



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Birsen MUTLU

Tez Danışman Yardımcısı : Uzm. Dr. Şermin BÖREKÇİ

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA CPAP
TEDAVİSİNİN PRO-BNP, CRP, HOMOSİSTEİN VE KARDİYAK
MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Nejdiye MAZICAN

İSTANBUL - 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında yetişmemde emeği geçen, desteklerini esirgemeyen ve üzerimde büyük emekleri olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema Umut olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya ve yardımcı araştırmacım sevgili Uzm. Dr. Şermin Börekçi'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte dostça ve uyum içinde çalıştığım sevgili asistan, hemşire, sağlık memuru ve sekreter arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sevgili aileme;

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen, sevgili eşim Mustafa Mazıcan'a;

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

Dr. Nejdıye Mazıcan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|---|----------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| TABLO LİSTESİ | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ | vi |
| KISALTMALAR | vii |
| ÖZET..... | ix |
| ABSTRACT | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB) | 2 |
| 2.1.1. Tarihçe..... | 2 |
| 2.1.2. Tanımlamalar ve Sınıflamalar | 3 |
| 2.1.3. OUAS | 9 |
| 2.1.3.1. Tanım..... | 9 |
| 2.1.3.2. Prevalans | 10 |
| 2.1.3.3. Fiziopatoloji..... | 11 |
| 2.1.3.4. Tanı Yöntemleri | 11 |
| 2.1.3.4.1. Klinik Tanı | 13 |
| 2.1.3.4.1.1. Semptomlar | 13 |
| 2.1.3.4.1.2. Risk faktörleri..... | 15 |
| 2.1.3.4.1.3. İlişkili Hastalıklar..... | 16 |
| 2.1.3.4.1.4. Fizik Muayene Bulgular..... | 17 |
| 2.1.3.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.3.4.3. Radyolojik Tanı..... | 18 |
| 2.1.3.4.4. Endoskopik Tanı | 18 |
| 2.1.3.4.5. Polisomnografi | 19 |
| 2.1.3.5. Tedavi..... | 20 |
| 2.1.3.6. OUAS Sonuçları..... | 23 |
| 2.1.3.6.1. OUAS Kardiyovasküler Sonuçları..... | 25 |
| 2.1.3.7. Pro-BNP, CRP, Homosistein ve Kardiyak Belirteçler | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 28 |
| 3.1. Çalışmanın şekli | 28 |
| 3.2. Olgu seçimi ve hastalar | 28 |
| 3.3. Polisomnografi..... | 29 |
| 3.4. Uyku kayıtlarının değerlendirilmesi | 29 |
| 3.5. Serum örneklerinin alınma ve saklanma koşulları..... | 29 |
| 3.6. CPAP tedavisini değerlendirme..... | 29 |
| 3.7. Serum örneklerinin çalışılması | 30 |
| 3.8. İstatistiksel analiz..... | 30 |
| 4. BULGULAR..... | 31 |
| 5. TARTIŞMA..... | 42 |
| 6. KAYNAKLAR | 47 |

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2) | 7 |
| Tablo 2: Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması..... | 7 |
| Tablo 3: OUAS sınıflaması | 9 |
| Tablo 4: OUAS tanı kriterleri (ICSD-2) | 10 |
| Tablo 5: Tanı yöntemleri..... | 12 |
| Tablo 6: OUAS semptomları | 13 |
| Tablo 7: Epworth uykululuk skalası | 14 |
| Tablo 8: OUAS'la ilişkili hastalıklar | 16 |
| Tablo 9: PSG endikasyonları..... | 19 |
| Tablo 10: OUAS'ın sonuçları | 24 |
| Tablo 11: OUAS'a eşlik eden kardiyovasküler patolojiler | 25 |
| Tablo 12: Hastaların özellikleri..... | 31 |
| Tablo 13: AHİ ve CPAP ölçümleri dağılımı..... | 32 |
| Tablo 14: Solunum fonksiyon testi ölçümlerinin dağılımı | 33 |
| Tablo 15: Eşlik eden hastalıklar | 34 |
| Tablo 16: Kulak burun boğaz hastalıkları ve ameliyatlarının dağılımı..... | 35 |
| Tablo 17: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 18: Hipertansiyona göre pro-BNP değerlendirmeleri..... | 37 |
| Tablo 19: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CRP değerlerinin karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 20: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay homosistein değerlerinin karşılaştırılması..... | 38 |
| Tablo 21: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK değerlerinin karşılaştırılması | 39 |

| | |
|---|----|
| Tablo 22: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK-MB değerlerinin karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 23: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay troponin T değerlerinin karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 24: Başlangıç AHİ değerleri ile CPAP tedavisi öncesi ve sonrası pro-BNP, CRP, homosistein, CK, CK-MB ve troponin T değerleri farkının ilişkisi | 40 |
| Tablo 25: Başlangıç VKİ düzeyi ile CPAP öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CRP düzeyi ilişkisi | 41 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Şekil 1: Obstrüktif apne | 5 |
| Şekil 2: Santral apne | 5 |
| Şekil 3: Mikst apne | 6 |
| Şekil 4: AHİ düzeyleri dağılımı..... | 32 |
| Şekil 5: Solunum fonksiyon testlerinin dağılımı | 33 |
| Şekil 6: Eşlik eden hastalıklar dağılım oranı | 34 |
| Şekil 7: Kulak burun boğaz hastalığı geçirme durumuna göre dağılım | 35 |
| Şekil 8: Pro-BNP ölçümlerinin dağılımı | 36 |
| Şekil 9: Hipertansiyona göre pro-BNP ölçümlerinin dağılımı | 37 |
| Şekil 10: VKİ ile 6. ay CRP ölçümlerinin ilişki değerlendirmesi | 41 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| OUAS | : Obstrüktif uyku apne sendromu |
| PSG | : Polisomnografi |
| BNP | : Beyin natriüretik peptid |
| CK | : Kreatinin kinaz |
| CRP | : C-reaktif protein |
| Pro-BNP | : BNP'nin öncü hormonu |
| CPAP | : Sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure) |
| BiPAP | : İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (bilevel positive airway pressure) |
| APAP | : Otomatik pozitif hava yolu basıncı (automatic positive airway pressure) |
| EEG | : Elektroensefalografi |
| EKG | : Elektrokardiyografi |
| EKO | : Ekokardiyografi |
| EMG | : Elektromyografi |
| EOG | : Elektrookülografi |
| REM | : Hızlı göz hareketi (rapid eye movement) |
| ASDA | : American Sleep Disorders Association (Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi) |
| ICSD | : The International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması) |
| Non-REM | : Yavaş dalga uykusu (non-rapid eye movement) |
| USB | : Uykuda solunum bozuklukları |
| AASM | : American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi) |
| RERA | : Arousal ilişkili solunum çabası (respiratory effort related arousal) |
| SAİ | : Solunumsal arousal indeksi |

- AHI** : Apne hipopne indeksi
- OHS** : Obezite hipoventilasyon sendromu
- ÜSY** : Üst solunum yolu
- GAUH** : Gündüz aşırı uykululuk hali
- CSA** : Santral uyku apne (central sleep apnea)
- KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- VKI** : Vücut kitle indeksi
- MSLT** : Multiple uyku latansı testi (multiple sleep latency test)
- MWT** : Uyanıklığın korunması testi
- SFT** : Solunum fonksiyon testi
- ESS** : Epworth uykululuk ölçeği (epworth sleepiness scale)
- FEF₅₀** : Ekspire edilen vital kapasitenin %50'indeki akım hızı
- FİF₅₀** : İnspire edilen volümün %50'indeki akım hızı
- PAP** : Pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure)
- KAH** : Koroner arter hastalığı
- NT-proBNP** : BNP'nin öncü hormonunun (pro-BNP) N-Terminal fragmanı
- HT** : Hipertansiyon
- İKH** : İskemik kalp hastalığı
- EF** : Ejeksiyon fraksiyonu
- NCSS** : Number cruncher statistical system
- KVH** : Kardiyovasküler hastalık
- PaCO₂** : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
- MEF₂₅₋₇₅** : Zorlu vital kapasitenin %25'i ile 75'i arasındaki ortalama akım
- FEV₁** : Forced expiratory volume 1 (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm)
- FVC** : Forced vital capacity (zorlu vital kapasite)
- FEV₁/FVC**: Zorlu ekspirasyon 1. saniyedeki volümünün zorlu vital kapasiteye oranı

ÖZET

Amaç

OUAS'ın bilinen en etkin tedavi yöntemi CPAP'dır. Çalışmamızda; altta yatan primer kardiyak patolojisi bulunmayan hastalarda OUAS'ın tedavisinde CPAP kullanımının pro-BNP, CRP, homosistein ve kardiyak belirteçler (CK, CK-MB, troponin T) üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod

Haziran 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında PSG sonucu ile OUAS tanısı konulan ve tedavisinde CPAP tedavisi verilen 33 hasta prospektif olarak 6 aylık takibe alındı. EKO'da kalp yetmezliği bulguları saptanan 2 hasta ve kontrollere gelmeyen 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan CPAP tedavisi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde pro-BNP, CRP, homosistein, ve kardiyak belirteçler çalışıldı. İstatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software programı kullanıldı.

