

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
FİBROMİYALJİ SENDROMU BİRLİKTELİĞİ

Dr. Evrim DUMAN
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
FİBROMİYALJİ SENDROMU BİRLİKTELİĞİ

Dr. Evrim DUMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ö. Tamer DOĞAN

SİVAS
2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 10.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 4363 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	v
KISALTMALAR.....	vi-vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 UYKU	
2.2 OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)	
2.3 FİBROMİYALJİ SENDROMU (FMS)	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sahip oldukları bilgi ve deneyimi bizimle paylaşan ve bu çalışmanın planlanma aşamasından başlayarak sonuçlandırılmasına kadar geçen tüm evrelerinde yardımlarını esirgemeyen tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Tamer DOĞAN'a, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim AKKURT'a, değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefa Levent ÖZŞAHİN'e, Sayın Doç. Dr. Öznur ABADOĞLU'na ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN'a, çalışmamızın istatistik analizlerini değerli zamanını ayırarak büyük bir titizlikle yapan Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyonu uzmanı Uzm. Dr. Emrullah HAYTA ve Dr. Gökay TUNÇ' a yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca hayatımın her kademesinde olduğu gibi bu süreçte de manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr.Evrin DUMAN

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolları obstrüksiyon dönemleri ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize tanıklı apne, horlama, dinlendirmeyen uyku, gündüz aşırı uyuma ihtiyacı ve solunum şikayetlerinin olduğu bir sendromdur. Fibromiyalji sendromu (FMS), etiyojisi belli olmayan kronik yaygın kas ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassasiyet, sık sık uyanma, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı bir romatizmal hastalıktır. Biz bu çalışmada her iki hastalıkta da dinlendirmeyen uyku, gündüz aşırı uyuma ihtiyacı, sabahları olan baş ağrısı gibi ortak semptomların varlığından yola çıkarak OUAS hastalarında FMS birlikteliğini incelemeyi amaçladık.

OUAS şüphesi olan 100 ardışık hasta alındı. Bu hastalara polisomnografi (PSG) uygulandı ve FMS açısından fizik tedavi uzmanı tarafından değerlendirildi. OUAS tanısı için Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2) kriterleri, FMS tanısı için Amerika Romatoloji Derneği (ACR)'nin 1990 yılında yayımladığı ve günümüzde kullanılan kriterler temel alındı. Yüz hastanın 74'ünde OUAS saptandı. OUAS saptanan 74 hastanın 20'sinde (%27) FMS saptanırken OUAS olmayan 26 hastanın 4'ünde (%15.4) FMS saptandı ve her iki grup arasında FMS sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. OUAS olan gruptaki hastaları FMS varlığı ve yokluğuna göre gruplara ayırdığımızda ve bu gruplar arasında horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ve üç majör semptom birlikteliğini kıyasladığımızda tanıklı apne ve GAUH sadece OUAS olan FMS olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p<0.05$). Yine her iki grubu apne-hipopne indeksi (AHI), arousal sayıları, uyku etkinliği, evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku yüzdeleri, uyku süreleri, saturasyon ortalamalarını kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda OUAS'lı hastalarda FMS birlikteliği açısından anlamlı ilişki saptamasak da GAUH, dinlendirmeyen uyku, sabahları olan baş ağrı gibi ortak semptomların varlığı daha geniş örneklemler ve daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome with repeating episodes of partial (hipopnea) or total (apnea) airway obstruction episodes during sleep and witnessed apnea characterized by a decrease in blood oxygen saturation, snoring, non-relaxing sleep, over need for sleep during day and respiratory complaints. **Fibromyalgia syndrome (FMS)** is a rheumatic disease with unknown etiology and characterized by chronic widespread myalgia, sensitivity on certain anatomic localizations, frequent awakening, non-relaxing sleep, tiredness, and psychological distress. In the present study we aimed to study coexistence of FMS in OSAS patients since there are common symptoms such as non-relaxing sleep, over need for sleep during the day, morning headaches in both diseases.

100 consecutive OSAS patients contributed to the study. These patients are evaluated by physical rehabilitation specialist with application of **polysomnography (PSG)**. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) criteria used for OSAS diagnosis and American College of Rheumatology (ACR) criteria published in 1990 and some criteria which are used today used for diagnosis for FMS. OSAS determined in 74 patients of 100. While in 20 of 74 patients (%27) with OSAS FMS determined, in 4 of 26 patients with no OSAS (%15.4) FMS determined and there was no statistical difference in regards to FMS incidence between groups. In OSAS group, when groups separated according to FMS existence and absence and when coexistence of symptoms such as witnessed apnea, **excessive day time sleepiness (GAUH)**, and 3 major symptoms only witnessed apnea and GAUH was statistically high, in only OSAS non-FMS group ($p < 0.05$). There was no statistical significance when both group compared for apnea-hypopnea index (AHI), arousal numbers, sleep efficiency, sleep percentages of phase 1, phase 2, phase 3, REM, sleeping durations, mean saturation values ($p > 0.05$)

In conclusion, although we did not determined significant coexistence of FMS in OSAS patients, common symptoms such as GAUH, non-relaxing sleep, morning headaches shows that further study need to be done in large scales.

KISALTMALAR

- ACR** :American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
ACTH :Adrenocorticotropic hormone (Adrenokotikotropik hormon)
ATP :Adenosine Triphosphate (Adenozin trifosfat)
ANA :Antinükleer antikor
AHI :Apne-hipopne indeksi
APAP :Auto- titrating positive airway pressure (Otomatik pozitif hava yolu basıncı)
ASKH :Aterosklerotik kalp hastalığı
AIA :Ağızıçi araçlar
BiPAP:Bilevel positive airway pressure (Bilevel pozitif hava yolu basıncı)
BKİ :Beden kitle indeksi
CPAP :Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif hava yolu basıncı)
DM :Diabetes mellitus
ESH :Eritrosit sedimantasyon hızı
EEG :Elektroensefalogram
EKG :Elektrokardiyografi
EKO :Ekokardiyografi
EOG :Elektrookülogram
EMG :Elektromiyogram
ESS :Epworth Sleepiness Scale (Epworth uykululuk ölçeği)
FSH :Follicle-stimulating hormone (Folikül uyarıcı hormon)
FMS :Fibromyalji sendromu
GAUH :Gündüz aşırı uykululuk hali
GIS :Gastrointestinal sistem
GÖR :Gastroözefagial reflü
HPA :Hipotalomoptüter aks
HIV :Human Immunodeficiency Virus (İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü)
ICSD-2:International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması)
KBB :Kulak Burun Boğaz
KKY :Konjestif kalp yetmezliği

- KOAH:**Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- KVH** :Kardiyovasküler hastalık
- LH** :Luteinizing Hormone (Lütein yapıcı hormon)
- MAS** :Miyofasial ağrı sendromu
- NREM:**Non rapid eye movement
- OUAS** :Obstrüktif uyku apne sendromu
- OVS** :Overlap Sendromu
- PaO₂** :Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
- PaCO₂:**Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
- PSG** :Polisomnografi
- PMR** :Polimiyaljika romatika
- REM** :Rapid eye movement (Hızlı göz hareketleri)
- RERA:**Respiratory effort related arousal (Solunumsal efora bağlı arousal)
- SaO₂** :Arteriyel oksijen saturasyonu
- SDB** :Sleep disordered breathing (Uyku solunum bozukluğu)
- SD** :Standart deviasyon
- SLE** :Sistemik lupus eritematozus
- SSRI** :Selective Serotonine Reuptake Inhibitor (Selektif seratonin geri alım inhibitörü)
- TRH** :Thyrotropin releasing hormone (Tirotropin salgılatıcı hormon)
- TSH** :Thyroid-stimulating hormone (Tiroid uyarıcı hormon)
- TENS** :Transcutaneous electrical nerve stimulation (Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı)
- UARS** :Upper airway resistance syndrome (Üst hava yolu direnci artışı sendromu)
- ÜSY** :Üst solunum yolu

TABLolar

	SAYFA
Tablo 2.1. Üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisi.....	7
Tablo 2.2. OUAS' la İlişkili Hastalıklar.....	8
Tablo 2.3. OUAS semptomları.....	12
Tablo 2.4. OUAS'ın Sonuçları.....	15
Tablo 2.5. OUAS Tedavi Algoritması.....	19
Tablo 2.6. Fibromiyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları.....	25
Tablo 2.7. Fibromiyalji Sendromu İle MAS Arasındaki Farklar.....	29
Tablo 2.8. Fibromiyalji Sendromu Tedavisi.....	31
Tablo 4.1. OUAS (+) ve (-) hastalarda FMS (-) ve (+) varlığının kıyaslanması.....	37
Tablo 4.2. OUAS ağırlık derecesi ile FMS görülme sıklığı karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3. Cinsiyetlere göre OUAS (+) ve (-) olguların sıklığı ile FMS (+)ve (-) olguların sıklığının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.4. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların horlama sıklığının karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.5. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların tanıklı apne sıklığının karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.6. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların GAUH sıklığının karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların üç majör semptom birlikte olma sıklığının karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.8. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların BKİ, AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku yüzdeleri, uyku süreleri, saturasyon ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Fibromiyalji sendromundaki 18 duyarlı noktanın lokalizasyonu.....	28
---	----

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne-hipopne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu dönemleri ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Günümüzde OUAS'ın prevalansı erişkin popülasyonda; kadınlarda %1.2-2.5 ve erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Hastalığın üç majör belirtisi horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk halidir (2). Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bildirilmiştir (3).

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu hassas noktalar gibi çeşitli belirti ve bulgularla karakterizedir. Fibromiyalji, hasta, hasta yakınları ve toplum için sorun oluşturan kronik romatizmal bir hastalıktır. Fibromiyalji, özellikle 30-60 yaş arasındaki kadınlarda sık görülmekle birlikte yaşlılarda, çocuklarda ve erkeklerde de görülebilmektedir (4). FMS insidansı bilinmemekle birlikte prevalansı genel yetişkin popülasyonun %0.5-5'inde olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görülür (5). Prevalans yaşla birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye(>%7) ulaşmaktadır (6).

Uyku bozuklukları FMS'li hastalarda yaygındır ve hastalar genellikle sık uyku bölünmeleri, dinlendirmeyen uyku, gündüz uykululuk hali gibi şikayetler bildirmektedirler. Yaygın iskelet kas ağrıları ve hassas noktalar dışında benzer şikayetlerin OUAS hastalarında var olması "OUAS'lı hastalar FMS olabilir" fikrini doğurmuştur (7). Yine aynı şekilde 14 hastalık uykuda solunum bozukluğu (SDB) olan grupta 3 haftalık CPAP tedavisi sonrasında FMS semptomlarında belirgin düzelme saptanması da bu fikri desteklemiştir (8).

Bu bilgiler ışığında biz de OUAS'lı hastalarda fibromiyalji sendrom birlikteliğini araştırmayı amaçladık. Literatürde FMS hastalarında uyku bozuklukları ile ilgili çok sayıda araştırma olmasına rağmen; OUAS tanısı almış hastalarda FMS birlikteliğini araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın bu konuda literatüre katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyanıklarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır (9).

2.1.1. Uyku Evreleri

-Uyanıklık (W)

-NREM

1.Evre 1 (N1) tüm gece uykusunun %2-5'ini,

2.Evre 2 (N2) tüm gece uykusunun %45-55'ini,

3.Evre 3 (N3) tüm gece uykusunun %20-25'ini,

-REM (R) tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturmaktadır (10).

2.1.2. Uyku Yapısı

Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi "uyku yapısı" olarak isimlendirilir. Bu da uyku histogramı veya hipnogram olarak gösterilir. Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme bir uyku siklusu denmektedir, 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM (*Non Rapid eye movement*), ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır. Yavaş dalga uykusu en derin uykudur ve en yüksek arousal (uyku sırasında daha yüzeysel uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler) eşiği bu uykuda görülür. İlk REM periyoduna giriş "REM latansı" olarak bilinir. Normalde 90 dakikadan uzundur. Kısa REM latansı depresyon veya yaşlılarda görülebilir. Aynı zamanda uykunun REM' le başlaması narkolepsi tanısı koydurur. Uzamış REM latansı ise, daha çok uyku laboratuvarına yatırılanlarda "ilk gece etkisi" olarak görülür (11,12).

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

2.2.1. Tanım

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OUAS; "uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolları obstrüksiyon episodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir

sendromdur" şeklinde tanımlanmaktadır (13).

ICSD-2 sınıflamasında benzer mekanizma ile oluştuğu gerekçesi ile “Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu” “*Upper Airway Resistance Syndrome (UARS)*” ayrı bir antite olarak değil, OUAS’ın varyantı olarak kabul edilmiştir. Bu hastalarda apne ve hipopne oluşmaksızın, intratorasik basınç artışı ve bağlı olarak sık arousal ve gündüz aşırı uykululuk halinin olması ve RERA’nın saatte 10’dan fazla olması gereklidir (14).

