A, Siepel J: Chapter 47 Sleep and Dreaming in Kandel ,ER, Schwartz JH, Jessel TM eds: Principles of Neural Science. 4. Baskı. Newyork: Mc Graw Hill; 2000: 936-47.
8. Ozturk L. Uyku Solunum Fizyolojisi. Itil O, Kokturk O, Ardic S, Cuhadaroglu C, Firat H. (eds). Uykuda solunum bozuklukları. Ankara: Türk Toraks Derneği kitapları, 2015: 26-32.
9. Douglas NJ, White DP, Weil JV et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men *AM Rev Respir Dis* 1982; 125: 286-9.
10. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal women. *AM Rev Respir Dis* 1982; 126: 530-3.
11. Ardic S. Türkiye’ de Uyku Tıbbının Gelişimi. Itil O, Kokturk O, Ardic S, Cuhadaroglu C, Firat H. (eds). Uykuda solunum bozuklukları. Ankara: Türk Toraks Derneği kitapları, 2015: 33-7.
12. İbni Sina, El Kanun Fi’t Tıbb. Çev: Esin Kahya. Atatürk Kültür Merkezi Yayınları 2000.
13. Ardic S. Uykuda Solunum Bozukluklarında Genel Tanımlar ve Sınıflama. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2017; 10(1): 1-6.

14. Lavie P. Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apne syndrome. Arch Inter Med 1984 ; 144: 2025-8.
15. Burwell CS. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. Am J Med 21; 1956: 811-8.
16. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. İnsomnia wirh Sleep Apnea: A new Syndrome. Science 1973 Aug31; 181(4102):856-8.
17. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1-12.
18. Portnoff G, Baekeland F, Goodenough DR, Karacan I, Shapiro A. Retention of verbal materials perceived immedietly prior to onset of non-REM sleep. Percept Mot Skills. 1966 Jun;22(3):751-8.
19. Akpınar S. Restless leg syndrome treatment with dopaminergic drugs. Clin Neuropharmacol 1987;10(1):66-79.
20. Baris YI, Artvinli M, Ozesmi M, et al. Samnolance and Sleeping Disturbances Due to Intermittant Upper Airway Obstruction in an Obese Patient. Path. Resp. 1973;9:630-5.
21. Kocurk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberkuloz ve Toraks 46 (2):1998: 193-201.
22. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apne a population healt perspective Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-39.
23. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleepdisordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep 1991;14:486-95.
24. Kilinc O, Bayram H, et al. Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2012;13: 9-12.
25. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995;50:683-9.
26. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. Am Rev Respir Dis 1991;143:380.
27. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. Clin Chest Med 1998;19:203-12.

28. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E, Bleecker E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 103(6pt 1): 1985: 850–5.
29. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
30. Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-83.
31. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Chapter 101 – Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71.
32. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
33. Firat H. Polisomnografi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2017; 10(1):14-22.
34. Kokturk O. Uykunun izlenmesi (2): Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* (47) 1999: 499–511.
35. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği, Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012. Editör: Prof. Dr. Ayfer Tuncer, Prof. Dr. Hasan Yüksel. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2012.
36. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-S160.
37. Variations in the Prevalence of Respiratory Symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
38. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. The Score for Allergic Rhinitis Study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:333-7.
39. Kalyoncu AF. Allerji Nedir, Ne Sıklıkla Görülmektedir. Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Allerji. Editörler: Prof. Dr. Gül Karakaya, Prof Dr. Kıvılcım Oğuzülgen. Türk Toraks Derneği Kitapları, Ankara, 2015; 10-14.
40. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genomewide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:996-1005.
41. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.

42. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
43. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:972-7.
44. Levetin E, Neaville WA, Ausdenmoore R, Bush RK. Aeroallergens and environmental factors. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:52-66.
45. Ediger D. Astım ve Allerjenler. Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Allerji. Editörler: Prof. Dr. Gül Karakaya, Prof Dr. Kivılcım Oğuzülgen. Türk Toraks Derneği Kitapları, Ankara, 2015; 42-8.
46. Ferguson BJ. Environmental Controls In the Management of Asthma. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2008; 41(2):411-7.
47. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol* 2009;158:260-71.
48. Qiu S, Du Y, Duan X, et al. Cytotoxic T lymphocytes mediate chronic inflammation of the nasal mucosa of patients with atypical allergic rhinitis. *N Am J Med Sci* 2011;3:378-83.
49. Lieber G, Jimenez J, Hunter JC, McLeod RL, Jia Y. Concomitant activity of histamine and cysteinyl leukotrienes on porcine nasal mucosal vessels and nasal inflammation in the rat. *Pharmacology* 2010;85:311-8.
50. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(Suppl 2):1-84.
51. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203-10.
52. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004;22:345-61.
53. Celik G, Mungan D, Abadoglu O, Pinar NM, Misirligil Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:107-13.
54. Santos CB, Pratt EL, Hanks C, McCann J, Craig TJ. Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue and daytime somnolence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:579-89.
55. Landstra AM, Postma DS, Boezen HM, van Aalderen WM. Role of serum cortisol levels in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:708-12.

56. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:380-5.
57. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):48-82.
58. Comert S, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Minimum Prick Test Panel for Adult Patients with Asthma and Rhinitis in Ankara, Turkey. *J Asthma*. 2014; 51(4): 417-22.
59. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Adkinson NF, Bochner BS, et al. (eds). *Allergy, Principles and Practice*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 2008:1267-79.
60. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
61. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
62. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):147-334.
63. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:545-60.
64. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
65. Sahin E, Tas E, Dagtekinergur E.N, Cuhali B.D, Gursel O. Alerjik rinitli hastalarda ev tozu akarlarına karşı uygulanan spesifik immünoterapi sonuçları. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18(2):79–84.
66. Kiniker W.T. Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? *Ann. Allergy* 1989; 62: 373–4.
67. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Hardling S, Marcus C, Vaughn B (2012) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Darien.
68. Sullivan C, Issa F. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1980; 3(3–4):235.
69. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C: Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:633–7.