Bulgular

30 hastanın yaş ortalaması $46,53 \pm 9,78$ yıl olup 6'sı (%20) kadın, 24'ü (%80) erkekti. 19 (%63,3) hasta hiç sigara içmemiş, 5 (%16,7) hasta halen sigara içmekte ve 6 (%20) hasta sigarayı bırakmıştı. Başlangıç pro-BNP ile 6. ay pro-BNP değerleri arasında ortalama 4,48 birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,05$). CPAP tedavisi sonrası 6. ay kontrol CRP değerlerinde ortalama 0,43 birimlik düşüş saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Başlangıç homosistein ile 6. ayda alınan homosistein değerleri arasındaki ortalama 0,04 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). CPAP tedavisi öncesi ve sonrası CK, CK-MB, troponin T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç

Çalışmamızda CRP, homosistein ve kardiyak belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmazken ($p>0.05$), pro-BNP değerinde tedavi sonrası anlamlı bir düşme saptandı ($p<0,05$). Bu bulgu pro-BNP'nin herhangi bir kalp hastalığı olmayan OUAS'lı hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: OUAS, CPAP, pro-BNP, CRP, homosistein, kardiyak belirteçler

ABSTRACT

Objective

The most effective treatment method known of OUAS is CPAP. In our study research into the use of CPAP and how it affects pro-BNP, CRP, homocysteine and cardiac markers (CK, CK-MB, troponin T) in the treatment of OUAS in patients without the primary underlying marker is aimed.

Methods

Between June 2011 and April 2012; 33 patients with OUAS as a result of PSG have been evaluated for prospectively 6 months. Two patients with heart failure as a result of Echocardiography and one patient who did not turn up for check-ups were excluded from the study. The blood samples taken from the patients prior and after CPAP treatment, pro-BNP, CRP, homocysteine and cardiac markers have been examined. For statistical analysis NCSS 2007 and PASS 2008 Statistical Software were used.

Results

The average age of the thirty patients was $46,53 \pm 9,78$ years and that of that 6 (20%) were women and 24 (80%) were men. 19 (63,3%) of the patients never smoked, 5 (16,7%) had been currently smoking and 6 (20%) had quit smoking. In between initial pro-BNP and 6th month pro-BNP values and average of 4,48 units of decrease has been found very significant ($p < 0,05$). After CPAP treatment in their 6 monthly CRP check-up values and average of 0,43 units of decrease has been found, however the difference was not statistically significant ($p > 0,05$). In between initial homocysteine levels and levels at 6th month an average of 0,04 units of increase has not found to be significant ($p > 0,05$). Before and after CPAP treatment no significant correlation was found between CK, CK-MB, troponin T values ($p > 0,05$).

Conclusion

In the study CRP, homocysteine and cardiac markers has not shown any significant statistical change ($p>0,05$). However pro-BNP value was significantly lower after treatment ($p<0,05$). This finding suggests that pro-BNP in OUAS patients without any heart disease can be an early marker of cardiac dysfunction.

Key Words: OUAS, CPAP, pro-BNP, CRP, homocysteine, cardiac markers.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku ses, ışık, ısı, temas gibi değişik uyaranlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik halidir. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalmayla karakterize bir sendromdur (1). Uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı polisomnografi (PSG)'dir (2).

OUAS'lı hastalar uyku döneminde ortaya çıkan kardiyak aritmiler, pulmoner arter basınç değişiklikleri ve postapneik hipoksemilerle kaybedilebilmektedir. Kardiyovasküler hastalık patogenezinde çok sayıda faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmekte, OUAS'ın progresif kalp yetmezliği için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (3).

Beyin (B tipi) natriüretik peptid (BNP) kardiyak bir nörohormon olup miyokardiyal hipoksemi ve ventriküler volüm ekspansiyonu sonucunda miyositlerden sentezlenmektedir. OUAS'lı hastalarda BNP düzeyinin farklı şekillerde etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4-7).

Kreatinin kinaz (CK), CK-MB ve kardiyak troponinler "kardiyak belirteçler" olarak adlandırılır ve miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında lenfatikler ile dolaşıma geçerler. OUAS'lı hastalarda kan troponin düzeylerini araştıran, farklı sonuçlar bildiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (7, 8).

Serum C-reaktif protein (CRP) bir inflamatuvar belirteç olup OUAS'lılarda arttığı belirtilmektedir (9,10). Homosistein, diyetle alınan ve metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan, sülfür içeren bir aminoasittir. OUAS'lı hastalarda apneler sırasında gelişen O2 desaturasyonlarına bağlı intermittan hipoksi ya da uyku evrelerinde görülen bozulmalar, OUAS'lı hastalarda homosisteinemi nedeni olabilir (11, 12).

Literatürde OUAS'ın bilinen en etkin tedavi yöntemi olan sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) tedavisinin pro-BNP, CRP, homosistein ve kardiyak belirteçler, üzerine etkisi konusunda kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda; altta yatan primer kardiyak patolojisi bulunmayan hastalarda OUAS'ın tedavisinde CPAP kullanımının pro-BNP, CRP, homosistein ve kardiyak belirteçler (CK, CK-MB, troponin T) üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)

2.1.1. Tarihçe

Asırlar boyu insanlar uykunun gizemini çözmek için çaba harcamışlardır. Bilim dünyasındaki kayıtlarda Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi birçok büyük düşünür uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır. İslam alimlerinden, 900-1000 yıllarında yaşamış İbn-i Sina ve Razi'nin rüyalar hakkındaki görüşleri pozitif bilimlerin temellerini oluşturmuştur. Ancak gerçek anlamda uykunun sınırları uyku sırasında vücut fonksiyonlarının kaydedilmesi ve incelenmesiyle çözülmeye başlanmıştır (13).

Ünlü İngiliz yazar Charles Dickens 1836'da seri yayın olan 'Posthumous Papers of the Pickwick Club'da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığı, horladığı, uykudan zor uyandırıldığı, siyanotik olduğu, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği olduğunu bildirmiştir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956 da Burwell ve arkadaşları tanımlamıştır (2).

Hans Berger, insan elektroensefalografisinin (EEG) mucididir ve uyku sırasında oluşan elektriksel aktivite farklarını göstermiş, uyku konusunda çalışmalar yapmıştır. Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketlerinin (REM) olduğu, REM dönemini EEG'de göstermişlerdir. Böylece uyku tekniklerinde kullanılan EEG'ye elektrookülografi (EOG) eklenmiştir. Dement ve Kleitman 1956 yılında uykunun siklik değişimlerinin olduğunu, bu siklik dönemlerin 90-100 dakika sürdüğünü, evre 1 ile başlayıp REM uykusu ile sonlandığını belirtmişlerdir (2). Avrupa'da 1965 yılında pickwick sendromlu hastalara birbirinden bağımsız olarak uyku kaydı yapan Fransa'da Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya' da ise Jung ve Kuhno uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır (14).

Uyku apne sendromunun günümüzdeki tanımlaması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (15). Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında

Jerome Holland tarafından kullanılmıştır. 1975 yılında ASDA (American Association of Sleep Disorders) kuruldu. 1991 yılında “American Sleep Disorders Association: Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi” (ASDA) tarafından “The International Classification of Sleep Disorders: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması” (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır (16). 1997 ve 2005 yıllarında revize edilmiştir.