2.2.2. Prevalans

OUAS; her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve tüm etnik gruplarda görülebilen, sık karşılaşılan bir uyku bozukluğudur. 1995 yılında Stradling seksenli yıllarda yayımlanan prevalans çalışmalarının hepsini değerlendirmiş ve OUAS prevelansının ortalama %1-5 olduğunu belirlemiştir. Diabetes mellitus prevalansının %3 olduğu düşünülürse OUAS’ın ne kadar sık görülen bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılacaktır. Ülkemizde yapılan tek prevalans çalışmasında ise toplumumuzda OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak saptanmıştır (3).

2.2.3. Mortalite

Uyku apne sendromu özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel risk olup kişilerin morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Bu durumun özellikle apne-hipopne sırasında gelişen asfiksi ve arousalların bir sonucu olduğu düşündürmektedir. Özellikle uykunun REM döneminde ortaya çıkan kardiyak aritmiler, transiyen pulmoner arter değişiklikleri ve postapneik hipoksemilerle hastalar kaybedilebilmektedir. Yıllık mortalite oranları değerlendirildiğinde mortalite oranının %2-3 arasında olduğu bildirilmiştir. OUAS’lıların neden oldukları trafik ve iş kazaları da mortaliteyi arttıran diğer önemli bir faktördür (15-17).

2.2.4. Fizyopatoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Stabil olmayan ÜSY’daki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir (18-20). ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı ÜSY dilator kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (21,22).

2.2.5. Risk Faktörleri

1.Genel faktörler

Cinsiyet: Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazla olduğundan erkeklerde üst solunum yolu daralmasına ve OUAS'ın daha kolay gelişimine neden olur. Erkek/ kadın oranının 2:1 olduğu bildirilmektedir.

Yaş: Farengeal rezistansın erkeklerde yaşla artması daha kolay OUAS gelişimine neden olur.

Obezite: Özellikle santral obezite, farengeal duvar çevresinde ve lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimi ile ÜSY açıklığı ve kompliansını, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır (22).

Horlama: Uyku sırasında dilatör kas tonusunun azalması ile ÜSY'da daralmaya sekonder oluşan türbülant akım horlama olarak karşımıza çıkar. Horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı havayolu çaplarında değişikliklere yol açarak OUAS gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (23).

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımının üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturduğu bilinmektedir (23,24).

Genetik: Olguların sunuları şeklinde de olsa aynı ailenin fertleri arasında OUAS'lı olgular yayınlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

2.Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Üst havayolu genişliğini azaltan tüm faktörler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognat) akromegali, mukopolisakkaridozlar bu faktörler arasındadır.

Boyun Çapı: Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir.

Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde baş ve boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır (24).

Nazal Obstrüksiyon: OUAS'lı hastalarda nazal rezistans artması ağız

solunumunun tercih edilmesine sebep olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (22,24).

3. Mekanik Faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: OUAS'lı hastalarda uyanırken bile farengeal havayolu çapının normal kişilere göre daha küçük olmasının ÜSY kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve hava yolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır (24).

Supin Pozisyonu: Hem apneik hem de normal kişilerde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik rezistans artar (24).

Üst Solunum Yolu Rezistansı: Normal kişilerde uykuya geçerken rezistans 2-3 kat artarken OUAS'lı hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı rezistans daha fazla artar (24,26).

ÜSY kompliyansı: Efektif kompliyans, rezidüel volüm düzeyine kadar ekspirasyon yapılması olarak tanımlanmış ve bu düzeyde OUAS'lı hastaların ÜSY'nun çok daha kolay kollabe olduğu gösterilmiştir.

Intralüminal ve ekstralüminal basınç: İnspirasyon sırasında intralüminal basınçtaki azalma ve ekstralüminal basınçta (ÜSY'nu çevreleyen dokuların basıncı) artma sonucu ÜSY OUAS'lı hastalarda daha kolay kollabe olma eğilimindedir.

4. Nöromusküler Faktörler

ÜSY kaslarının tonik aktivitesi özellikle uykunun REM döneminde belirgin azalır ve bu durum OUAS'lı hastalarda daha çarpıcıdır (22).

5. Santral Faktörler

Hipokapnik apneik eşik: Uykuya geçişte soluk volümü ve dakika ventilasyonunun azalması ile birlikte PaCO₂ 2-6 mmHg yükselmektedir. Hipoksemi ve PaCO₂ yükselmesi ile arousal gelişir ve hiperventilasyon sonucu PCO₂ düzeyi tekrar düşer. Burada gelişen hipokapnik eşik uyku sırasındaki en önemli inhibitör faktördür. Burada gelişen hipoksemimin hiperventilasyona yardımcı olduğu ve PaCO₂'nin apne eşik düzeyine kolayca ulaştığı düşünülmektedir.

Periyodik solunum: Uykuda yeniden ayarlanan PaCO₂ seviyesi ile birlikte solunum kontrol mekanizması, hiperventilasyon yapmakta ve tekrar uyku durumuyla önceki olay tekrarlanmaktadır.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna

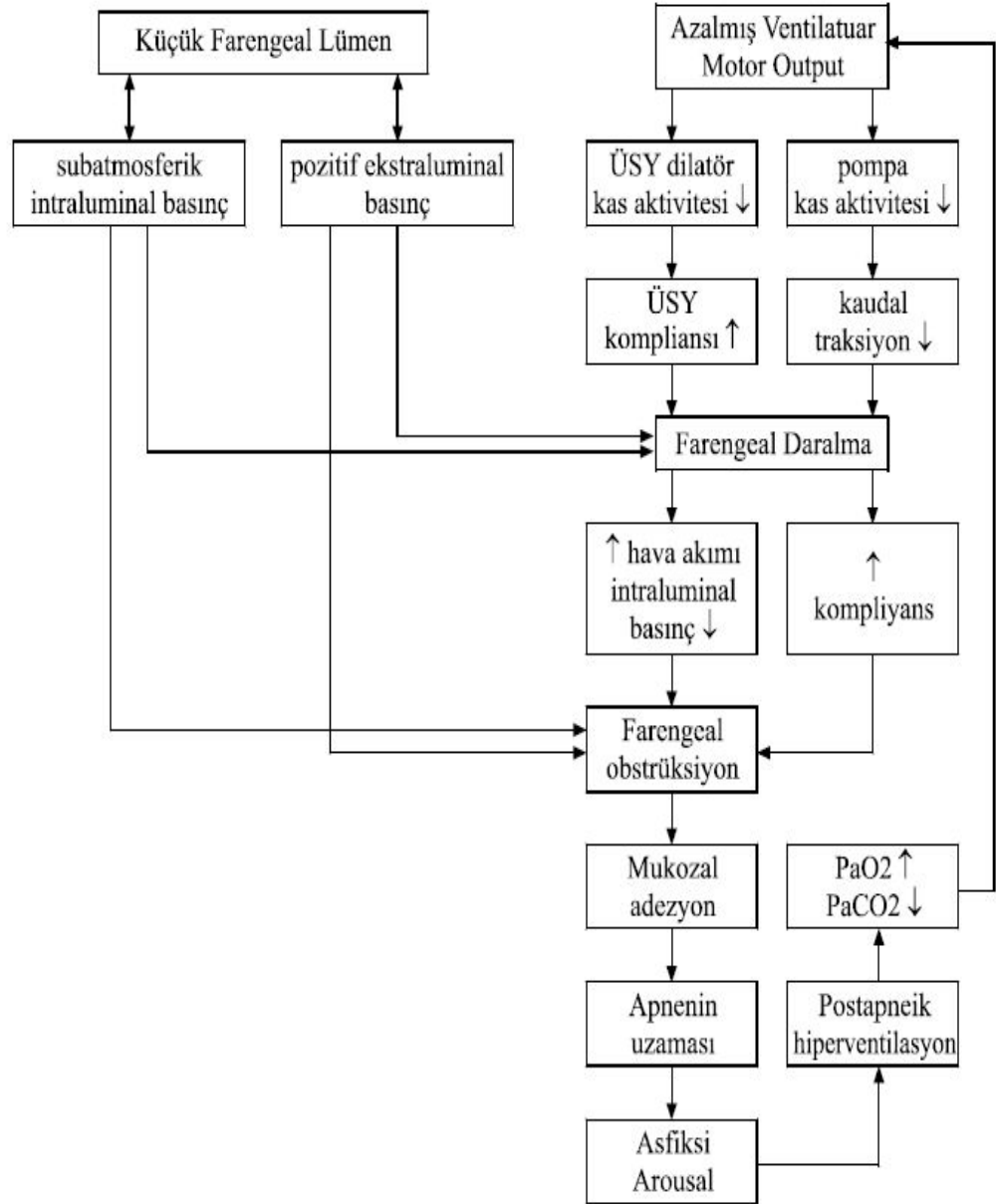
ani geçişler olarak tanımlanan arousal, uyku apneli hastaların bir yerde sigortası niteliğindedir. OUAS'lı hastalarda arousal ile hava yolu tonusunun tekrar sağlanması apneyi sonlandırır (22)

Bu faktörlerin hepsinin üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla beraber olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ayrıca bu karmaşık tablonun tek bir mekanizma ile açıklanması da beklenemez. Bu nedenle OUAS patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören “subatmosferik intralüminal basınç”, “ekspiratuvar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output” ve “Starling rezistansı” gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki taşların yerine oturtulması ile “birleşik teori” oluşturulmuştur.

Bu teoriye göre, üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 2.1’de görülmekte olup bu faktörlerin bazıları ispatlanmış, bazıları ise olası etkili faktörlerdir. Ancak bunlar arasında vazgeçilmez olanı küçük lümeni ya da artmış ekstralüminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farengstir. Görüldüğü gibi bu fenomenin başlangıç noktası üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatuar motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıdaki azalma; üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve bunun sonucunda da farengeal tonüste azalmaya neden olmaktadır. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda ve ÜSY kalibresinde azalma ve kompliyansa artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilmektedir. Bu nedenle pozitif ekstralüminal ve negatif intralüminal basınçların oluşturduğu kollabe edici toplam basınç farengeal daralma ile sonuçlanabilmektedir. Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre; farengeal kompliyans ve hava akımında artışa yol açmaktadır. Ardından intralüminal basınçta azalma (Bernoulli Prensibi) bu daralmayı daha da arttırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon ve hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluk arasındaki etkileşim nedeniyle gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır (Tablo 2.1) (21,27).

Tablo 2.1. Üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisi (21)



OUAS İle İlişkili Hastalıklar

Tanıda obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.2) (23,28).

Tablo 2.2. OUAS' la İlişkili Hastalıklar

<p>Konjenital hastalıklar</p> <p>Trizomi 21, Fragile X sendromu, Prader Willi sendromu, Niemann-Pick hastalığı, Angelman sendromu, Marfan sendromu, Pierre Robin sendromu, Down sendromu, Arnold-Chiari malformasyonu, Klippel-Feil sendromu, Larsen sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu</p>
<p>Üst solunum yolu patolojileri</p> <p>Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları, neoplazmlar</p>
<p>Akciğer hastalıkları</p> <p>Obstrüktif (KOA, astım) ve restriktif akciğer hastalıkları</p>
<p>Endokrin hastalıklar</p> <p>Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite</p>
<p>Kardiovasküler hastalıklar</p> <p>ASKH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, ani ölüm</p>
<p>GİS hastalıkları</p> <p>Gastro-özofageal reflü</p>
<p>Kollajen doku hastalıkları</p> <p>SLE, romatoid artrit, skleroderma, CREST sendromu</p>
<p>Nörolojik hastalıklar</p> <p>Baş ağrısı, iskemik stroke, multi-infarakt demans, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, epilepsi, KİBAS, syringobulbi, poliomyelit, otonomik nöropatiler, diyabetik nöropati, Shy-Drager sendromu, miyastenia gravis, asit maltaz eksikliği, miyotonik distrofi, mukopolisakkaridozis, Apert sendromu, hiperaktivite bozukluğu</p>
<p>Psikiyatrik hastalıklar</p> <p>Depresyon, bilişsel bozukluk, anksiyete</p>

1. Konjenital Hastalıklar: Bu anomalilere bağlı değişen ÜSY çapları, kas fonksiyonlarında değişiklik, yüz, boyun ve toraksın iskelet yapısında bozulma veya bu faktörlerin kombinasyonu olayın patofizyolojisini, dolayısıyla OUAS ile konjenital hastalık ilişkisini açıklamaktadır.

2. ÜSY Patolojileri: OUAS'la ilişkili hastalıklar içinde en sık görülen grubu ÜSY patolojileri oluşturmaktadır. ÜSY açıklığını daraltan pek çok anatomik bozukluk OUAS için predispozisyon teşkil eder.

3. KVH: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığından, kalp yetmezliğine kadar pek çok kardiyovasküler hastalık OUAS sonucu ortaya çıkabilir ya da obezite gibi ortak risk faktörleri nedeniyle birliktelik şeklinde görülebilir. Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20 yükselebilir, bunun nedeni sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur. Apne epizodları sırasında hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan basıncında yükselmeler görülür. Ayrıca vasküler endotelden salınan vazoaaktif maddeler de vasküler tonüs değişikliğine neden olarak katkıda bulunurlar. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine dolayısıyla da iskemik kalp hastalıklarına yol açtığı düşünülmektedir.