70. Kokturk O, Tatlicioglu T, Kemaloglu Y, Firat H, Cetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberkuloz ve Toraks* 1997; 45(1): 7–11.
71. Ghadah Gadi, Siraj Wali, Emad Koshak, Mohammad Albar, Abdulkareem Fida, Muntasir Abdelaziz, Khaled Alnoury, Nabil Alama. The prevalence of allergic rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea. *Journal of Epidemiology and Global Health* 2017; 7: 37–44.
72. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-27.
73. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J: Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015–21.
74. Sarioglu N, Cuce C, Erel F, Kose M, Arslan M, Bodur AS. Smoking Prevalence and Associated Factors among Students of Balıkesir University. *Eurasian J Pulmonol* 2016;18:29-34.
75. Scharf MB, Cohen AP. Diagnostic and treatment implications of nasal obstruction in snoring and obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 279 –87.
76. Proctor DF. The upper airways. Nasal physiology and defense of the lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1997; 115:97-129.
77. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(suppl): 757-62.
78. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmacher T. Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:201-10.
79. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:607-13.
80. Aoyagi M, Watanabe H, Sekine K, Nishimuta T, Konno A, Shimojo N, et al. Circadian variation in nasal reactivity in children with allergic rhinitis: correlation with the activity of eosinophils and basophilic cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120(suppl 1):95-9.
81. Vuurman EFPM, van Veggel LMA, Uiterwijk MMC, Leutner D, O’Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children’s learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
82. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Sep;124(3 Suppl):43-70.

83. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009 May-Jun;30(3):244-54.
84. Le'ger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C, et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: an unexplored area. *Arch Intern Med* 2006;166:1744–8.
85. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 2007 Apr;23(4):811-9.
86. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Hamel M, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;133:935-6.
87. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986;90:324-9.
88. Blakeley BW, Mahowald MW. Nasal Resistance and sleep apnea. *Laryngoscope* 1987;97:752-4.
89. Metes A, Ohki M, Cole P, et al. Snoring, apnea and nasal resistance in men and women. *J Otolaryngol* 1991;20:57-61.
90. Miljeteig H, Hoffstein V, Cole P. The effect of unilateral and bilateral nasal obstruction on snoring and sleep apnea. *Laryngoscope* 1992;102:1150-2.
91. Kramer MF, De la Chaux R, Dreher A, Pfrogner E, Rasp G: Allergic rhinitis does not constitute a risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otolaryngol* 2001;121:494–9.
92. Bozkurt B, Serife Ugur K, Karamanli H, Kucuker F, Ozol D. Polysomnographic findings in persistent allergic rhinitis. *Sleep Breath*. 2017 May;21(2):255-61.
93. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540–5.
94. Meltzer E, Gross GN, Katial R, Storms W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the nasal allergy survey assessing limitations. *The Journal of family practice* 2012; 61(2 Suppl):5–10.
95. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5 Suppl):S139-45.
96. Parikh NG, Junaid I, Sheinkopf L, Randhawa I, Santiago SM, Klaustermeyer WB. Clinical control in the dual diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and rhinitis: a prospective analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:52–5.

97. Rundcrantz H. Postural variations of nasal patency. *Acta Otolaryngol* 1969;68:435-43.
98. Canova S.H, Downsb A, Knoblauch M, Andersson M, Tammd J.D. Leuppiad: Increased Prevalence of Perennial Allergic Rhinitis in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration* 2004;71: 138–43.
99. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 2011;15: 293-9.
100. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233–52.
101. Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich N, SAPALDIA-Team: Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:149–56.
102. Meng J, Xuan J, Qiao X, Li X, Liu S, Lukat K, Zhang N, Bachert C Assessment of sleep impairment in persistent allergic rhinitis patients using polysomnography. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;155(1):57–62.
103. Winther L, Reimert C.M, Skov P.S, Kaergaard Poulsen L, Moseholm L. Basophil histamine release, IgE eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54: 436–45.
104. Demoly P, Michel F.B, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. Ed: In Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W, *Allergy: Principles and Practice*. Mosby Year Book, 5th edition, 430–437, St. Louis,1998.
105. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma* 2005 Apr;42(3):197–202.
106. Erel F, Sarioglu N, Kose M, Kaymakci M, Gokcen M, Kepekci A.H, Arslan M. Intradermal Skin Testing in Allergic Rhinitis and Asthma with Negative Skin Prick Tests. *Iran J Allergy Asthma Immunol* June 2017; 16(3):193-7.
107. Kumar R, Nagar D, Mallick A, Kumar M, Tarke CR, Goel N. Obstructive sleep apnea and atopy among middle-aged chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients. *J Assoc Physician India* 2013;61:615–8.
108. Duchna HW, Rasche K, Lamberts N, Orth M, Merget R, Schultze WG. Incidence of cutaneous sensitization to environmental allergens in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie* 1997; 51 (Suppl 3): 763–6.
109. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI). *Weissbuch der Allergie in Deutschland* 2000, 1st edn. Munich: Urban and Vogel, 2000.

110. Gul A, Cinar F, Evren C, Ugur MB, Sarıkaya S. The prevalence of allergic rhinitis in patients with simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Turk J Ear Throat Nose 2011;21:70–5.