Ülkemizde uyku hastalıkları konusunda çalışmalar Dr. İsmet Karacan’ın öğrencileri tarafından seksenli yılların ikinci yarısından sonra başlatılmıştır. Türkiye’de ilk uyku merkezleri; Dr. Erbil Gözükırmızı öncülüğünde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda; Dr. Hamdullah Aydın öncülüğünde GATA Psikiyatri Anabilim Dalı’nda açılmıştır. Uykuda solunum bozukluklarının ağırlıklı olarak araştırıldığı göğüs hastalıkları uzmanlarının yönetimindeki ilk laboratuvarlar; 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Prof. Dr. Oğuz Köktürk ve SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde Doç. Dr. Sadık Ardıç tarafından kurulmuştur (17).

2.1.2. Tanımlamalar ve Sınıflamalar

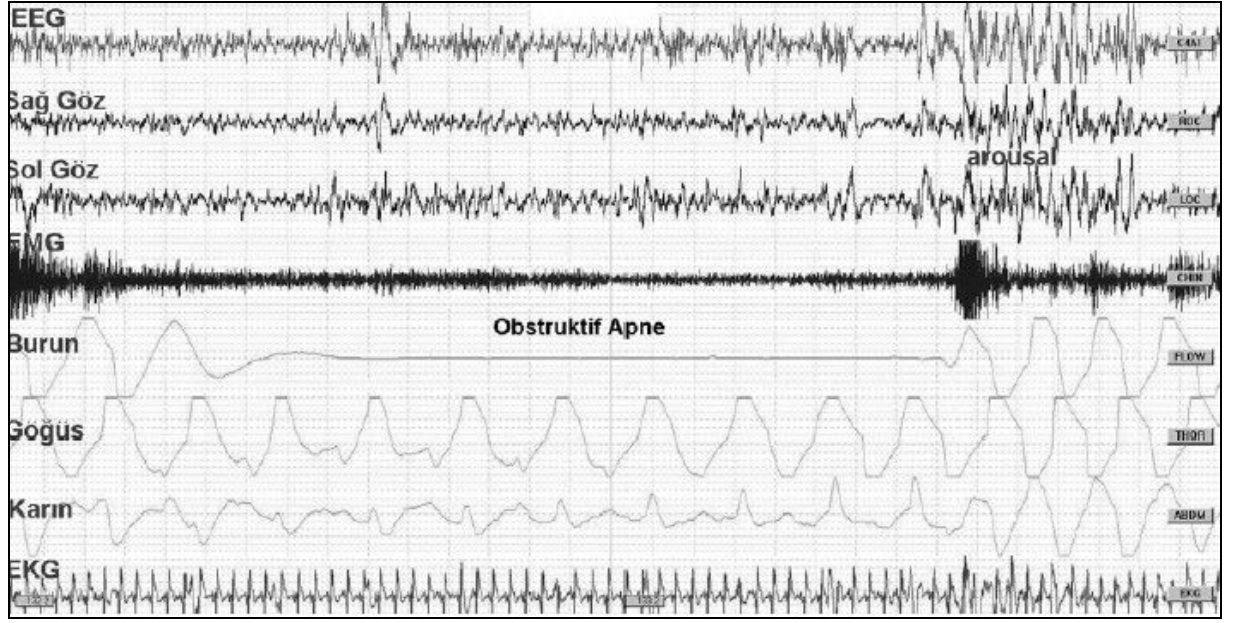
Son yüzyılda pozitif bilimlerin ışığı altında beyin aktivitelerinin incelenabilir olması ve uykuda birden çok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydedilebilir olması sonucunda; uykunun sadece metabolizmanın yavaşladığı pasif bir dinlenme dönemi olmayıp, oldukça kompleks, birçok iç ve dış faktör tarafından etkilenen, oldukça organize fizyolojik bir durum olduğu açık bir şekilde görülmüştür (18). Normal uyku, EEG’de hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği, “yavaş dalga uykusu” olarak tanımlanan Non-REM dönemi olarak genelde iki bölümde incelenmektedir. Uykunun yaklaşık %20-25’lik bölümü REM diğerleri Non-REM döneminde geçmektedir. Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve Non-REM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM, uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde yavaş dalga uykusu fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalır, REM dönemi artar. Uyanıklık sırasında EEG kanallarında alfa dalgaları belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir (19).

Non-REM uykusu da kendi içinde 1, 2 ve 3. dönemleri içermektedir. Evre 1; uykuya dalma aşamasında ilk dönem, uyku uyanıklık arası geçiş dönemidir, alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir. Evre 2, yüzeysel uyku dönemidir. Fronto-santral yerleşimli 12–14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K komplekslerinden oluşur, uykunun yaklaşık yarısı bu dönemde geçmektedir. Evre 3; derin uyku dönemidir. Yavaş dalgalı uyku olarak anılır, yüksek amplitüdü, yaygın ve düzensiz yavaş dalgalardan oluşur. Evre 3'ün zamanı yaş ile azalır, çok yaşlı kişilerde tam olarak kaybolabilir (20).

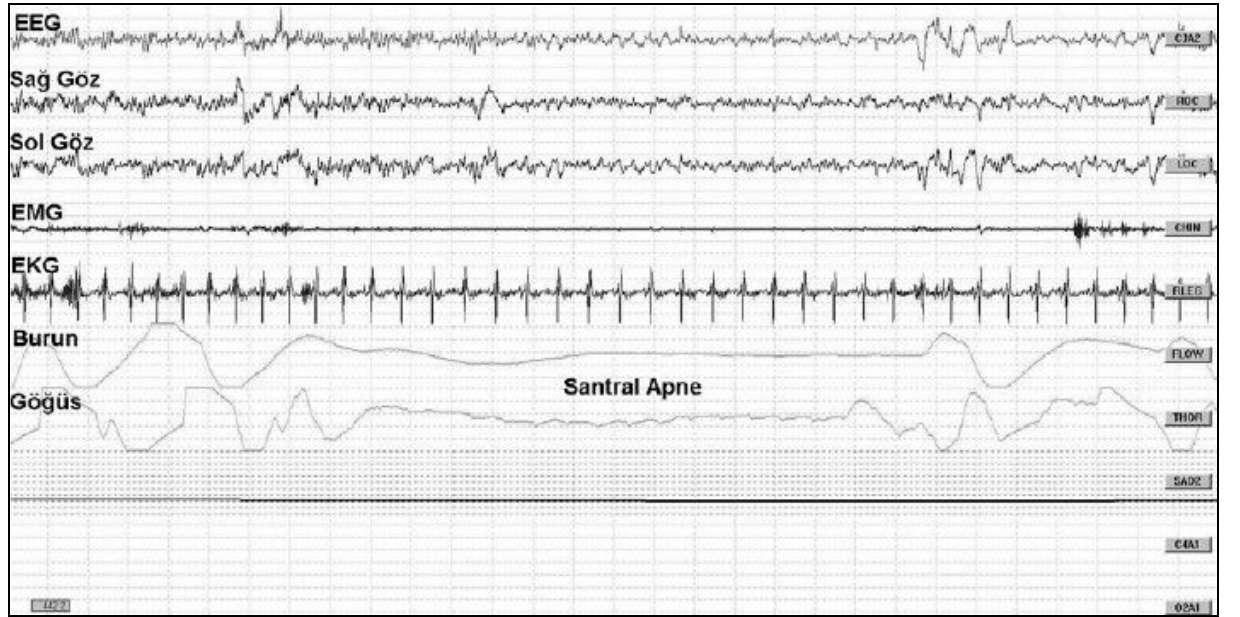
REM dönemi; düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğun iken diğer bazı durumlarda göz hareketleri çok az ya da yoktur. REM döneminin bu iki farklı durumu fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Yaşamın ilk birkaç dekadı sırasında REM dönemi doğumdaki total uyku zamanının %50'sini kapsarken, adolesan dönemde %20–25 oranına inmektedir (21).

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara “Uykuda solunum bozuklukları” (USB) denmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) 2005 yılında yeniden düzenlendiği uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2), Tablo 1'de görülmektedir. Pratik uygulamada hala eski sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır. Pratikte sık kullanılan eski sınıflama ile yeni sınıflamanın karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir (1).