4. Akciğer Hastalıkları: Sağlıklı kişilerde bile uykuda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bazı obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarındaki uyku sorunları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır.

Bronş Hiperreaktivitesi: Obstrüktif apne, OUAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi, mekanik faktörler ve vagal stimülasyon (OUAS'lılarda sıklıkla izlenen Müller manevrası potent bir vagus stimülatörüdür) gibi birkaç yolla bronş hiperaktivitesini uyarabilir. Ayrıca ÜSY rezistansındaki artışa refleks olarak gelişen bronkokonstrüksiyon, noktürnal astım semptomlarının ağırlaşmasına neden olur.

Overlap Sendromu (OVS): İlk kez 1985 yılında Flenley tarafından kullanılan "overlap sendromu" ismi yalnızca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) + OUAS birlikteliği için değil, astım, kistik fibrozis ve interstisyel

pulmoner fibrozis gibi diğerk solunum sistemi hastalıklarının OUAS ile birlikteliği için de kullanılmıştır. Ancak en sık birlikteliğin KOAH' la görölmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OUAS + KOAH anlaşılmaktadır. KOAH + OUAS birlikteliğinde nokturnal oksijen desatürasyonunun daha belirgin olması nedeniyle, OVS 'nin kötü prognoza işaret ettiği ve klinik olarak hızlı progresyon gösteren KOAH hastalarının muhtemel bir OUAS birlikteliği açısından değerlendirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır. Her ikisinin de kronik hipoksemi ve sonuğa pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle OVS'lilerde prognozun daha kötü olduğu düşünölmektedir (9,23,28).

Restriktif Akciğer Hastalıkları: Akciğerlerde restriktif solunum fonksiyon bozukluğuna yol açan temel patolojiler; obezite, gebelik, kifoskolyoz ve interstisyel akciğer hastalıklarıdır.

5. Nörolojik Hastalıklar: Nöromusköler hastalıklarda solunum yetmezliği ve uykuda solunum bozuklukları riski yüksektir. Bu hastalarda diyafragmatik disfonksiyon ve solunum kas güçsüzlüğu nedeniyle göğüs duvarı deformitesi ve kifoskolyozda olduğu gibi uykuda ve özellikle REM döneminde derinleşen hipovenilasyon söz konusudur. Hipovenilasyon sadece kas güçsüzlüğu değil, bazı nöromusköler hastalıklarda solunumun santral kontrolündeki bozukluk nedeniyle de ortaya çıkar.

6. Endokrin Hastalıklar: Endokrin sistem hastalıkları içinde OUAS'ın en sık göröldüğu iki klinik tablo; hipotiroidi ve akromegalidir. Hipotiroidili olgularda, aşırı kilo, makroglossi, ÜSY miyopatisi ve miksödematöz infiltrasyon obstrüksiyona ve kemosensitivitede azalmaya yol açarak obstrüktif apnelere neden olabilir. Akromegali olgularının %50' sinden fazlasında OUAS kliniği saptanır. Bu hastalarda gözlenen apnelere, artmış büyüme hormonu ve somatomedinlerin ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunmaları ile ağıklanmıştır. Ayrıca bu hastalarda santral apnelere beklenenden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Akromegali hastalarının çoğunun aynı zamanda obez ve hipertansif olması da olaya katkıda bulunmaktadır.

7. Kollajen Doku Hastalıkları: OUAS'ın sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, skleroderma kollajen doku hastalıkları ile birlikteliği bilinmektedir.

8. GİS (Gastrointestinal Sistem) Hastalıkları: ÜSY obstrüksiyonu sonucu negatif intratorasik basınç artışı, gastroözefageal reflü oluşturabilir.

2.2.6. Tanı

2.2.6.1. Klinik tanı

Semptomlar: OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

Horlama: OUAS'lı hastaların değişmez semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesi ile oluşan kaba, gürültülü, titreşimli bir sestir. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeni ile düzensiz horlama tipiktir.

Tanıklı apne: OUAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oro-nazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn olup nadiren 2 dk'ya kadar uzayabilir.

Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda sık tekrarlayan uyku epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeni ile bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeni ile düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır OUAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif ve ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal desatürasyonun derecesi ile sıkı ilişkilidir. Tablo 2.3'de OUAS ile ilgili majör ve diğer semptomlar görülmektedir (29).

Tablo 2.3. OUAS Semptomları

Majör semptomlar

Horlama

Tanıklı apne

Gündüz aşırı uykululuk hali

Kardiyopulmoner semptomlar

Uykuda boğulma hissi

Atipik göğüs ağrısı

Gece ortaya çıkan aritmiler

Nöropsikiyatrik semptomlar

Uyanınca baş ağrısı

Yetersiz ve bölünmüş uyku (Insomnia)

Karar verme yeteneğinde azalma

Hafıza zayıflaması, unutkanlık

Karakter ve kişilik değişiklikleri, çevreye uyum güçlüğü

Depresyon, anksiyete, psikoz

Uykuda anormal motor aktivite

Diğer semptomlar

Ağız kuruluğu

Gece terlemesi

Gece ortaya çıkan öksürük

Noktüri, enürezis

Libido azalması, empotans

İşitme kaybı

Gastro-özofageal reflü

Fizik Muayene

Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Çünkü OUAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OUAS'ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu nedenle gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz (KBB), nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından değerlendirilmesi gerekir (29).

OUAS'lıların çoğu obez, kısa ve kalın boyunludur. OUAS'lıların en az %50'sinin obez olmadığı da unutulmamalıdır (30). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin (krikotiroid membrandan ölçülen) OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm ve üzeri olması anlamlı kabul edilmektedir (29).

En tipik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifisdir. Eşlik eden hastalıkların (KOAİ, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OUAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler. Olguların %30-50' sinde sistemik hipertansiyon vardır Ayrıca aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir. Uyku sırasında yatak başı gözlemleri de çok önemlidir. Özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne dönemleri, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır (29).

2.2.6.2. Polisomnografi

OUAS için "altın standart" tanı yöntemi olan PSG "Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli

bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi” şeklinde tanımlanabilir. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler EEG, EOG, EMG (submental), oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, oksijen satürasyonu, elektrokardiyografi (EKG), EMG (Tibialis) ve vücut pozisyonudur. EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (evre 1,2), derin uyku (evre 3) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Oro-nazal hava akımı ve solunum çabasının değerlendirilmesi (torakoabdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG (tibialis) ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır (29).

OUAS' in polisomnografik sınıflaması:

OUAS tanısı için hastada horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı uykululuk semptomlarından biri veya birkaçının olması ve PSG’de apne hipopne indeksinin 5 ve üzerinde olması gereklidir. ICSD-2 sınıflamasında apne hipopne indeksinin 15’in üzerinde olması tek başına yeterli görülmektedir. Apne hipopne indeksi 5-15 arasında olan olgular “hafif”, 16-30 arasında olan olgular “orta “ ve 30 ve üzerinde olan olgular ise “ağır” olarak sınıflandırılmaktadır. UARS tanısı için ise hastalarda gündüz aşırı uykululuk halinin olması, AHI<5 olması ve RERA’nın saatte 10’dan fazla olması gereklidir (14).

2.2.6.3. OUAS Sonuçları

Sağlıklı kişilerde bile uykuda solunum sistemi açısından olumsuz değişiklikler yaşanırken, OUAS sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OUAS’ın uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir (Tablo 2.4) (29).

OUAS’da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur:

1-Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları). Bu durum intraplevral basınç

dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bu değişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OUAS komplikasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

2-Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uykululuk hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir. Ancak önemli bir nokta bu iki olayın birbirinden bağımsız olmayışıdır. Bu olaylar birbirlerini etkilemekte ve OUAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynayarak OUAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedir

Tablo 2.4. OUAS'ın Sonuçları

1. Kardiyovasküler sonuçları: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon-sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, ani ölüm
2. Pulmoner sonuçları: Overlap sendromu, bronşiyal hiperreaktivite
3. Nörolojik sonuçları: Serebrovasküler hastalık, gündüz aşırı uykululuk hali, sabah baş ağrısı, noktürnal epilepsi, huzursuz ve yetersiz uyku
4. Psikiyatrik sonuçları: Bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon
5. Endokrin sonuçları: Libido azalması, empotans
6. Nefrolojik sonuçları: Noktüri, proteinüri, noktürnal enürezis
7. Gastrointestinal sonuçları: Gastro-özofageal reflü
8. Hematolojik sonuçları: Sekonder polisitemi
9. Sosyoekonomik sonuçları: Trafik ve iş kazaları, ekonomik kayıplar, iş kaybı, evlilik sorunları, yaşam kalitesinin azalması
10. Mortalite
11. Diğer: İşitme kaybı, glokom

2.2.6.4. Tedavi

OUAS ağırlığının belirlenmesinde kullanılan apne-hipopne indeksi (AHİ) kriter alınarak hazırlanan ve OUAS'ın en çok kabul gören tedavi algoritması tablo 2.5'de görülmektedir. Bu tedavi seçenekleri arasında OUAS'ın en spesifik ve en etkin tedavi yöntemi CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) tedavisidir (29).

2.2.6.4.1. Genel Önlemler

Ağırlığı ne olursa olsun OUAS tedavisinde ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır.

Risk faktörlerine yönelik tedavi:

a) Kilo Verme

Zayıflayan OUAS'lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir.

b) Yatış pozisyonu

Sırtüstü yatış pozisyonunda daha fazla olmak üzere dilin arkaya kayması ve yer çekiminin etkisi bağlı olarak hem apneli hem de normal bireylerde farenks açıklığı daralması dolayısıyla apneleri artar. Bugün için kabul gören görüş; hastalara lateral pozisyonunda yatmasının önerilmesi ama ek önlemler alınmaması yönündedir.

c) Alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlardan sakınma

ÜSY kollapsını kolaylaştırarak obstrüktif uyku apnelerini agra ve eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar geldiğinden hastalara sakınmaları önerilir.

Eşlik eden hastalıkların tedavisi:

OUAS'ın pek çok hastalıkla ilişkisi vardır. Ancak bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OUAS'ı ortadan kaldırmaktadır.

2.2.6.4.2. Medikal Tedavi

Farengial dilatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir.

2.2.6.4.3. CPAP/BİPAP/APAP Tedavisi

Bu tedavinin yerini ve önemini bir cümle ile anlatmak gerekirse; "Nasıl polisomnografi OUAS için altın standart tanı yöntemi ise, CPAP tedavisi de OUAS için altın standart tedavi yöntemidir" (31,32).

a) CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi:

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonunun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir.

CPAP tedavisi endikasyonları: AASM'nin hazırladığı rapora göre;

1. Orta ve ağır dereceli (AHI > 15) OUAS'larda,
2. Hafif dereceli (AHI=5-15) OUAS'lı olup beraberinde belirgin semptomlar ve kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörleri bulunduğu CPAP endikasyonu doğmaktadır.

b) BİPAP (Bifazik pozitif hava yolu basıncı) tedavisi:

Bifazik pozitif hava yolu basıncı (BİPAP= *Bilevel Positive Airway Pressure*) ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BİPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi şekli pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, uyku hipoventilasyon sendromu vs.) uygulanmalıdır. Genellikle CPAP ile 12 cmH₂O ve üstü titrasyon basıncı tolere edilememekte ve bu olgularda BİPAP tedavisine geçilmektedir (29,31,32).

BİPAP mikroatektazileri açarak kompliansı artırır. Solunum kaslarını dinlendirerek gün içi solunum parametrelerini iyileştirir (33, 34).

c) APAP (otomatik pozitif hava yolu basıncı) tedavisi:

Otomatik pozitif hava yolu basıncı (APAP= *Auto-titrating Positive Airway Pressure*) tedavisinde horlama, hava akımı kısıtlanması, apne-hipopne vb. solunum paternindeki değişiklikler algılanarak hastanın ihtiyacı olduğu anda ve ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır. Bu cihazlar CPAP tedavisi başlanacak hastalarda otomatik titrasyon yapmak veya sabit basınçlı cihaz tedavilerini tolere edemeyen hastalarda otomatik CPAP tedavisi için kullanılırlar. BİPAP tedavisi endikasyonu olan hastalarda kullanılamazlar. Sabit basınçlı cihazlara kıyasla daha konforlu bir kullanım sağladığı konsensus raporlarında yer almakla birlikte maliyetinin sağlık güvenlik kuruluşları tarafından karşılanmaması nedeniyle ülkemizde kullanımı sınırlıdır.