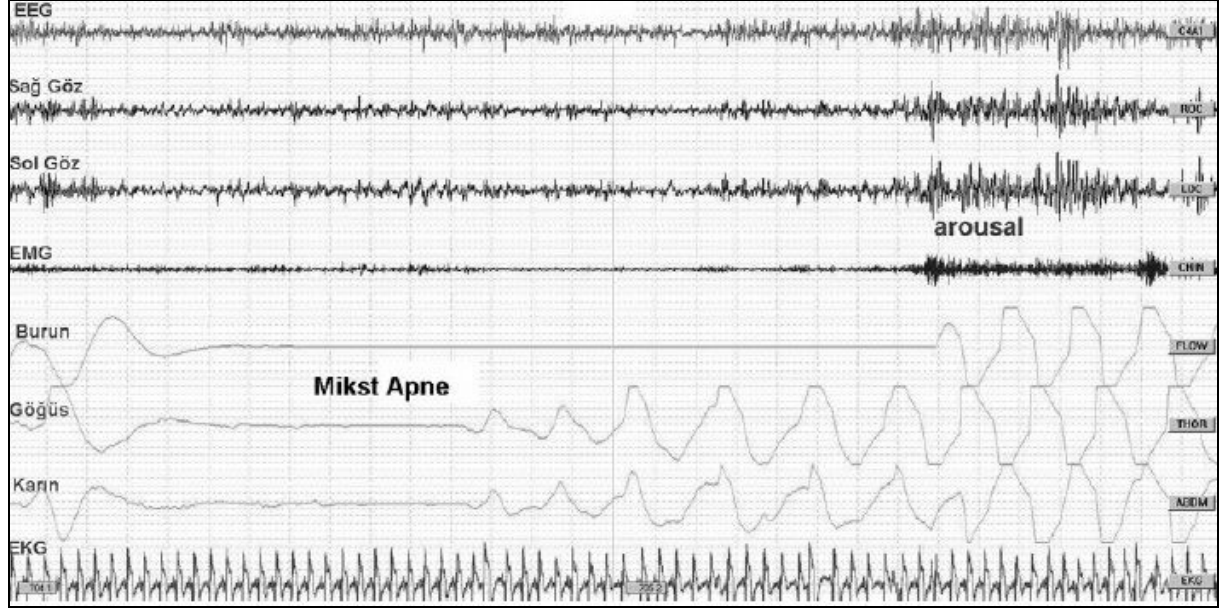
Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne; 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız veya burunda hava akımının olmamasıdır. Obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tipi vardır. Obstrüktif apne, solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmaması (Şekil 1); santral apne, hem solunum çabasının hem de hava akımının olmaması (Şekil 2); mikst apne, başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesi (Şekil 3) olarak tanımlanmaktadır (22).



Şekil 1: Obstruktif apne



Şekil 2: Santral apne



Şekil 3: Mikst apne

Hipopne: Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq\%30$ azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda $\geq\%4$ 'lük düşme olmasıdır veya 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az $\%50$ azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda $\%3$ 'lük düşme veya arousal gelişimidir (23).

Arousal: Mikro uyanıklık diyebileceğimiz, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (22).

RERA (Arousal ilişkili solunum çabası=Respiratory Effort Related Arousal): Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan solunum çabasında en az 10 saniye süreli artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur (22).

Solunumsal Arousal İndeks (SAİ): Uyku sırasında saat başına görülen toplam arousal sayısıdır.

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama "Solunum Sıkıntısı indeksi" olarak da isimlendirilmektedir. Bu indeksin 5'ten büyük olması halinde uyku apne sendromundan bahsedilir (23).

Tablo 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2)

| |
|---------------------------------------|
| 1. İnsomniler |
| 2. Uykuda solunum bozuklukları |
| 3. Santral orijinli hipersomniler |
| 4. Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları |
| 5. Parasomniler |
| 6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları |
| 7. İzole semptomlar |
| 8. Diğer uyku bozuklukları |

Tablo 2: Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması

| Pratik sınıflama | ICSD-2 (2005) |
|---|---|
| 1. Basit horlama | 'İzole semptomlar' içinde 'horlama' olarak sınıflandırılmıştır. |
| 2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu | OUAS'ın bir paterni olarak tarif edilmiştir. |
| 3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) | Aynı (USB'nin 2. başlığı) |
| 4. Santral uyku apne sendromu | Aynı (USB'nin 1. başlığı) |
| 5. Overlap sendromu | Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi başlığı altında 'pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağlı' ve 'alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı' alt başlıklar olarak sınıflandırılmıştır. |
| 6. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) | 'Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi' başlığı altında 'Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı' alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır |

Basit Horlama: Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OUAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (1, 22).

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu: Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda (ÜSY) rezistans artışı sonucu, toraks içi basınçta belirgin artışa yol

açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH) ile karakterize klinik durumdur (24).

Santral Uyku Apne (Central Sleep Apnea=CSA): AHI>5 ve apne-hipopnelerin % 50'den fazlasının santral tipte olduğu, sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle gün boyu uyku hali ile karakterize bir klinik tablodur. Hiperkapnik ve nonhiperkapnik (normokapnik veya hipokapnik) olmak üzere iki türde karşımıza çıkar (25, 26).

Overlap Sendromu: Solunum sistemi hastalıklarının (astım, kistik fibroz, interstisyel pulmoner fibrozis) OUAS'la birlikteliğini ifade eden, ancak daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve OUAS birlikteliği olarak bilinen ve kliniği hızlı progresyon gösteren hastalık tablosudur (27).

Uyku Hipoventilasyon Sendromları: AASM'nin 2007 yılında yayınladığı skora göre, uyku sırasında uyanırken supin pozisyonda bakılan arteriyel karbondioksit (PaCO₂) değerine göre ≥ 10 mmHg artış olması hipoventilasyon olarak tanımlanır. Uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksi sendromları; non-obstrüktif alveolar hipoventilasyon, idiyopatik konjenital santral alveolar hipoventilasyon, pulmoner parankim ve damar yapısına bağlı olanlar, uykuya ilişkili alt solunum yoluna bağlı hipoksi/hipoventilasyon, uykuya ilişkili nöromusküler ya da göğüs duvarına bağlı hipoksi/hipoventilasyondur (23, 28).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS): Morbid obez yani vücut kitle indeksi (VKİ) >40, diurnal hipoventilasyonu (gündüz hiperkapni, gece hiperkapnide 10 mmHg'lik artış), dispnesi ve hipersomnolansı olan hastaları tanımlamaktadır. Tabloya sıklıkla siyanoz ve pletorik görünüme neden olan hipoksemi ile sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme sebep olan pulmoner hipertansiyon eşlik etmektedir. Obezite-hipoventilasyon sendromu'na OUAS'ın eşlik etmesi nadir değildir. Uyku hipoventilasyon sendromunun bir parçasıdır ve apne-hipopneler olmaksızın gece boyunca desatürasyona yol açar (27, 29).

2.1.3. OUAS

2.1.3.1. Tanım

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Uyku sırasında ÜSY'de tekrarlayan obstrüksiyonlarla karakterizedir. Bu obstrüksiyona bağlı olarak, inspirasyonda en az 10 saniye süre ile hava akımı azalırsa hipopne, durursa apne olarak adlandırılır. Obstrüktif apne solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır. Mikst apne başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir. Genellikle alveoler ventilasyonun azalması ile oksijen desatürasyonu, obstrüksiyon uzun sürerse hiperkapni ortaya çıkar. Apne veya hipopnenin sonlanması çoğunlukla arousal ile olur. Tekrarlayan arousallar uyku bölünmelerine ve gündüz aşırı uykuya eğilime yol açar. Uyku apne sendromlu hastalarda PSG'de; yüzeyel uyku süresi (Non-REM evre 1, 2) artmış, derin uyku (Non-REM evre 3) periyodu azalmıştır. PSG ile belirlenen AHİ, hastalığın ağırlığının tek objektif göstergesidir.

OUAS açısından olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla AHİ dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: OUAS sınıflaması

| AHİ | OUAS ağırlığı |
|-------|---------------|
| <5 | Normal |
| 5-15 | Hafif |
| 15-30 | Orta |
| >30 | Ağır |

ICSD-2'ye göre kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler Tablo 4'te görülmektedir (26).

Tablo 4: OUAS tanı kriterleri (ICSD-2)

| |
|--|
| <p><i>Tanı için A, B ve D, veya C ve D varlığı gerekir.</i></p> |
| <p><i>A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı</i></p> <p>I. Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları</p> <p>II. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma</p> <p>III. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi</p> |
| <p><i>B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi</i></p> <p>I. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)</p> <p>II. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)</p> |
| <p><i>C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerinin gösterilmesi</i></p> <p>I. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay(apne, hipopne veya RERA)</p> <p>II. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)</p> |
| <p><i>D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç madde kullanımı ile açıklanamaması</i></p> |

2.1.3.2. Prevalans

Günümüzde OUAS'ın prevalansı erişkin popülasyonda kadınlarda %1,2-2,5, erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Young'ın 1993'te yaptığı Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında yaşları 30-60 arasında değişen 602 olgu PSG ile değerlendirilmiş; erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında OUAS tespit edilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak polisomnografiyle OUAS tanı oranı; 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (30). 1995 yılında İngiliz araştırmacı Stradling; 80'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını toplayarak (büyük sapmalara neden olduğundan Young'ın 1993'te yaptığı Wisconsin araştırmasını hariç tutmak suretiyle) AHİ kriterleri üzerinden prevalansı değerlendirmiştir; AHİ>5 olan hastalarda OUAS prevalansı

%1,5-5, AHİ>10 olan hastalarda OUAS prevalansı %0,8-3, AHİ>20 olan hastalarda OUAS prevalansı %0,3-0,7 saptanmıştır (31).

Ülkemizde OUAS prevalansı üzerine yapılmış bir çalışmada habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OUAS prevalansının ülke popülasyonuna uyarlanmasıyla OUAS prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmiştir (32).

2.1.3.3. Fیزیopatoloji

OUAS, uyku sırasında oluşan solunum durması epizodları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen klinik bir tablodur (33). OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendromdur, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır (2). Yaygın olarak kabul gören, uykuda üst solunum yollarının açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmik olarak aktifleşen orofaringeal dilatör ve abdükör kasların aktivitesine bağlı olduğu görüşüdür. Bu kasların oluşturduğu kuvvet üst solunum yollarında belirli bir alana uygulandığında üst solunum yollarını kollabe etmekte, diyafragma ve interkostal kaslar tarafından oluşturulan negatif basınçla bu kollaps aşımaya çalışılmaktadır (34). ÜSY'deki obstrüksiyon, yüksek pozitif emme basıncı ile ya da dilatör kasların zayıf etkisi ile meydana gelmektedir (35). Bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşıktır.

2.1.3.4. Tanı Yöntemleri

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse etkili bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı PSG'dir. Diğer yandan uyku çalışmaları zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır.

Emek ve maliyetin yüksek oluşunun yanında gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvarların sayısı da oldukça azdır. Bu nedenle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirmesi gerekir (Tablo 5). Bu yöntemler içerisinde en önemlisi klinik tanıdır (36).

Tablo 5: Tanı yöntemleri

| |
|---|
| 1- Klinik Tanı a-Öykü I-Semptomlar II-Risk faktörleri III-İlişkili hastalıklar b-Fizik muayene |
| 2- Radyolojik tanı a-Sefalogram b-Bilgisayarlı tomografi c-Manyetik rezonans d-Somnofloroskopi e-Akustik refleksiyon |
| 3- Endoskopik tanı a-Nasofarengolarengoskopi |
| 4- Polisomnografi |
| 5- Portabl kayıt teknikleri (HSS/HST) |
| 6- Yardımcı tanı yöntemleri a-Kan tetkikleri b-EKG c-SFT d-Kan gazları e-İdrar tetkikleri f-Akciğer grafisi g-Arteriyel kan basıncı h-EKO i-Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi -Multiple uyku latansı testi (MSLT) -Uyanıklığın korunması testi (MWT) -Pupillometri |

2.1.3.4.1. Klinik Tanı

2.1.3.4.1.1. Semptomlar

OUAS hastalar hem uyku hem de uyanıklık durumunu etkileyen semptomlara sahiptir. OUAS'ın semptomları Tablo 6'da görülmekte olup major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

Tablo 6: OUAS semptomları

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

Horlama, yumuşak damağın vibrasyonu sonucu sesin orofaringeal pasajdan geçmesi ile oluşmaktadır. OUAS sendromunun en erken ve en sık görülen semptomudur. Basit horlaması olanlarla OUAS'lı hastaların ayırımı için horlamanın niteliği ve sıklığını sorgulamak gerekir. OUAS'lı hastalarda habituel horlama (haftada en az 5 veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (1).

Gündüz belirtilerinden en sık görülen gündüz aşırı uykululuk halidir. Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Birçok akut ve kronik hastalık tablosunun da görülebilmesi nedeniyle düşük özgüllüğe sahiptir. Aşırı uykululuk; bireyin uyanık ve alert olması beklenen durumlarda uykululuk halidir (2, 37). Epworth ve Stanford Uykululuk Skalası gündüz uykululuğunu gösteren subjektif testlerdir. En yaygın kullanılanı Epworth Uykululuk Ölçeğidir (Epworth Sleepiness Scale ESS) (Tablo 7). Bu skala toplam sekiz durumu tarif eden ankettir ve bu sekiz durumun derecelendirmesi istenir. Her bir durum için 0 ile 3 arası puan verilir. 10 puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir (38).

Tablo 7: Epworth uykululuk skalası

| | | PUAN(0-1-2-3) |
|---|--|----------------------|
| 1 | Otururken veya okuma sırasında | |
| 2 | Toplantı veya tiyatro,sinema gibi yerlerde | |
| 3 | Sohbet konuşma sırasında | |
| 4 | Öğle yemeği sonrasında | |
| 5 | Televizyon izlerken | |
| 6 | Öğle sonrası uzanırken | |
| 7 | Bir saatten kısa yolculuklarda | |
| 8 | Araba sürerken kırmızı ışıkta beklerken | |

0:Hiç uyumam, 1: Bazen uyurum, 2: Genellikle uyurum, 3: Kesin uyurum

Diğer anket yöntemlerine göre en büyük avantajı ucuz ve kolay ve daha az vakit almasıdır. Diğer bazı objektif testler daha avantajlı olmasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süre yapılmaktadır. Bunlar arasında “multiple sleep latency test (MSLT)” sayılabilir (39).

OUAS’lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerinin farkında olmamaları nedeniyle, apnelere tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri ve yakınlarıdır. Apne epizotları sıklıkla 10-60 sn arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiyum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder (40).

Nokturnal aritmiler, OUAS’lıların %50’sinde mevcuttur, apne sırasında önce bradikardi sonrasında taşikardi görülmesi sıktır. Olguların yaklaşık yarısında geceleri göğsün üst kısmında ve boyun bölgesinde terleme ve huzursuzluk mevcuttur.

2.1.3.4.1.2. Risk faktörleri

OUAS’da başlıca risk faktörleri; yaş, cinsiyet, obezite, ırk, artmış boyun çevresi, genetik, eşlik eden hastalıklar, sigara, alkol ve ilaç kullanımınıdır.

Yaş: Faringeal rezistans erkeklerde yaş ile artmaktadır. Yaşlanma ile kilo alımı, üst solunum yolu dilatatör kas tonusunun azalması, doku elastikiyetinin bozulması, vücut yağ dağılımı ve artan diğer hastalıklar, kullanılan ilaçlar uyku apne sendromu riskini artırmaktadır.

Cinsiyet: Erkek/kadın oranı 2/1’dir. Başlangıçta, kadınlarda böylesine az görülmesi östrojenle ilişkilendirilmiş ve hatta bulguları ağır erkek olgularda östrojen kullanılmışsa da izleme çalışmaları bu yaklaşımın geçerli olmadığını ortaya koymuştur. Erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni androjenik yağ dağılımının santral niteliği olup boyun çevresinde yoğunlaşması olarak gösterilmektedir (41).

Obezite: Obezitenin en önemli göstergesi, VKİ’dir. VKİ’nin 28’in üzerinde olması uyku apne sendromu riskini obez olmayanlara göre 8-12 kat arttırmaktadır (41). Genel olarak her 10 kilo artışın uykuda apne riskini iki kat arttırdığı ileri sürülmektedir (42). Obezite, tek başına apneye yol açabilecek bir faktördür. Öte yandan uyku apne sendromu

olgularında oluşan metabolik değişiklikler obeziteye yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarının bu noktaları da kapsayacak şekilde planlanması daha uygun olacaktır.