2.2.6.4.4. Ağız içi Araç Tedavisi

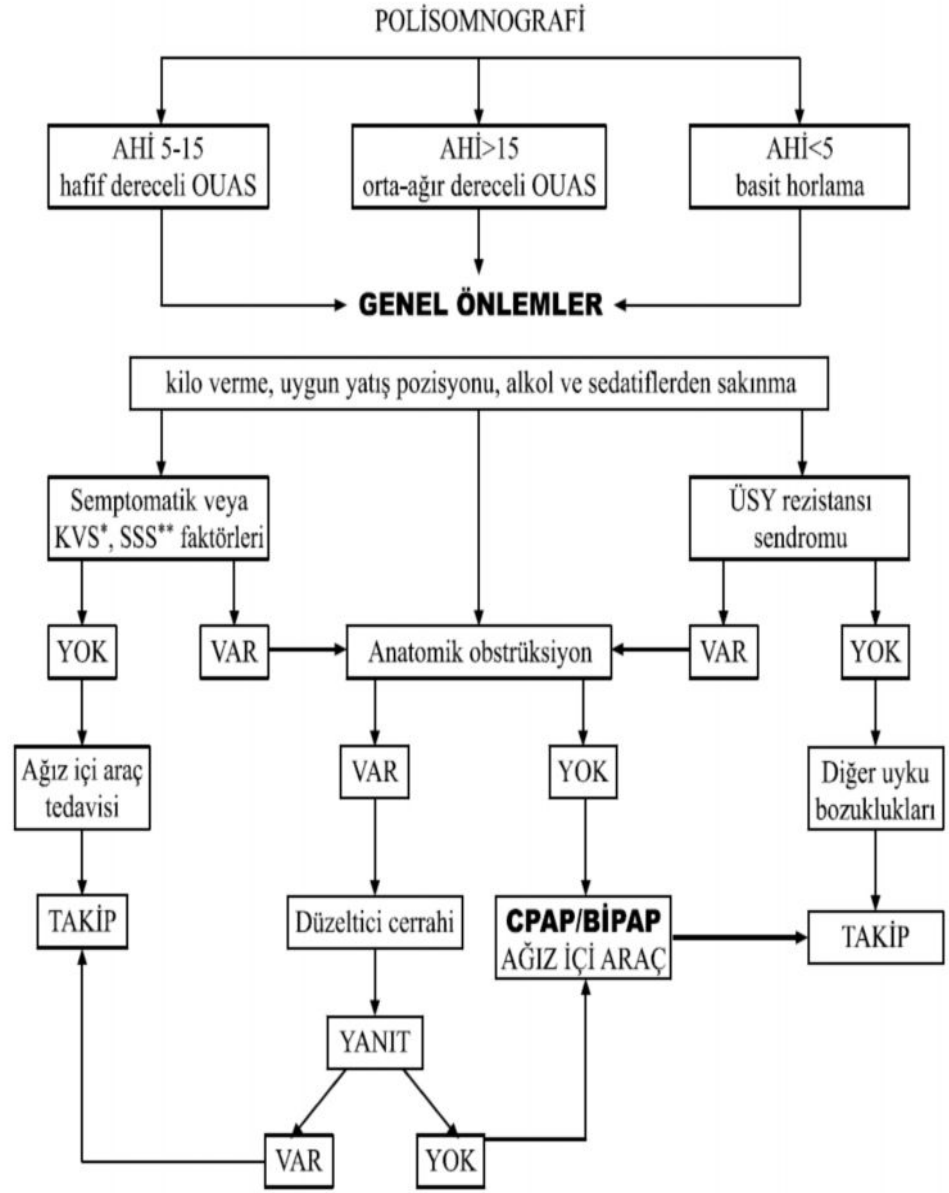
Ağız içi araçlar (AİA) olarak bilinen bu tedavi seçeneğinin amacı, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla üst solunum yolu (ÜSY)

yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı dūřürmek ve ÜSY'nun kollabe olmasına engel olmaktır. Günümüzde en sık kullanılan AİA tipi mandibulayı öne ilerleten araçlardır. Bu protezlerin tedavi etkinliği konusunda genel olarak konuşmak gerekirse, konunun hala tartişmalı olduğu söylenebilir (35).

2.2.6.4.5. Cerrahi Tedavi

OUAS'ın en spesifik ve etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak Türk Toraks Derneği Uyku Bozuklukları Çalışma Grubu'nun, tedavi algoritmasında OUAS'lı olgularda cerrahinin yerinin esas olarak düzeltici cerrahidir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır.

Tablo 2.5. OUAS Tedavi Algoritması (29)



*KVS: Kardiyovasküler sistem, **SSS: Santral Sinir Sistemi

2.3. FİBROMİYALJİ SENDROMU (FMS)

2.3.1. Tanım

En sık görülen kronik ağrı sendromlarından biri olan FMS'nin etyolojisi tam olarak belli değildir. FMS, yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik noktalarda hassasiyet, genel yorgunluk, ağrı eşliğinde azalma, uyku bozuklukları ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (36-38).

2.3.2. Tarihçe

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas ve iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir (39). 1904 yılında nörolog Gowers, fibröz dokuda inflamasyon varlığına yönelik çalışmaları temel alarak "fibrositis" terimini ortaya atmıştır (40). Stockman, fibröz dokudaki inflamatuvar değişikliklerden bahsetmiş, fakat sonraki yayınlar bunu desteklememiştir (41). Hench, ilk kez 1976 yılında sendromun ortaya çıkışındaki temel sorun olan kas ağrısını gözönüne alarak "fibromiyalji" terimini ortaya atmıştır (42). Yunus ve arkadaşları da biyopsilerde gerçek bir inflamasyon saptanmaması nedeni ile gerçek patolojisi anlaşılana kadar bu terimin kabul edilmesini önermişlerdir (43).

1980'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Daha sonra 1990 yılında *American College of Rheumatology* (ACR) tarafından fibromiyalji için tanı kriterleri yayınlanmış ve bu kriterler genel kabul göerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (37).

2.3.3. Epidemiyoloji

FMS başlıca orta yaş ve beyaz kadınların hastalığı olsa da çocuk ve yaşlılarda da gözlenmektedir. Sosyoekonomik düzeyi orta ve yüksek kişilerde tanımlanmaktadır. FMS insidansı bilinmiyor; fakat prevalansı genel yetişkin popülasyonun %0.5-5'inde görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görülür (44). Prevalans yaşla birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye (>%7) ulaşmaktadır (45).

Türkiye'de 20-64 yaş arasındaki kadınlarda yapılan tek çalışmada prevalans %3.6 olarak saptanmıştır. En yüksek prevalanslar ise 50-59 yaş aralığında %10.1, eğitim düzeyi düşük olanlarda %10.7 ve boşanan kadınlarda %8.8 olarak saptanmıştır (46).

2.3.4. Etiyopatogenez

Hastalığın etiyojisi henüz aydınlatılamamıştır. Çok sayıda çalışmada hastalığın ortaya çıkmasında risk faktörleri tanımlanmıştır.

Fibromiyalji ile bağ dokusu hastalıkları birlikteliği çok sık görülmektedir. Romatoid artrit ile %25sıklıkta, sistemik lupus eritematozus ile %30 sıklıkta, Sjögren sendromu ile %22 sıklığında birlikte görüldüğünü rapor eden yayınlar mevcuttur(47-49).

Fibromiyalji ile çalışma koşulları arasında bağlantı bulunmuştur. Mekanik yük, çalışılan postür ve tekrarlayan hareketlerin yaptığı hasarlanma fibromiyaljiyi başlatabilir ve semptomlarını ağırlaştırabilir (50).

Fibromiyalji ile sigara içimi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada sigara içen ve içmeyen fibromiyaljili hastalar kıyaslanmış ve sigara içenlerde semptomların (özellikle ağrı) daha ağır olduğu saptanmıştır. Fibromiyalji hastalarında beden kitle indeksinin (BKİ) artması ile duyarlı nokta sayısında artış ve yorgunlukta artış saptanmıştır (51, 52).

Çeşitli çevresel faktörlerin fibromiyaljinin başlamasını tetiklediği öne sürülmüştür. En önemlileri travma, infeksiyonlar, toksik yağ sendromu, emosyonel stres vb. dir (53).

Fibromiyaljide genetik faktörler de çalışılmıştır. Fibromiyalji hastalarının yakın akrabalarının %73 ünde fibromiyalji benzeri semptomlar veya palpasyonda anormal kas yoğunluğu tespit edilmiştir (54).

Fibromiyaljinin patogenezinde iki teoriden bahsedilmektedir (55):

1. Santral teoriler
2. Periferik teoriler

Patogenezde santral ve periferik teorilerin birbirini tamamladıkları ve sendromun geniş klinik bulgu ve belirtilerini ancak bu iki teorinin birlikte açıklayabileceği düşünülmektedir (44).

PERİFERİK TEORİLER

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
2. Sempatik sinir sistemi aktivitesi
3. İmmunolojik mekanizmalar

SANTRAL TEORİLER

1. Uyku bozukluğu
2. Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu
3. Merkezi sinir sistemi biyokimyasındaki değişiklikler
4. Nöroendokrin disfonksiyon

2.3.4.1. Periferik Teoriler

1. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk:

Fibromiyaljide yapılan çeşitli kas çalışmalarında kasa özgül bir inflamasyon saptanmaması fibrozit tanımının yanlışlığını ortaya çıkarmıştır. Jacobsen ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda kas biyopsisi, EMG, kas enzim analizleri, egzersiz laboratuvar testlerinde bir anormallik saptamamıştır (56).

Yunus ve ark. primer fibromiyalji sendromu olan hastaların kuadriceps kasında yaptıkları histolojik incelemede normalden farklı bir yapıya rastlamamıştır (57).

Bengtsson ve ark. ise hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede, ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma bildirmişlerdir (58).

Bennett ve ark. egzersiz esnasında fibromiyalji hastalarının kaslarında kontrol grubuna kıyasla düşük kan akımının olduğunu saptamışlardır (59).

Bu çalışmalar ile FMS'de primer patolojinin kasta olduğunu göstermişlerdir.

2. Sempatik Sinir Sistemi aktivitesi:

Fibromiyalji sendromunda sempatik sinir sistemi aktivitesinin bozulmuş olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (60-62).

Tilt table testinde, kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği ile sempatovagal dengenin araştırıldığı bir çalışmada fibromiyalji sendromlu hastalarda anormal yanıtlar saptanarak bu sendromun gelişiminde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da rol oynayabileceği düşünülmüştür (63).

3. İmmunolojik mekanizmalar:

Son yıllarda FMS'nin, immun sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüş. Fibromiyaljili hastalarının %55 'inde şikayetlerinin grip benzeri bir hastalık esnasında veya hemen sonrasında başladığı bildirilmiştir. Ayrıca FMS ile HIV, parvovirus enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B ve C, Lyme hastalığı, "Borna disease virus" ve mikoplazma arasında ilişki olduğunu bildiren

yayınlar vardır (64).

Caro ve ark. fibromiyalji hastalarının deri biyopsilerinde %76'sında dermo-epidermal bileşkede IgG depositlerinin varlığını (%76) göstermiştir (65).

Dinerman ve ark. FMS'li hastalarda %14 ANA, %18 Schirmer testi, %30 Raynaud fenomeni pozitifliği göstermişlerdir (66).

2.3.4.2. Santral Teoriler

1.Uyku bozukluğu:

FMS hastaları sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan yakınmaktadırlar. Uykunun en derin fazı olan delta dalga uykusunda anormallik vardır. EEG'de non-REM uyku, yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgaları ile karakterizedir. Delta dalgaları derin uyku ile ilişkilidir. Fibromiyaljili hastalarda yüksek amplitüd ve düşük frekanslı delta dalgalarının yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdü alfa dalgaları alır. Yüksek frekanslı alfa dalgalarının delta dalgaları içine girişi sonucu oluşan "alfa-EEG nonREM uyku bozukluğu" mevcuttur (67). Alfa dalgaların yavaş dalga uykuda yer alması rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (68).

Lentz ve ark. sağlıklı kontrollerde uykusuzlukla delta dalga uykusunda bozukluk olmasının fibromiyalji benzeri semptomlara yol açtığını göstermişlerdir Ancak fibromiyaljideki semptomlardan uyku bozuklukları mı sorumludur, yoksa ağrı ile ilişkili fibromiyalji mi uyku bozukluğuna yol açmaktadır bu konu tam olarak açıklanamamıştır. Ağrı uyku bozukluğunun hem sebebi hem sonucu gibi gözükmektedir (69,70). Bu alfa-EEG nonREM uyku bozukluğu fibromiyalji dışında uyku apne sendromunda, nokturnal miyoklonusta, psikiyatrik sendromlarda ve sağlıklı insanların %15'inde görülebilmektedir. Ayrıca tanı konulan fibromiyalji hastalarının ancak %60'ında görülebilmektedir. Bu nedenle genel görüş, uyku bozukluğunun etiopatogeneizde önemli bir rol oynadığı, fakat yalnız başına bu olayı açıklayamayacağı yönündedir (55).