Boyun çevresi: Obezitede yüzeysel yağ dokuları artar ve bu dokular dışardan farengial lümeneye baskı uygular. Boyun çevresi genişliğinin kadınlarda 38 cm'nin, erkeklerde 43 cm'nin üzerinde olması OUAS varlığı için anlamlı kabul edilmektedir (31).

Genetik: Pozitif aile öyküsü solunumsal uyku bozukluğu riskini iki ile dört kat arasında arttırmaktadır (43).

Alkol ve ilaçlar: Etanol alımı OUAS'lı hastalarda ÜSY kas tonusunu azaltarak ve arousal yanıtını deprese ederek apne sıklığını ve süresini arttırmaktadır. Benzodiazepenler, kloralhidrat ve genel anestezide kullanılan maddeler de apneleri ağırlaştırıcı etkiye sahiptir (44).

2.1.3.4.1.3. İlişkili Hastalıklar

OUAS ile pek çok klinik tablo arasında büyük bir overlap vardır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo 8'de görülmektedir (22, 40, 45, 46).

Tablo 8: OUAS'la ilişkili hastalıklar

| |
|---|
| Üst solunum yolu patolojileri Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, alerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları |
| Akciğer hastalıkları Obstrüktif (KOA, astım) ve restriktif akciğer hastalıkları |
| Endokrin hastalıklar Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite |
| Kardiovasküler hastalıklar ASKH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler |
| GİS hastalıklar Gastro-özofageal reflü |
| Kollajen doku hastalıkları SLE, romatoid artrit, CREST sendromu |
| Nörolojik hastalıklar Nöropatiler, primer kas hast., spinal hast., M. Gravis |
| Psikiyatrik hastalıklar Depresyon, psikoz |

2.1.3.4.1.4. Fizik Muayene Bulgular

OUAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Örneğin obezite OUAS için önemli bir risk faktörü olmasına karşı %50 oranında obez olmayan kişilerde de görülmektedir (22, 40, 45, 46).

En klasik fizik muayene bulguları büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli uvula, hipertrofik tonsildir. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir. Birçok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (47).

2.1.3.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Yardımcı tanı yöntemleri; kan tetkikleri, idrar tetkikleri, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, arteriyel kan basıncı, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), gündüz aşırı uyku hali değerlendirilmesidir.

Kan tetkikleri OUAS'a yol açabilecek hastalıklar (hipotiroidi, akromegali, obezite nedenleri vb.) ve komplikasyonları belirlemede yardımcıdır.

Akciğer grafisi OUAS'a eşlik eden bazı akciğer hastalıklarının ve komplikasyonlarının saptanmasında yararlı olabilir. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle normal veya restriktif patern izlenir. OUAS'la ilgili olarak iki solunum fonksiyon testi bulgusu tanımlanmıştır. Bunlar; ekspire edilen vital kapasitenin %50'sindeki akım hızının (FEF₅₀), inspire edilen volümün %50'sindeki akım hızına (FİF₅₀) oranının (FEF₅₀/FİF₅₀) >1 olması ve akım volüm eğrisinde "testere dişi" bulgusudur (48).

Arteriyel kan gazları gündüzleri genellikle normaldir. Overlap sendromu veya OHS gibi uykuda solunum bozuklukları ise gündüz hipoksi ve hiperkapnisi ile karakterizedir (49).

EKG'de sinüs bradikardisi, sinüs duraklamaları, sinoatriyal blok, prematüre ventriküler atımlar, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, kompleks ventriküler ektopiler, EKO'da kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gözlenebilir (48).

2.1.3.4.3. Radyolojik Tanı

Üst solunum yolunun görüntülenmesi, OUAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir. Radyolojik tanının, uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde de önemli yeri vardır (50).

Sefalometri: Baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümü üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları arasındaki mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılarak kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak dokusuna ait anormalliklerin saptandığı bir ölçüm yöntemidir. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir.

Bilgisayarlı Tomografi: Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında üstün kemik ve yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak bulunan noninvaziv, kolay uygulanabilir ancak pahalı ve radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir.

Manyetik Rezonans: OUAS'lı olgularda adipoz doku dahil üst solunum yolu ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal ve koronal planlarda görüntüleyebilen, güçlü, uykuda ve uyanıkken uygulanabilen, noninvaziv bir yöntemdir.

Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda üst solunum yolunun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. İnceleme sırasında dil ve farengeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. Antero-posterior görüntüler alınmadıkça yalnızca iki boyutlu görüntü sağlar. Radyasyon maruziyetinin olması, rutin kullanımı sınırlamaktadır.

Akustik Refleksiyon: ÜSY'ye gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir (51). ÜSY'nin dinamik görüntüsüne imkan sağlar, fakat ÜSY'nin anatomik yapısı hakkında bilgi vermez.

2.1.3.4.4. Endoskopik Tanı

Nazofarengolarenoskopi: OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi ve derecesini belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir.

İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir.

2.1.3.4.5. Polisomnografi

Uykuda solunum bozukluklarının tanısının altın standart yöntemidir. PSG, uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanır (52). Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler: EEG, EOG, elektromyografi (EMG), EMG-submentalis, oro-nazal hava akımı, torako-abdominal hareketler, oksijen saturasyonu, EKG, EMG-tibialis ve vücut pozisyonudur. Polisomnografi kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Kayıtların yorumu, manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılır. Tablo 9’da OUAS’da PSG endikasyonları görülmektedir (53).

Tablo 9: PSG endikasyonları

| |
|---|
| 1-Uykuda solunum bozuklukları (USB): *USB tanısında *CPAP ve BİPAP cihazının titrasyonunda *USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında *CPAP tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde |
| 2-Diğer solunumsal hastalıklarda, USB semptomları varsa |
| 3-Narkolepsi |
| 4-Parasomni ve uyku ile ilişkili semptomlar |
| 5-Periyodik bacak hareketi hastalığı |
| 6-İnsomni ile birlikte olan depresyon |
| 7-Sirkadiyen ritim bozuklukları |

2.1.3.5. Tedavi

OUAS tedavisinde amaç;

- Solunumsal olayları en aza indirmek (AHI< 5),
- Uyku yapısını düzeltmek ve gündüz yakınmaları ortadan kaldırmak,
- Komplikasyonları (hipertansiyon, myokard infarktüsü, stroke, erken ölüm vb.) önlemek,
- Kaza yapma riskini azaltmak,
- Yaşam kalitesini arttırmaktır.

Hastalığın tedavisinde günümüze kadar denenmiş ve halen geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri vardır. Buna göre hastaların tedavileri ne şekilde olursa olsun, öncelikle uyulması ve uygulanması gereken “genel önlemler” temel tedavi prensibidir (54). Hastalığın etyolojisi ve apne–hipopne oluşum fizyopatolojisi dikkate alındığında, öncelikle hastalığın gelişimindeki risk faktörlerini ortadan kaldırmak gerekmektedir. Ayrıca hayata geçirilmesi gereken yaşam biçimi değişiklikleri vardır.

Kilo vermek: Obezite OUAS’da en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle santral obezite, hem ÜSY açıklığını daraltarak, hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OUAS’a eğilimi artırmaktadır. Ayrıca obezite hipoksemiye provake eder, akciğer volümlerini etkiler ve ÜSY kollapsını kolaylaştırır. Obezlerde lateral farengeal yağ yastıkları ve farenks seviyesinde subkütan yağ dokusu artmıştır. Dolayısıyla obez OUAS’lılarda ÜSY daha dardır. Zayıflayan OUAS’lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir (55).

Yatış pozisyonunu değiştirmek: Çeşitli çalışmalarda hastalar sırt üstü yattıklarında, yanlarına ya da yüzüstü yatmalarına göre horlamanın şiddeti artmaktadır. Pijama ve ya atletin, sırtta denk gelecek yerine tenis topu veya benzeri bir cisim tutturmak; böylece sırt üstü dönmeyi engellemek, pozisyonel OUAS olan hastalarda yararlı olabilir. Ayrıca baş ve boynun 30-60 derece elevasyonunu, OUAS üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (55) .

Alkol, sigara, sedatif ve hipnotiklerden uzak durmak: Obstrüktif uyku apnelerini arttıran faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Ancak sigara ve çevresel

maruziyetin de hava yolu enflamasyonunu artırarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir. Alkol, diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatatör kaslarının elektromyografik aktivitesini, nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece farenks kollapsı kolaylaşır. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı ise; orofarenksin ve larenksin rijiditesini sağlamada önemli rol oynayan kasları innerve eden sinirlerin aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını kolaylaştırır (55).

Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma: Özgün tedaviyi kullanmayan olgular gündüz aşırı uyku eğiliminin trafik ve iş kazası riskini arttırdığı konusunda uyarılmadır (55).

Eşlik eden hastalıkları tedavi etmek: Akromegali ve hipotirodi gibi uyku apne sendromuna zemin hazırlayan sorunlar tedavi edildiğinde uyku ile ilgili sorunlar azalacaktır (55).

Medikal tedavi: Hiçbir medikal tedavi hipotiroidi ve akromegali tedavisi dışında OUAS'ı tedavi etmek için yeterince etkili olmamıştır. OUAS tedavisinde teofilin, protriptilin, medroksiprogesteron asetat kullanılmıştır, ancak bu ilaçlar ya da araştırmada olan ilaçların hiçbiri OUAS tedavisinde başarılı olamamıştır. OUAS'a yönelik medikal tedavide, uyku paternini düzenleyiciler (protriptylin, paroksetin, fluoksetin, klonidin), solunum uyarıcıları (progesteron, teofilin), asetazolamid (alveoler ventilasyon artırır) ve modafinil (gündüz aşırı uykuyu ortadan kaldırır) gibi ilaçlar kullanılmasına karşın OUAS tedavisinde kabul gören bir farmokolojik ilaç yoktur. Oksijen tek başına desaturasyonları azaltmakta ancak apne sayı ve sürelerinde artışa neden olabilmektedir. Hafif dereceli overlap sendromlu (OUAS+KOAH) hastalarda REM uykusunda görülen desaturasyonları düzeltmek amaçlı tek başına kullanılabilir (55).

Ağız içi araç tedavisi: Ağız içine yerleştirilen araçlar, her hasta için özel olarak hazırlanan, dilin geriye kaçmasını ve alt çenenin retropozisyonunu engelleyen cihazlardır. Araçlar mandibuler ilerletici araçlar, yumuşak damak kaldırıcı araçlar ve dil tutucu araçlar olarak üç kategoride sınıflandırılır. Bunlardan en çok kullanılan mandibuler ilerletici aygıtlardır. AASM tarafından ağız içi araçların endikasyonları; habitüel horlama (AHİ<5) veya kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OUAS'lı hastalar, orta dereceli OUAS'lı hastalar, CPAP tedavisinin reddedildiği, tolere edilemediği veya cerrahi endikasyon olmayan ağır dereceli OUAS'lı hastalardır (56).

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi: Uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tüm pozitif hava yolu basınç (PAP) cihazlarının amacı üst solunum yollarının uykuda açık kalmasını sağlamak ve ventilasyonu düzenlemektir (57). PAP tedavisinde en fazla kullanılan, uykuda solunum bozuklukları içinde en sık karşılaştığımız OUAS tedavisinde altın standart olan sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) cihazıdır (58).

CPAP, mekanik yolla pozitif basınç vererek ÜSY açıklığını sağlayan bir makinedir. AASM tarafından, AHİ saatte 15 ve üzeri olan hastalarda semptom varlığına bakılmaksızın, AHİ 5 ve üzeri olan hastalarda ise gündüz aşırı uyku hali olanlara, CPAP başlanması önerilmektedir. CPAP ile uyku boyunca ÜSY açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal olayların oluşumu engellenir. CPAP tedavisi altında uygulanan polisomnografi ile OUAS'lılarda uyku boyunca; obstrüktif apne-hipopnelerin ve horlamanın yok olduğu, artmış solunum çabası ve kalp atımlarının normale döndüğü, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı gösterilmiştir. OUAS'lı hastalarda evre 3-4 ve REM uykusu azalır, hatta tamamen kaybolabilir. Derin uyku uyuyamayan bu hastalarda gece boyunca tekrarlayan arousallar söz konusudur. CPAP ile geçirilen ilk gecede arousallar ve uyku bölünmeleri kaybolur, sıklıkla evre 3-4 ve REM uykusunda rebound artış ortaya çıkar. Rebound etki diğer günlerde azalır ve tedavinin yaklaşık bir haftası tamamlandığında uyku yapısı tamamen düzelmiş olur. Arousalların CPAP'a rağmen devam etmesi ÜSY rezistansının engellenemediğinin belirtisidir. Apne ve hipopnelerin ortadan kalkmasına rağmen sebat eden arousal ve/veya horlama da aynı şekilde CPAP tedavisinin yeterince etkin olmadığının göstergesidir. OUAS'lılarda CPAP tedavisi ile uyku boyunca solunumsal parametrelerin ve uyku kalitesinin düzelmesi, gerek gece ve gündüz görülen klinik semptomların ve gerekse tüm sistemlere ait patolojilerin düzelmesini sağlar.

İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BİPAP) 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. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda denenmelidir. CPAP titrasyonu yapılmış ve genellikle 12 cm H₂O ve üstü titrasyon basıncı saptanmış olgularda BİPAP tedavisine geçilmektedir. Dolayısıyla bu tedavi şekli CPAP tedavisini tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin

varlığında (KOAHA, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu vb.) uygulanmalıdır.

Otomatik pozitif hava yolu basıncı (APAP), verilen pozitif basıncın otomatik ayarlanması prensibine dayanır (59). Obezite hipoventilasyon sendromunda ve Uvulopalatofaringoplasti operasyonu geçirmiş olanlarda da kullanılması önerilmez (60).

Cerrahi tedavi: Primer cerrahi tedavi için; cerrahi müdahaleyle düzeltilebilecek ciddi anatomik obstrüksiyonu olan hafif derecede OUAS olan hastalar değerlendirmeye alınmalıdır. Sekonder cerrahi tedavi ise PAP tedavisinin yetersiz veya etkili olmadığı veya hastanın PAP tedavisini tolere edemediği veya kabul etmediği durumlarda düşünülmelidir. Ek olarak cerrahi tedavi, fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyon nedeniyle, diğer tedavi yöntemlerinin başarısını etkilemek veya diğer tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttırmak için kullanılabilir (61). USB’de en çok uygulanan nazal cerrahi müdahaleler; alt konka cerrahisi, septoplasti, orta konka ameliyatları ve fonksiyonel endoskopik sinüs ameliyatlarıdır (62). Diğer cerrahi yöntemler; orofarenks cerrahisi (uvulopalatofaringoplasti), hipofarenks cerrahisi, kraniyofasial cerrahi, maksillomandibuler ilerletme ameliyatlarıdır (62).

2.1.3.6. OUAS Sonuçları

Sağlıklı kişilerde de uykuda solunum sistemi açısından olumsuz değişiklikler yaşanırken, OUAS’lı hastalarda bu durum morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OUAS’ın uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir (Tablo 10) (33, 63). OUAS’da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur (63, 64).

1-Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları), 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 arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir.

Ancak önemli olan nokta bu iki olayın birbirinden bağımsız olmadığıdır. Bu iki durum birbirini etkilemekte, ortak faktör olarak rol oynayarak OUAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedir.