2.Psikolojik disfonksiyonlar ve ağrı modülasyon bozukluğu:

FMS ile psikolojik problemlerin birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. Depresyon, panik atak, anksiyete en sık karşılaşılan psikolojik problemlerdir. Bu hastalıkların fibromiyaljinin sonucu mu oluştuğu, yoksa bu hastalıkların sonucunda mı fibromiyaljinin ortaya çıktığı açıklanamamasına rağmen psikiyatrik hastalığın

FMS gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (55). Standart psikolojik testler ve geçerli tanısal kriterleri içeren kontrollü çalışmalarda fibromiyalji hastalarında bazı bulgular saptanmıştır:

a) Fibromiyaljili hastalarda daha fazla psikolojik semptomlar saptanmıştır fakat bu semptomlar ağrı ile ilişkilidir.

b) Hastaların çoğunda aktif psikiyatrik hastalık yoktur. Buna rağmen hastaların %25'inde major depresyon ve özgeçmişinde %50 depresyon saptanmıştır.

c) Spesifik kişilik bozukluğuna ait bir bulgu yoktur. Obsesif kompulsif bozukluk ve somatoform bozukluklar sık değildir (55). Yunus ve ark. göre FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır fakat ağrı şiddetinin psikolojik faktörlerden etkilenebileceğini bildirmişlerdir (71).

Sonuç olarak fibromiyalji sıklıkla, semptomların gelişimine veya kalıcı olmasına katkısı olabilecek psikiyatrik durumlarla ilişkilidir. Daha önceleri fibromiyaljinin mi psikiyatrik durumların öncüsü olduğu yoksa tersinin mi geçerli olduğu anlaşılamamasına rağmen kanıtlar psikiyatrik hastalığın sendromun gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir (29,72).

3. Merkezi Sinir Sistemindeki değişiklikler:

Triptofan aminoasidinden sentezlenen serotonin, non-REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan ve P maddesinin (*Substans P*) salınımını işlevlerini değiştiren bir nörotransmitterdir; azaldığında non-REM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artış olmaktadır (53).

FMS'li hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmış, trombositlerde serotonin re-uptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (53).

Fibromiyaljili hastalarda plazmada substans P düzeyleri normal bulunurken beyin omurilik sıvısında (BOS) normal kontrollerden 3 kat daha yüksektir (73).

4. Nöroendokrin disfonksiyon:

FMS akut ve kronik streslerden sonra ortaya çıktığından 'stresle ilişkili sendromlar' diye tanımlanan bir spektrum içerisinde (74).

İlk olarak McCain ve ark. glukokortikoid seviyelerinin sirkadien fluktuasyonunda kayıp, normal pik kortizol seviyeleri, artmış akşam kortizol

seviyeleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeylerinde bir azalma bildirmişlerdir. Anormal kortizol ölçümleri daha çok iki yıldan daha uzun süredir bu hastalığı olan kişilerde gözlenmiştir (75).

Fibromiyaljili hastaların sağlıklı kişilerle kıyaslandığında hipoglisemiye yeterli hipotalamo-hipofizer ve sempatoadrenal yanıt vermedikleri saptanmıştır (76).

HPA aks anormalliklerine ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid ve büyüme hormonu (BH) bozukluklarına rastlanmakta ve nedeni bilinmemektedir. BH'nun kas homeostazisinde önemli olduğu ve esas olarak uykunun IV. evresinde salındığı bilinmektedir. Fibromiyalji sendromundaki yavaş dalga uyku anormallikleri BH salınımını bozabilmekte ve bu da insulin benzeri büyüme faktörü I salınımının azalmasına neden olmaktadır (77).

FMS'de bazal tiroid hormonları normaldir fakat TRH'a TSH ve tiroid hormonlarının azalmış cevabı izlenmektedir (78).

Menopozdaki kadınlarda fibromiyaljinin sık görülmesi gonadal steroidlerin fibromiyalji patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (53).

Çalguneri ve ark. tarafından yapılan fibromiyaljik hastalarda hipofiz fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada TSH, ACTH, FSH, LH kontrol grubu ile aynı düzeyde fakat prolaktin anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır (79).

2.3.5. Klinik

Hastalığın en yaygın semptomları, ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğudur. Ağrı hastaların en önemli yakınmasıdır ve en az 2/3'ü her yerlerinin ağrıdığını söylerler (55,80).

Tablo 2.6. Fibromiyalji Belirtileri ve Görülme Sıklıkları (44, 81)

Kas iskelet sistemi	%	Kas-iskelet sistemi dışı	%
Yaygın kas-iskelet ağrısı	100	Yorgunluk	75
Sabah tutukluluğu	75	Uyku bozukluğu	72
Tüm vücutta acı	62	Kognitif disfonksiyon	61
Subjektif eklem şişliği	52	Anksiyete	60
Artralji	49	Başağrısı	54
		Dismenore	43
		Depresyon	37

1) Kas-iskelet sistemine ait yakınmalar (44, 81):

Ağrı

Ağrı hastaların en önemli yakınmasıdır. Hastaların en az 2/3'ü her yerlerinin ağrıdığını söylerler. Alışılmadık egzersizler, yumuşak doku yaralanmaları, uyku yoksunluğu, soğuk ve psikolojik stres faktörleri alevlenmeye yol açar. Sıcak uygulamalar, masaj, hafif egzersizler, istirahat ve gevşeme ağrıları hafifletir.

Tutukluk

Fibromiyaljide görülen tutukluluk sabahları belirgindir, ancak bütün gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluluktan farkı, tutukluluğun tüm vücuda olması ve fonksiyonel kayıp yaratmamasıdır.

Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlikler

Çoğu hasta yumuşak dokularda ve eklemlerde şişlik tarif ederler. Ancak bu muayenede tespit edilmeyen subjektif bir şişliktir. Artrit bulguları yoktur.

2) Kas-iskelet dışı belirtiler:

Yorgunluk

Fibromiyaljili hastaların büyük kısmında görülüp fizik bakıyla korelasyonu azdır. Şiddeti değişkenlik gösteren sabah kalkınca daha belirgin olan fakat tam gün sürebilen yorgunluktan şikayet ederler. Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlemediklerini ve her zaman yorgun uyandıklarını ifade ederler. Yorgunluk nadiren primer semptomdur ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar.

Uyku bozukluğu

Fibromiyaljili hastaların klinik sorgulamasında hemen hemen %60-90'ında dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden şikayet ederler. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmaları sonucunu doğurur. Uyku bozukluğuyla, faz IV non-REM derin uyku fazında yavaş delta dalgaları içine alfa dalgalarının girmesi arasında korelasyon vardır. Alfa dalgaları fibromiyalji için duyarlı olabilir, ancak özgül değildir. Sağlıklı bireylerde ve bazı hastalıklarda da görülebilir. Fibromiyalji hastalarında diğer görülebilen uyku problemi uyku apne sendromudur ve özellikle erkek hastalarda rastlanmaktadır (67).

Paresteziler

Genellikle uyuşukluk ve karıncalanma şeklinde ifade edilen paresteziler, nörolojik muayene normal olmasına rağmen hastaların %75'inden fazlasında daha çok üst ekstremitelerde görülmektedir (82).

2.3.6. Klinik Bulgular

a. Hassas noktalar: FMS'nin en karakteristik bulgusu dijital palpasyonla kasta veya kas-tendon birleşim yerlerinde yumuşak doku hassasiyetinin varlığıdır. Kantitatif değerlendirmede dolorimetre kullanılır. Hassas noktaların fibromiyalji için gerek duyarlılığı gerekse de özgüllüğü yüksek bulunmuştur.

b. Deri kıvrım hassasiyeti: Cilt ve cilt altı dokusunun sıkılması ile elde edilen hassasiyettir. Hassas nokta ile sıkı korelasyon gösterir

c. Kutanöz hiperemi: Hassas nokta bölgelerinde palpasyonla muayeneden iki dakika sonra eritem görülmesidir.

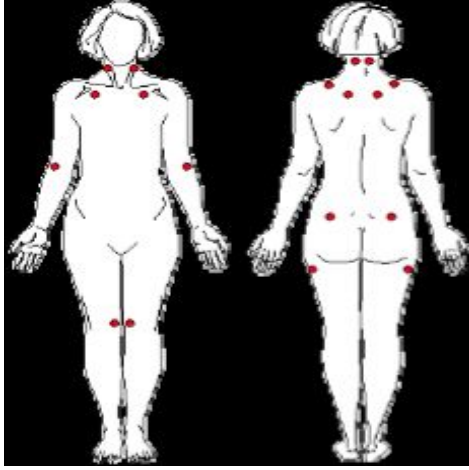
d. Deride retiküler pigmentasyon: %15-24 sıklıkta görülür. Soğukta ekstremitelerde, özellikle alt ekstremitelerde görülen deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (83).

2.3.7. Tanı

Fibromiyalji tanısı için 1980'li yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Son olarak ACR 1990 yılında fibromiyalji klasifikasyon kriterlerini yayınlamıştır. Bu klasifikasyon kriterleri genel kabul görmüş ve halen günümüzde de kullanılmaktadır; duyarlılığı %88, özgüllüğü %81'dir (37).

1- En az 3 aydır yaygın ağrıların olması (vücudun sol yanında, sağ yanında, belden yukarıda, belden aşağıda, aksiyel ağrı (servikal spine ağrısı da kapsar) veya torasik ağrı veya sırt ağrısı veya göğüs ön duvarında ağrı)

2- Onsekiz duyarlı noktadan en az 11'inde hassasiyetin varlığı (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. FMS' deki duyarlı noktalar (37).

Vücutta bilateral 9 yerleşimde bulunan toplam 18 duyarlı nokta şunlardır:

- 1- Suboksipital kas insersiyonu
- 2- Trapezius kasının üst orta noktası
- 3- Supraspinatus kasının orjini
- 4- Sternokleidomostoid kasın alt bölümü
- 5- İkinci kostokondral birleşke
- 6- Lateral epikondilin 2 cm distali
- 7- Gluteal gölgenin üst dış kadranı
- 8- Büyük trokanterin üzeri
- 9- Dizin medial yağ yastıkçığı

Tanıda iki kriteri taşıyan olgu fibromiyalji olarak kabul edilir. Başka bir hastalık varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez. Duyarlı noktalar bilateral olarak başparmak veya ilk iki parmakla palpe edilmeli, palpasyonda doktorun başparmak tırnağını beyazlaştıracak kadar (4 kg/cm²) uniform basınç uygulanmalıdır. Duyarlı noktalarda normal kişilerde orta derecede duyarlılık vardır. FMS' li hastalarda ise bu bölgelerin palpasyonu son derecede ağrılıdır.

FMS bir dışlama tanısı olmadığından laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarının 1990 ACR kriterlerine göre tanı konmasında hiçbir rolü yoktur (84). Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler (BUN, kreatinin, karaciğer enzimleri, serum kalsiyum) yapılabilir. Klinik olarak gerekmedikçe diğer durumların dışlanması için de testlerin yapılmasına gerek yoktur (85).

2.3.8. Ayırıcı Tanı

Yaygın ağrı ve yorgunluk romatizmal ve romatizmal olmayan birçok hastalıkta görülen semptomlardır. Romatoid artrit, Sjögren sendromu ve Sistemik Lupus Eritematozusta da görülebilir. Ayrıca bu hastalıklar ile fibromiyalji birlikte bulunabilir. Raynaud fenomeni, kuru ağız ve kuru göz, pozitif ANA testi fibromiyaljide görülebilir. Fakat fibromiyaljide bağ dokusu hastalıklarının diğer karakteristik özellikleri gözlenmez (44).

Ayırıcı tanıda en önemli iki hastalık fibromiyalji ile çakışan veya fibromiyaljinin parçası kabul edilen miyofasial ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromudur (44). MAS istirahatte ve harekette olabilen tetik noktalar ile karakterize uzamış bölgesel ağrı olarak tanımlanır. Çizgili kastaki gergin bandın içinde hiperirritabl bir odak şeklinde tanımlanan tetik noktalar, kas dokusunun içinde veya fasiyasında olabilir. Bu bölgeler palpasyonla ağrılıdır ve palpe edildiklerinde karakteristik olarak yansıyan ağrıya neden olurlar. Yansıyan ağrı bölgesinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular, dengesizlik, başdönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar görülebilmektedir. MAS’da aktif bir tetik noktada izlenen ‘seyirme yanıtı’ patognomoniktir. Seyirme yanıtı kasın gergin bandının çekilmesi ile kasta görülebilen veya palpe edilebilen bir kontraksiyonun oluşmasıdır. Fibromiyalji ile MAS arasındaki farklar Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Fibromiyalji Sendromu İle MAS Arasındaki Farklar (44)

	FMS	MAS
Cinsiyet	Çoğunlukla kadın	Eşit
FM	Hassas noktalar	Tetik noktalar
Lokalizasyon	Generalize	Bölgesel
Lokal tedaviye yanıt	Sürekli değil	Kürativ
Sistemik semptomlar	Karakteristik	?

Kronik yorgunluk sendromu etiyolojisi ve patofizyolojisi bilinmeyen, 6 ay ve daha uzun süredir var olan, olağan aktiviteleri yapmada beceriksizlik yaratacak kadar ciddi, kronik yorgunluğun tipik olduğu inflamatuvar olmayan bir hastalıktır. Enfeksiyonu izlemesi, boğaz ağrısı ve ağrılı lenf nodüllerininin bulunması tipiktir.

Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji yorgunluk, yaygın ağrı ve depresyonun özelliklerini paylaşırlar. Kronik yorgunluk sendromu olanların 2/3'ünde fibromiyalji mevcuttur (55).

Fibromiyalji ile çok karışan bir diğer durum psikojenik ağrıdır. Psikojenik ağrı, sinir ve kas iskelet sistemi ile uyumlu değildir. Özellikle hasta için bir anlam ifade ettiği durumlarda taklit ve istismara sıkça rastlanır. Yakınmalarını çok garip ve dramatik biçimde ifade ederler. Psikojenik kökenli ağrısı olanların depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemleri vardır. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılmış geri çekilmelerle karşılık verirler ve şikayetleri analjezik ve antiinflamatuvarlara yanıt vermez (55). Fibromiyalji sendromunda ağrının yeri ve karakteri bellidir.

Spondiloartropatilerde kas-iskelet ağrısı ve sabah tutukluluğu görülür. Fakat bu hastalıklardaki karakteristik radyolojik görüntüler (sakroileit v.b.) fibromiyaljide saptanmaz.

Polimiyalja romatika (PMR)'da fibromiyalji semptomlarına benzer semptomlar görülebilir. Fakat fibromiyaljideki hassas noktalar PMR'da görülmez. Genellikle yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve düşük doz steroid tedavisine dramatik yanıt vardır (44).

Miyozit ve metabolik miyopatilerde yaygın ağrı, yorgunluk ve kas güçsüzlüğü semptomları mevcuttur. Fibromiyaljide ağrıya rağmen kas güçsüzlüğü görülmez ve kas enzimleri ve kas biyopsi sonuçları normaldir (44).

Hipotiroidi, hiperparatiroidi gibi endokrin hastalıklar; periferik nöropatiler, tuzak nöropatileri, multipl skleroz ve miyastenia graves gibi nörolojik hastalıklar; tümör metastazları diğer sık karşılaşılan, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (44,55).

2.3.9. Tedavi

Sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle fibromiyalji kliniğinde karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur (44). Fibromiyalji hastalarının uzun dönem tedavisi problemlidir, hastaların çoğunda ağrı devamlı veya ataklarla sürer. Çok az bir oranda, uzun dönem tüm semptomların düzeldiği görülebilir (55). Hastaların çoğunluğu kendilerini

önemli bir hastalığı olduğu ancak anlayamadığı düşüncesi içinde veya doktorlar tarafından kötü davranış gördükleri düşüncesiyle olumsuz bir davranış içerisinde olabilirler. Hastaya anlayışla yaklaşmak ve ona destek olmak, çektiği ızdırabın anlaşıldığını ona hissettirmek, tedavide başarılı olmak için gereklidir.

Tedavide multidisipliner çalışılmalı ve ekipte fizik tedavi uzmanı yanı sıra psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, masör, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır.

Fibromiyalji tedavisinde kullanılan yöntemler Tablo 2.8’de gösterilmiştir. Ancak uygun tedavinin kişiden kişiye değişebileceği unutulmamalıdır (44,55).

Tablo 2.8. Fibromiyalji Sendromu Tedavisi (44,55)

Hastalığın kesin tanısı
 Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi
 Psikolojik faktörlerin tedavisi ve hastalığı artırıcı faktörlerin giderilmesi
 Davranış tedavisi (kognitif terapi)
 Uykunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam stili sağlanması
 Medikal tedavi
 Egzersiz ve fiziksel uyumun artırılması
 Fizik tedavi, relaksasyon, EMG biofeedback, akupunktur, hipnoz
 Lokal enjeksiyonlar

1-Hastalığın Kesin Tanısı

Çok fazla tetkik yapılması hastalarda anksiyete yaratacağından kaçınılmalıdır. Kesin tanının konulması uygun tedavi yönteminin seçilmesi açısından önemlidir.

2-Hastanın Bilgilendirilmesi ve Eğitimi

Öncelikle hastaya hastalığı hakkında yeterli bilgi verilmeli ve güveni kazanılmalıdır. Hastalığının iç organ tutulumu yapmadığı, el ve ayaklarda şekil bozukluğu yapmadığı ve hayatı tehdit etmediği açıkça anlatılmalıdır. Açıklamalar yapılırken aile bireylerinin katılımı sağlanmalıdır. Hastaya kendi kendini nasıl kontrol edebileceği ve semptomları nasıl azaltabileceğinin anlatılması tedavinin en önemli parçasıdır. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğunun şikayetleri artırabileceği belirtilmelidir.

3-Psikolojik Faktörlerin Tedavisi ve Hastalığı Artırıcı Faktörlerin Giderilmesi

Hastalık belirtilerinin artmasına yol açan stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma, kötü postür ve obesitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır.

4-Davranış Tedavisi (Kognitif Terapi)

Kognitif davranışsal tedavi, hipnoterapi, meditasyon, gevşeme ve kendi etkinliğini iyileştirme gibi beyin-vücut tedavileri FMS tedavisinde önemli yer tutar (86).

5-Uykunun Düzeltilmesi ve Düzenli Bir Yaşam Stili Sağlanması

Hastalara düzenli bir yaşam önerilmelidir. Uykunun düzenlenmesi için; düzenli uyku saati, her gece 8 saat uyku süresi, uyku öncesi alkol ve kafein alınmaması, sigara içilmemesi, rahat ve sessiz bir ortamda uyunması önerilmelidir.

6-Medikal tedavi

FMS tedavisinde en sık kullanılan ilaç grupları şunlardır (87):

1- Analjezikler

- a- Basit: Aseteminofen, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar
- b- Santral etkili: Tramadol, opioidler
- c- Adjuvan: Trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler
- d- Deneysel: N-metil D-aspartat blokerleri, 5-HT3 reseptör antagonistleri

2- Antidepresanlar

- a- Trisiklik antidepresanlar
- b- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
- c- Nonselektif serotonin geri alım inhibitörleri

3- Anksiyolitikler

- a- Alprazolam
- b- Antidepresanlar

4- Uyku desteği

- a- Antihistaminikler
- b- Sedatif hipnotikler: Zolpidem, zaleplon
- c- Benzodiazepinler: Klonazepam
- d- Kas gevşeticiler: Siklobenzaprin, carisoprodol

e- Huzursuz bacak: L-Dopa/Carbidopa, clonazepam, opioidler

5- Diğer

a- Büyüme hormonu enjeksiyonları

b- Lidokain ile tetikleyici nokta enjeksiyonları

7-Egzersiz ve Fiziksel Uyumun Artırılması

Tüm hastalara fleksibilite, germe, hafif güçlendirme ve aerobik kondisyon egzersizleri ev programı şeklinde verilmelidir. Özellikle aerobik egzersizler ağrı persepsiyonu, duygu durum ve disabilite üzerine etkilidir (88).

8-Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Semptomları kısa süreli olarak gidermekle birlikte uzun vadeli iyileşme sağlamamaktadır. Bu amaçla yüzeysel ısı, buz tatbiki, lazer, kaplıca, akupunktur, TENS, EMG biofeedback gibi prosedürler tedavide kullanılmıştır.

9-Lokal Enjeksiyon

Duyarlı noktalara lokal anestezi ve metilprednizolon kombinasyonunun (0,5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı) enjeksiyonun etkisi dramatiktir, ancak 1-2 hafta sürer, tartışmalı bir tedavi şeklidir. Enjeksiyonlar 2-3 ay geçmeden tekrarlanmamalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın şekli

Bu çalışma prospektif, ardışık, olgu kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmamız için T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 07/10/2008 tarihli 2008-9/1 sayılı karar ile yazılı izin alınmıştır.

3.2. Olgu seçimi-yöntem

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Nisan 2008 ve Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve OUAS düşünülen toplam ardışık 100 hastaya uykuya ilgili şikayetlerini, uyku bozukluklarında gelişebilecek olan bulguları belirlemek amacıyla anket uygulandı. Anket halen değişik merkezlerin Göğüs Hastalıkları kliniklerinde kullanılan örnek anket formlarından modifiye edilerek hazırlandı (89). Bu anket formu ile hastaların horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali gibi OUAS majör semptomları ve OUAS ile ilişkili diğer semptomlar sorgulandı.

3.2.1. PSG değerlendirmesi

OUAS şüphesi olan hastaların tümüne PSG uygulandı. Laboratuvara gelecekleri gün hastalara gün içinde uyku uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecek almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vs) kullanmamaları önerildi. Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak, 16 çift kanallı PSG cihazı ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında 2 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtlaması (çene ve tibialis anterior kasından) oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen satürasyonu ölçümleri yapıldı. OUAS tanısı için ICSD-2 sınıflaması temel alınarak hastada horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı uykululuk semptomlarından biri veya birkaçının olması ve PSG'de apne-hipopne indeksinin 5 ve üzerinde olma kriterleri kullanıldı.

AHI= 5-15 olanlar hafif OUAS,

AHI=16-30 olanlar orta OUAS,

AHI \geq 30 olanlar ağır OUAS olarak kabul edildi.

3.2.2. FMS değerlendirmesi

Bir gece uyku laboratuvarında polisomnografik incelemesi yapılan hastalar ertesi günü FMS açısından değerlendirilmek üzere fizik tedavi uzmanı tarafından değerlendirildi. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)'nin 1990'da önerdiği sınıflama kriterlerine göre;

1- En az 3 aydır yaygın ağrıların olması (vücutun sol yanında, sağ yanında, belden yukarıda, belden aşağıda, aksiyel ağrı (servikal), torasik ağrı, sırt ağrısı veya göğüs ön duvarında ağrı)

2- Onsekiz duyarlı noktadan en az 11'inde hassasiyetin varlığı en az 3 aydır yaygın vücut ağrıların olması ve vücutta bilateral 9 yerleşimde bulunan toplam 18 duyarlı noktadan en az 11'inde hassasiyetin varlığı durumu FMS olarak kabul edildi. Tanıda bu iki kriteri taşıyan olgu FMS olarak kabul edildi. ACR kriterlerine göre FMS'de bir dışlama tanısı olmadığından ek laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmaları yapılmadı.

OUAS ve FMS açısından değerlendirilen hastalar,

Grup 1 OUAS olmayan FMS olmayan,

Grup 2 OUAS olmayan FMS olan,

Grup 3 OUAS olan FMS olmayan,

Grup 4 OUAS olan FMS olan şeklinde 4 gruba ayrılarak grup 3

ve grup 4 horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali ve üç majör semptom birlikteliği açısından karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Veriler SPSS 14.0 (Statistical package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde Ki kare testi, grupların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerimiz ortalama \pm standart sapma (SD), denek sayısı (n) ve yüzdesi (%) şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın 58'i (%58) erkek, 42'si (%42) kadın idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 48 ± 12 (22-81) yıl idi. Kadınların yaş ortalaması 52 ± 11 (34-73) yıl, erkeklerin yaş ortalaması 45 ± 11 (22-81) yıl idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.002$).

Çalışmaya alınan hastaların BKİ ortalaması 34 ± 8 (20-57) kg/m^2 idi. BKİ ortalaması erkeklerde 31 ± 6 kg/m^2 , kadınlarda 37 ± 8 kg/m^2 idi. BKİ cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadınlarda istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların bel çevresi ortalaması 113 ± 15 (60-154) cm iken kadınlarda 116 ± 14 cm, erkeklerin 110 ± 15 cm idi ve bel çevreleri açısından karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

OUAS ön tanısı ile PSG uygulanan 100 hastanın 74'ünde OUAS saptanırken 26 hastada saptanmadı. Polisomnografi sonrası fizik tedavi uzmanı tarafından FMS açısından değerlendirilen bu 100 hastanın 24'ünde FMS saptanırken 76'sında saptanmadı.

OUAS saptanan 74 hastada:

Horlama	71 (%95,9)
Tanıklı apne	64 (%86,5)
Gündüz aşırı uyuma ihtiyacı	38 (%51,4)
Üç semptom birlikteliği	29 (% 39,2) oranında bulundu.

OUAS tespit edilen 74 hastanın 20'sinde (%27) FMS saptanırken; OUAS olmayan 26 hastanın 4'ünde (%15.4) FMS saptandı. OUAS olan ve olmayan her iki hasta grubu FMS birlikteliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4.1'de OUAS (+) ve (-) hastalarda FMS (-) ve (+) varlığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.1. OUAS (+) ve (-) hastalarda FMS (-) ve (+) varlığının karşılaştırılması

OUAS	FMS		p
	FMS(-) n=76	FMS(+) n=24	
	n (%)	n (%)	
OUAS(-) n=26	22 (84,6)	4 (15,4)	>0.05
OUAS(+) n=74	54 (73)	20 (27)	

p>0.05: istatistiksel olarak anlamlı değil

74 OUAS saptanan hastanın; 34'ü hafif OUAS,
15'i orta OUAS,
25'i ağır OUAS'lıydı.

OUAS ağırlık derecesi ile FMS görülme sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4.2'de OUAS ağırlık derecesi ile FMS görülme sıklığı karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.2. OUAS ağırlık derecesi ile FMS görülme sıklığı karşılaştırılması

OUAS ağırlık derecesi	FMS		p
	FMS (-) n=76	FMS(+) n=24	
	n (%)	n (%)	
AHİ<5	22 (84,6)	4 (15,4)	>0.05
HAFİF	22 (64,7)	12 (35,3)	
ORTA	12 (80)	3 (20)	
AĞIR	20 (80)	5 (29)	

p>0.05: istatistiksel olarak anlamlı değil

OUAS olan 74 hastanın 34'ü kadın (%46), 40'ı erkekti (%54). OUAS olmayan 26 hastanın ise 8'i (% 31) kadın; 18'i (% 69) erkekti. Cinsiyet açısından OUAS olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

FMS olan toplam 24 hastanın 21'i kadın (%88), 3'ü erkek (%13); FMS olmayan 76 hastanın 21'i kadın (%28), 55'i erkek (%72) idi ve FMS kadınlarda daha fazlaydı ($p<0.05$).

OUAS olan kadın 34 hastanın 18'inde (%53) FMS tespit edilirken; OUAS olmayan 8 kadın hastanın 3'ünde (%38) FMS tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

OUAS tespit edilen 40 erkek hastanın 2'sinde (%5) FMS saptanırken; OUAS olmayan 18 erkek hastanın 1'inde (%6) FMS tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tablo 4.3'de cinsiyetlere göre OUAS olan ve olmayan olguların sıklığı ile FMS olan ve olmayan olguların sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Cinsiyetlere göre OUAS (+) ve (-) olguların sıklığı ile FMS (+) ve (-) olguların sıklığının karşılaştırılması

Cinsiyet	OUAS	FMS		p
		FMS(-) n=76	FMS(+) n=24	
		n (%)	n (%)	
ERKEK n=58	OUAS(-)	17 (94,4)	1 (5,6)	>0.05
	OUAS(+)	38 (95)	2 (5)	
KADIN n=42	OUAS(-)	5 (62,5)	3 (37,5)	>0.05
	OUAS(+)	16 (47,1)	18 (52,9)	

$p>0.05$: istatistiksel olarak anlamlı değil

Çalışmaya alınan 100 OUAS ön tanılı hasta FMS birlikteliğine göre 4 gruba ayrıldı: Grup 1 (OUAS olmayan FMS olmayan) 22 hasta,
Grup 2 (OUAS olmayan FMS olan) 4 hasta,
Grup 3 (OUAS olan FMS olmayan) 54 hasta,
Grup 4 (OUAS olan FMS olan) 20 hasta mevcuttu.

Grup 3 ve grup 4 horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali ve üç majör semptom birlikteliği açısından karşılaştırıldı.

Horlama açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tablo 4.4'te OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların horlama sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.4. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların horlama sıklığının karşılaştırılması

Horlama	OUAS(+) FMS(-)	OUAS(+) FMS(+)	p
	n=54	n=20	
	n (%)	n (%)	
var	52 (73.2)	19 (26.8)	>0.05
yok	2 (66.7)	1 (33.3)	

p>0.05: istatistiksel olarak anlamlı değil

Tanıklı apne açısından karşılaştırıldığında da tanıklı apne semptom sıklığı yalnızca OUAS olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0.012). Tablo 4.5'te OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların tanıklı apne sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.5. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların tanıklı apne sıklığının karşılaştırılması

Tanıklı apne	OUAS(+) FMS(-)	OUAS(+) FMS(+)	p
	n=54	n=20	
	n (%)	n (%)	
var	50 (78.1)	14 (21.9)	0.012
yok	4 (40)	6 (60)	

p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

GAUH açısından karşılaştırıldığında GAUH semptom sıklığı yalnızca OUAS olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha fazlaydı (p=0.013). Tablo 4.6'da OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların GAUH sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.6. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların GAUH sıklığının karşılaştırılması

GAUH	OUAS(+) FMS(-)	OUAS(+) FMS(+)	p
	n=54	n=20	
	n (%)	n (%)	
var	23 (60.5)	15 (39.5)	0.013
yok	31 (86.1)	5 (13.9)	

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

Üç majör semptom birlikteliği açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0.05). Tablo 4.7’de OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların üç majör semptom birlikte olma sıklığının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.7. OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların üç majör semptom birlikte olma sıklığının karşılaştırılması

Üç major semptom birlikteliği	OUAS(+) FMS(-)	OUAS(+) FMS(+)	p
	n=54	n=20	
	n (%)	n (%)	
var	19 (65.5)	10 (34.5)	>0.05
yok	35 (77.8)	10 (22.2)	

p>0.05: istatistiksel olarak anlamlı değil

Her iki grupta BKİ, AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku yüzdeleri, uyku süreleri, satürasyon ve yaş ortalamaları kıyaslandığında BKİ’leri OUAS (+) FMS(+) olan grupta OUAS(+) FMS(-) gruba oranla yüksekti (p=0.003). Diğer parametreler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tablo 4.8’de OUAS(+) FMS(-) hastalar ile OUAS(+) FMS(+) hastaların BKİ, AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku yüzdeleri, uyku süreleri, satürasyon ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

**Tablo 4.8. OUAS(+)
FMS(-) hastalar ile OUAS(+)
FMS(+) hastaların BKİ, AHİ,
arousal indeksi, uyku etkinliği,
evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku
yüzdeleri, uyku süreleri,
satürasyon ve yaş ortalamalarının
karşılaştırılması**

	OUAS(+) FMS(-) n=54 (Ort. ± SD)	OUAS (+) FMS(+) n=20 (Ort. ± SD)	p
BKİ (kg/m ²)	32.75 ± 7.07	38.9 ± 8.36	0.003
AHİ	28.40 ± 24.27	20.60 ± 18.60	>0.05
Arousal indeksi	4.42 ± 5.41	2.40 ± 2.01	>0.05
Uyku etkinliği (%)	83.74 ± 11.21	84.30 ± 11.28	>0.05
Evre 1 (%)	10.87 ± 9.63	9.05 ± 4.81	>0.05
Evre 2 (%)	75.48 ± 9.57	74.25 ± 7.43	>0.05
Evre 3 (%)	8.81 ± 7.10	9.60 ± 7.03	>0.05
REM (%)	4.90 ± 4.15	7.05 ± 4.86	>0.05
Uyku süresi (dk)	392.01 ± 53.94	412.70 ± 43.68	>0.05
Sat (%)	93.59 ± 4.24	92.55 ± 4.05	>0.05
Yaş (yıl)	48.70 ± 11.97	53.3 ± 10.51	>0.05

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

5.TARTIŞMA

OUAS uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolları obstrüksiyon episodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu sebeple OUAS'lı hastalar apne, horlama, dinlendirmeyen uyku, gündüz aşırı uyuma ihtiyacı ve solunum anormalliklerinden şikayet ederler. FMS etiyolojisi belli olmayan kronik yaygın kas ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassasiyet, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı bir romatizmal hastalıktır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden şikayet ederler. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmaları sonucunu doğurur. Her iki hastalıkta dinlendirmeyen uyku, gündüz aşırı uyuma ihtiyacı, sabahları olan baş ağrısı gibi ortak semptomların varlığı OUAS ile FMS arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Köktürk ve ark. nın 10 yıldır FMS'si olan 55 yaşındaki kadın hastasında sabah yorgun kalkma, dinlendirmeyen uyku, gün boyu uykululuk hali, horlama şikayeti mevcut olması nedeniyle PSG yapılmış ağır derecede OUAS (AHI =41.8) saptanmıştır. CPAP tedavisi sonrasında FMS ile ilişkilendirilen sabah yorgun kalkma, dinlendirmeyen uyku, gün boyu uyku hali şikayetlerinin düzelmesi nedeniyle FMS nedeni OUAS olabilir yorumunu yapmışlar ve FMS'li kadın hastalarda OUAS araştırılmalı sonucuna varmışlardır (90). Biz bu varsayımlardan yola çıkarak PSG uyguladığımız OUAS öntanıli ardışık 100 hastaya PSG sonrasında FMS varlığı açısından bir fizik tedavi uzmanı tarafından değerlendirilerek OUAS'da FMS birlikteliğini incelemeyi amaçladık.

Literatürde FMS hastalarında uyku bozukluğunu araştıran pek çok sayıda araştırma bulunmasına rağmen OUAS da FMS birlikteliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Lario ve ark. yaptığı çalışmada ortalama AHI=30 olan uyku apne sendromu tanıli 30 hastayı FMS açısından değerlendirmişler ve otuz hastadan bir kişide (%3) FMS saptamışlardır (91). Biz çalışmamızda OUAS saptanan 74 hastanın 20'sinde FMS saptandı (%27) ve ortalama AHI 19.9 bulundu. Lario ve ark. çalışmasında ağırlı nokta sayısı ile AHI arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (91). Çalışmamızda ağırlı nokta sayıları kayıt edilmemiş olsa da ACR kriterlerine göre 18 duyarlı

noktanın en az 11'inde ağrı olmasıyla FMS tanısı konmaktadır. Bu sebeple ağrılı nokta sayısı FMS tanısı ile doğrudan ilişkili olduğundan OUAS olup FMS olmayan ve OUAS olup FMS olan hastalar AHİ ortalamaları açısından karşılaştırıldığında Lario ve ark. çalışma sonuçlarına benzer olarak her iki grup (grup 3, grup 4) arasında AHİ ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Dienaro ve ark. yaptığı bir çalışmada horlama, apne, GAUH şikayetleri olan 50 kişiye PSG uygulanmış ve FMS açısından değerlendirmişler. Onsekiz kadın hastanın 9'unda; otuziki erkek hastanın 2'sinde olmak üzere toplam onbir hastada FMS saptamışlardır. FMS kadınlarda anlamlı olarak daha fazla oranda gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada OUAS şiddeti ile FMS sıklığı açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. FMS'li hastalarda daha düşük düzeyde AHİ saptanmış. Bunun sebebini bu grupta kadın hastaların sayısının fazla oluşuna bağlamışlardır(92). Bizim çalışmamızda OUAS saptanan 74 hastanın 20'sinde FMS saptandı. Bu 20 FMS hastasının 18'i kadın, 2'si erkekti. Bizim çalışmamızda da Dienaro ve ark. çalışmasına benzer olarak FMS kadınlarda daha fazlaydı ve OUAS şiddeti ile FMS sıklığı açısından grupları kıyasladığımızda anlamlı fark saptanmadı. Aynı çalışmaya benzer olarak FMS hastalarının çoğunda (%60) hafif derecede OUAS saptandı. Bu durumu FMS olanlarda kadın hastaların sayısının fazla oluşuna bağladık ve OUAS'ın erkek cinsiyette daha fazla ve şiddetli olması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Yine Dienaro ve ark. çalışmasında FMS olan ve olmayan grup yaş, BKİ, uyku etkinliği yüzdesi, evre1, evre 2, REM, AHİ, satürasyon yüzdeleri olarak kıyaslandığında BKİ FMS grupta anlamlı olarak daha düşük, satürasyon ortalaması FMS'li grupta anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (92). Çalışmamızda OUAS olup FMS olan ve olmayan gruplar (grup 3, grup 4) yaş, BKİ, uyku etkinliği yüzdesi, evre1, evre 2, REM, AHİ ve satürasyon yüzdeleri, arousal indeksleri kıyaslandığında farklı olarak BKİ'leri FMS'nin olduğu grupta (grup 4) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Bu durumun çalışmaya alınan kadın hastaların BKİ ortalamasının erkeklerden istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olması ve grup 4'de kadın hasta sayısının fazla olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük. Karşılaştırılan diğer parametreler açısından her iki grup arasında fark saptamadık.

May KP ve ark. çalışmasında FMS tanılı erkeklerde uyku apne sıklığını araştırmışlar ve bu amaçla 92 FMS'li kadın hastanın 4'üne, 25 FMS'li erkek hastanın 13'üne fizik muayene ve öyküye dayanarak uyku bozukluğu ön tanısı ile PSG yapılmıştır. Kadın hastaların 2'sinde; erkek hastaların 11'inde uyku apne saptanmıştır. Kadın FMS'li hastalarda uyku apne anlamlı değilken erkek FMS'li hastalarda daha fazla uyku apne saptanmış ve erkeklerde fibromyalji uyku apne için bir belirteç olabilir sonucuna varmışlardır (93). Bizim çalışmamızda FMS olan 21 kadın hastanın 18'inde, 3 erkek hastanın 2'sinde OUAS saptandı. Çalışmamızda FMS'li erkek hastalarda daha düşük OUAS saptamamızın nedenini erkek FMS hasta sayısının azlığına bağladık.

Jennum ve ark. yaptığı çalışmada 40 FMS'li kadın hasta grubu, yaşça eşleştirilmiş 10 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak seçilmiş. Hasta grubunun 20'sine ve kontrol grubunun tümüne PSG uygulanmıştır. Her iki grup uyku yapısı açısından karşılaştırılmış FMS'li kadın hasta grubunda arousal süresi ve arousal indeksi daha fazla bulunmuştur. Uyku yapısında bunun dışında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (94). Bizim çalışmamızda birebir benzer olmasa da OUAS olup FMS olan 18 kadın "hasta grubu" olarak ve OUAS olup FMS olmayan 16 kadın "kontrol grubu" olarak kabul edilip karşılaştırıldığında ortalama arousal indeksleri, uyku etkinliği, evre1, evre 2, evre 3, REM, satürasyon yüzdeleri ve ortalama uyku süreleri ve AHI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durumu FMS olan hasta grubu ile FMS olmayan kontrol gruplarının her ikisinde de OUAS bulunmasına bağladık.

Sergi ve ark. çalışmasında 17 FMS'li hastaya (16 kadın, 1 erkek), 17 sağlıklı (16 kadın, 1 erkek) kişiye anket ve PSG uygulanmış. FMS hastalarında horlama sıklığı ve GAUH karşılaştırıldığında; horlama açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken GAUH FMS'li grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur. Yine aynı çalışmada evre 1 uyku süresi yüzdesi, total ve saatlik desatürasyon sayı ve süresi, arousal indeksi kontrol grubuna kıyasla FMS'li grupta daha fazla iken satürasyon ortalamaları ve AHI ortalamaları açısından ise iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (95). Bizim çalışmamızda OUAS (+) FMS (+) grup "hasta grubu olarak", OUAS (+) FMS (-) grup "kontrol grubu" olarak kabul edilip horlama açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında

anlamli fark saptanmadı. GAUH açısından baktığımızda OUAS olup FMS olmayan grupta (grup 3) anlamli olarak daha sık görülmekteydi. Bunun OUAS olup FMS olan gruptaki (grup 4) OUAS hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabileceğini düşündük. Yine aynı çalışmaya benzer olarak her iki grubu evre 1 uyku süresi yüzdesi, satürasyon ortalamaları ve AHI ortalamaları açısından kıyasladığımızda da istatistiksel açıdan anlamli fark saptamadık ve bunu her iki grupta (grup 3, grup 4) OUAS bulunmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Fumiharu ve ark. alışmasında kronik yorgunluk sendromu olan 26 hasta ve 26 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuna PSG uygulamışlar. Kronik yorgunluk sendromu olan 26 hastanın 12'sinde FMS varken 14'nde gözlenmemiştir. FMS olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında evre1, evre 2, REM uyku yüzdeleri açısından fark bulunmamıştır (96). Bizim alışmamızda da benzer olarak OUAS olup FMS olan ve olmayan hastalarda evre 1, 2, REM uyku yüzdeleri açısından istatistiksel açıdan anlamli fark bulunmadı.

FMS'de uyku bozukluğunu araştıran çalışmalarda FMS hastalarında uyku bozukluğunun nedenini fiziksel dinlenme dönemi olan derin uyku dönemindeki (NREM evre 3) yavaş dalga uyku-delta dalga uykusundaki anormallikler olarak saptamışlar. Bu anormallik, uyanma sırasında ve REM sırasında görülen alfa dalga uyku paterninin uykunun dinlenme dönemindeki delta dalga uykusu içine girmesi olarak değerlendirmişler. Alfa-EEG non-REM olarak adlandırdıkları bu durum dinlendirmeyen uykuya neden olduğunu saptamışlardır (67,70,97). Benzer şekilde OUAS hastalarında da karakteristik PSG bulgusu olarak yüzeyel uykuda artma (NREM evre 1,2) ve derin uyku (NREM evre 3) uyku periyodunda azalma izlenmektedir. Bununla ilişkili olarak OUAS hastaları da sık uyku bölünmeleri ve derin uyku döneminde (NREM evre 3) girememekte ve fiziksel dinlenme olamamaktadır. Dolayısıyla hem OUAS hem de FMS hastalarında dinlendirmeyen uyku, GAUH gibi ortak semptomların varlığı dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak alışmamızda OUAS'lı hastalarda FMS birlikteliği açısından anlamli ilişki saptamasak da GAUH, dinlendirmeyen uyku, sabahları olan baş ağrısı gibi ortak semptomların varlığı özellikle uyku yapısının incelendiği daha geniş rneklemliler ve daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. FMS literatürle uyumlu şekilde kadınlarda daha fazlaydı (%87.5).
2. FMS'li hastalarda görülen OUAS'ın şiddeti hafif derecedeydi. Bu durumu FMS'li hastaların çoğunu kadınların oluşturması ve OUAS'ın daha çok erkek popülasyonda şiddetli olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.
3. OUAS olan FMS olmayan grup ile hem OUAS hem FMS olan grup arasında horlama, tanıklı apne, GAUH ve bu üç semptomun birlikte görülme sıklığını kıyasladığımızda FMS'nin bu semptomlar açısından OUAS'a katkı sağlamadığını gözlemledik.
4. Yine OUAS olan FMS olmayan grup ile hem OUAS hem FMS olan grup BKİ, AHİ, arousal indeksleri, uyku etkinliği, evre 1, evre 2, evre 3, REM uyku yüzdeleri ve uyku süreleri ve satürasyon ortalamaları karşılaştırdığımızda; çalışmaya alınan gruptaki kadınların ortalama BKİ'lerinin daha fazla olması ile ilişkili olarak BKİ, OUAS ve FMS'nin birlikte olduğu grupta anlamlı olarak yüksekti diğer parametreler arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
5. Çalışmamızda OUAS'lı hastalarda FMS birlikteliği açısından anlamlı ilişki saptamasak da GAUH, dinlendirmeyen uyku, sabahları olan baş ağrı gibi ortak semptomların varlığı uyku yapısının daha ayrıntılı incelendiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. American Sleep Disorders Association. The international Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997: 52-8.
2. Köktürk O. Uykuda solunm bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-92.
3. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalolu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz Toraks* 1997: 45: 7-11.
4. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 13 th edition Williams&Wilkins,1996: 1619-40.
5. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, *Klinik Romatoloji*. Deniz matbaası, İstanbul: 1999: 549-54.
6. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
7. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest*. 2003; 123: 87-95.
8. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, Broderick J. Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep*. 2004; 27: 459-66.
9. Güllü Z, İtil O, Öztura İ, Aslan Ö, Ceylan E, Baklan B, Ellidokuz H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Obstrüktif uyku apne sendromunun birlikteliği (Overlap Sendromu). *Toraks Dergisi* 2002; 3: 161-168.
10. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual fort pense he scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical spesifications. *Sleep* 2007.
11. Köktürk O. Uykunun izlenmesi(1) Normal Uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*: 1999: 47: 372-380.
12. Feinsilver SH. Current and future methodology for monitoring sleep. *Clin Chest Med* 1998; 19: 213-218

13. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2 nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
14. Bülbul Y. Yeni Sınıflamada Uykuda Solunum Sorunları Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları Nisan 2008: 428-433.
15. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 7-15.
16. Olson EJ, Park JG, Morgenthaler TI. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Prim Care 2005; 32: 329-59.
17. Köktük O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 193-201.
18. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. Sleep 1984; 7: 110.
19. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992; 101:541-549.
20. Shepard JW, Thawley SE. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1350-1355.
21. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara.
22. İtil O. Uykuya Bağlı Solunum Hastalıkları. III. Mesleki Gelişim Kursu Bodrum 2006; 139-152.
23. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork. p. 1617-1637.
24. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 344: 653-655.
25. Alfazer S, Çuhadaroğlu Ç, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi. Solunum 2003; 5: 54-58.
26. Scwab RJ. Upper airway imaging. Clin Chest Med 1998; 19: 33-54.
27. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1995; 8: 1161-78.
28. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıkları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50: 104-118.

29. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı. İzmir 2007: 85-100.
30. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med* 2004; 95: 213-31.
31. Consensus Conference clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung diseases, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-534.
32. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask: Physiologic and clinical implications. *Chest* 1990; 98: 317-24.
33. Bergofsky EH, Hurewitz AN. Airway insufflation: physiologic effects on acute and chronic gas exchange in humans. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 885-90.
34. Roussos. Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985; 88: 124-32.
35. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007; 11: 1-22.
36. Mease P. Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *The Journal of Rheumatology* 2005; 32: 6-21.
37. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 160-172.
38. Yunus MB, Ması AT, Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981; 11: 151-171.
39. Frohriepe R. Ein Beitrag zur Pathologie des Rheumatismus. Weimar 1843.
40. Gowers WR. Lumbago: its lessons and analogues. *BMJ* 1904; 1: 117-21.
41. Stockman R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. *Edinb Med J* 1904; 15: 107-16.
42. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 1081-9
43. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 369-78.

44. Koçanoğulları H. Fibromyalji sendromu. Ed Gümüşiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji. Deniz matbaası, İstanbul:1999: 549-54.
45. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
46. Topbas M, Cakırbay H, Gulec H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140-4.
47. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis(fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 814-8.
48. Middleton GD, Mc farlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1181-8.
49. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 51-7.
50. Macfarlane GJ. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. *BCR* 1999; 13: 403-414.
51. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Clinical Rheumatology* 2003; 17: 547-61.
52. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 27-31.
53. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromyalji sendromu: etyopatogenez. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1998; 4: 219-26.
54. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sammer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arc Phys Med Rehabil* 1989; 70: 60-3.
55. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. *Rheumatology* second edition. Ed Klippel JH, Dieppe PA, 2000: 15.1-12.
56. Jacobsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Single cell morphology of muscle in patients with chronic muscle pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 336-43.
57. Yunus MB, Kalyan Raman UP, Masi AT, et al. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989; 16: 97-101.
58. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 1986; 15:1-6

59. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 454-60.
60. Cohen H, Neumann L, Shore M, et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 217-27.
61. Cohen H, Neumann L, Alhosshe A, et al. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28: 581-9.
62. Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, et al. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol* 2000; 27: 2660-5.
63. Bou-Halaigah I, Calkins H, Flynn JA, et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 239-46.
64. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15th edition Williams&Wilkins, 2005: 1896-1910.
65. Caro XJ. Immunofluorescent detection of Ig G at the dermal-epidermal junction in patients with apparent fibrositis syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1174-9.
66. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*. 1986; 13: 368-7.
67. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 2001; 44: 222-30.
68. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol*. 1991; 45: 179-84.
69. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1586-92.
70. Ünlü E. Fibromyalji: Bir Kronik ağrı sendromu. In: Harri DE, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge Clement. B(Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara:2006: 1: 522-36.

71. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, et al. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 15-21.
72. Abeles MA, Pillinger MH, Solitar MB, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med.* 2007; 146: 726-34.
73. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1593-601.
74. Croffordn LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996; 10: 365-78.
75. McCin GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989; 19: 154-7.
76. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998; 25: 1374-81.
77. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-31.
78. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1120-2.
79. Calguneri M, Pay S, Apras S, et al. Pituitary function in patients with primary fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases XIV European League Against Rheumatism Congress.* 6-11 June, 1999 Glasgow, Scotland (Abstracts).
80. Fan PT. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *JR.* 2004; 7: 219-231.
81. İnanıcı F: Fibromyalji ve Myofasial Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2005; 10: 11-18.
82. Tosun M, Çakırbay H, Boz C, et al. Fibromyalji sendromunda karpal tünel sendromu sıklığı. *Romatizma* 2002; 17: 8-11.
83. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. *Fibromyalji Sendromu Dergisi* 1999; 4: 98-106.
84. Bennett RM, The rational management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 181-199.

85. Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 28: 201-217.
86. Hadhazy M, Ezzo J, Creamer P. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *JR* 2000; 27: 2911-2918.
87. Barkhuizen A. Raitonal and targeted pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2002; 28: 291-304.
88. Forseth KQ, Gran JT. Management of fibromyalgia. What are the best treatment choices? *Drugs* 2002; 62: 577-92.
89. Şahin A. Uykuya bağlı solunum bozuklukları. Barış İ (editör). *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım.* Ankara, 1995: 361-72.
90. Sepici V, Tosun A, Köktürk O. Obstructive sleep apnea syndrome as an uncommon cause of fibromyalgia: a case report. *Rheumatol Int.* 2007; 28: 69-71.
91. Lario BA, Teran J, Alonso JL, Alegre J, Arroyo I, Viejo JL. Lack of association between fibromyalgia and sleep apnoea syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 108-111.
92. Germanowicz D, Lumertz MS, Martinez D, Margarites AF. Sleep disordered breathing concomitant with fibromyalgia syndrome. *J Bras Pneumol.* 2006; 32:333-8.
93. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1993; 94: 505-8.
94. Jennum P, Drewes AM, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1756-9.
95. Sergi M, Rizzi M, Braghiroli A, Puttini PS, Greco M, Cazzola M et al. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J.* 1999; 14: 203-8.
96. Togo F, Natelson BH, Cherniack NS, FitzGibbons J, Garcon C, Rapoport DM. Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia. *Arthritis Research Therapy.* 2008; 10: 56.
97. Branco J, Atlaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.*1994; 21: 1113-7.