Tablo 10: OUAS'ın sonuçları

| | |
|-------------------------|--|
| Kardiyovasküler | Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği Aritmi Sol kalp yetmezliği |
| Akciğer | Bronş aşırı duyarlılığı Overlap sendromlar |
| Nöroloji | Serebrovasküler hastalıklar Sabah baş ağrısı Gündüz aşırı uyuklama Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku |
| Psikiyatri | Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete |
| Endokrin | Libido azalması Empotans |
| Nefroloji | Noktüri Proteinüri Nokturnal enürezis |
| Gastrointestinal | Gastroözafageal reflü |
| Hematoloji | Sekonder polisitemi |
| Sosyoekonomik | Trafik ve iş kazaları Yaşam kalitesinde azalma Evlilik sorunları Ekonomik kayıplar |
| Diğer | İştme kaybı, glokom |

2.1.3.6.1. OUAS Kardiyovasküler Sonuçları

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalara ait en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sisteme aittir (65, 66). Obstrüktif uyku apnesi sendromu ile birlikte görülen kardiyovasküler hastalıklar sıklık sırasına göre sistemik arteriyel hipertansiyon (%30-60), pulmoner hipertansiyon (%20-30), koroner arter hastalığı (KAH) (%20-30) ve konjestif kalp yetersizliği (%5-10) dir (67-69). Normal koşullarda uyku sırasında, kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde de çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bu değişiklikler OUAS'lı hastalarda çok daha belirgin olmakta, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (70). OUAS varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olarak işaret edilmektedir (71). OUAS'ın tekrarlayan apneik epizodlar ile kardiyovasküler sistemi; hipoksi sikluslarına, yüksek negatif intratorasik basınca ve arousallarla sempatik sistem aşırı stimülasyonuna maruz bırakarak, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde yer aldığı saptanmıştır. OUAS'a eşlik eden kardiyovasküler patolojiler Tablo 11'de gösterilmiştir (70, 71).

Tablo 11: OUAS'a eşlik eden kardiyovasküler patolojiler

| |
|--|
| 1. Sistemik hipertansiyon |
| 2. Koroner arter hastalığı |
| 3. Kardiyak aritmiler 1. Bradikardiler *Sinüs bradikardisi *Atriyoventriküler blok 2. Taşikardiler *Supraventriküler taşikardi *Atriyal fibrilasyon *Ventriküler taşikardi |
| 4. Kalp yetmezliği 1. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu 2. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu 3. Konjestif kalp yetersizliği |
| 5. Serebrovasküler hastalık |
| 6. Pulmoner hipertansiyon |

2.1.3.7. Pro-BNP, CRP, Homosistein ve Kardiyak Belirteçler

BNP kardiyak bir nörohormon olup myokardiyal hipoksemi ve ventriküler volüm ekspansiyonu sonucunda myositlerden sentezlenmektedir. Pro-BNP, BNP'nin öncü molekülüdür, NT-proBNP ise pro-BNP'nin N terminal ucudur. Konjestif kalp yetmezliği tanısında, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Kapak hastalıklarında, kalp transplantasyonu öncesi ve sonrası, koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü, kardiyopulmoner bypass ve koroner arter cerrahisi durumlarında değişiklikler gösterdiği saptanmıştır (72, 73). Pro-BNP ve OUAS arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada özellikle hipertansif OUAS'lı hastalarda, normotansif olanlarına göre, nazal CPAP tedavisiyle serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (4). Kita ve arkadaşları, OUAS'lı hastalarda gece saat 02:00-06:00 arasında serum BNP düzeylerinin artmış olduğunu ve etkili CPAP tedavisiyle düzeldiğini göstermişlerdir (5). Moller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, orta şiddette OUAS'lı hastalarda 14 ay CPAP kullanımı sonrasında BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (6). Çifçi ve arkadaşları çalışmalarında, altı aylık CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeyinde anlamlı değişiklik saptamamış ve pro-BNP serum düzeyinin OUAS ciddiyeti ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (7).

CRP, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır, karaciğerde sentezlenir ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum CRP düzeyleri, kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmaktadır (74). Serum CRP seviyesinin aterogenez gelişiminde direkt rol oynadığı ve OUAS'lılarda arttığını gösteren çalışmalar vardır (75-77).

Homosistein, diyetle alınan ve metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan, sülfür içeren bir aminoasittir. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma, plazma total homosistein seviyesi artışının periferik arter oklüzyonu, KAH, serebrovasküler hastalık için diğer konvansiyonel risk faktörleri olan hiperlipidemi ve sigara içimi gibi bir yüksek risk faktörü olduğunu doğrulamıştır. OUAS'lı hastalarda apneler sırasında gelişen O₂ desaturasyonlarına bağlı intermitten hipoksi ya da uyku evrelerinde görülen bozulmalar, OUAS'lı hastalarda homosisteinemi nedeni olabilir (11, 12).

CK, CK-MB ve kardiyak troponinler kardiyak belirteçler olarak adlandırılırlar. Kardiyak belirteçler, miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında lenfatikler ile dolaşıma

geçmektedirler. Bir çalışmada OUAS'lı hastalarda gelişen nokturnal hipoksinin myosit hasarına neden olduğuna ve gelişen bu hasarın da kan troponin düzeylerini yükselttiğine işaret edilmiştir (8). Ancak Çifçi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, altı aylık CPAP tedavisi sonrası serum CK-MB ve troponin I düzeylerinin değişmediği ve OUAS'ın ciddiyeti ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın şekli

Bu çalışma Haziran 2011 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında, prospektif olarak yapılmıştır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 13.06.2011 tarih ve 20908 sayılı karar ile onay alınmıştır.

3.2. Olgu seçimi ve hastalar

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında Haziran 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında yapılan PSG sonucu ile OUAS tanısı konulan ve tedavisinde CPAP tedavisi verilen 33 hasta prospektif olarak 6 aylık takibe alındı.

Dahil etme kriterleri

- OUAS tanısı alan ve CPAP cihazı önerilen
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- 18-65 yaş arasında olan
- Solunum fonksiyon testi (SFT) normal olan
- EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF) \geq %60 olan hastalar

Hariç bırakma kriterleri

- EKO'da kardiyak yetmezlik saptanan
- Solunum sisteminde restriktif/obstrüktif bir patoloji olan hastalar.

Hastalara yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Hastalardan PSG öncesi detaylı bir anamnez alındı. Her hastaya akciğer grafisi çekildi ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Hastalara kalp yetmezliği dışlanması açısından EKO yapıldı. Hastalar CPAP titrasyonunun yapılacağı polisomnografi kaydına alındı.

3.3. Polisomnografi

Hastalar saat 20:00'da uyku laboratuvarına kabul edildi. Hastalara yapılacak işlem anlatıldı. Hasta onamı alındıktan sonra hasta ile ilgili yaş, cinsiyet, ek hastalık ve kullandıkları ek ilaçları içeren bilgi formu oluşturuldu. Polisomnografi kaydı öncesi hastalardan 6 cc kan alındı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku ünitesindeki somnoscreen PSG serial:0369 cihazı kullanılarak 5-8 saat süreyle gece uyku sırasında ölçümler yapıldı ve kaydedildi. PSG'de, 2 adet elektroensefalografi (EEG) (C3A2-O2A1), 2 adet elektrookülogram (EOG), bir adet çene ve bir adet bacak elektromiyogram (EMG), bir adet elektrokardiyografi (EKG) kaydı, oronasal hava ölçümü (ornasal termistör), parmaktan bakılan pulse oksimetre yoluyla hemoglobinin oksijen saturasyonu, pozisyon durumu, göğüs ve karın solunum hareketleri kaydedildi. Kayıt sabah hastaların uyandıdığı saatte sonlandırıldı.

3.4. Uyku kayıtlarının değerlendirilmesi

Hastaların uyku skorlamaları 2007 AASM kuralları ile 30 saniyelik epoklar halinde skorlandı (21). 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız veya burunda hava akımının olmaması apne, hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq 30\%$ azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda $\geq 4\%$ lük düşme olması hipopne olarak kabul edildi.

3.5. Serum örneklerinin alınma ve saklanma koşulları

Hastalardan CPAP titrasyonunun yapıldığı PSG öncesinde 6 cc kan alındı. Alınan kanlar 5000 devirde 5 dk. santrifüj edildikten sonra serumları alınarak pro-BNP, CRP, homosistein ve kardiyak belirteçler (CK, CK-MB, troponin T) çalışmak üzere eksi 80°C'de saklandı.

3.6. CPAP tedavisini değerlendirme

CPAP cihazı önerilen hastalara cihazları anlatıldı ve nasıl kullanmaları gerektiği konusunda eğitim verildi. 1., 3. ve 6. ayda poliklinik kontrollerine çağrıldı, şehir dışında yaşayan hastalara telefonla ulaşıldı. Yüz yüze ya da telefonla yapılan kontrollerde hastalara cihazları ile ilgili sorunları olup olmadığı, basınçlardan memnun olup olmadıkları ve cihazları en az kaç saat kullandıkları soruldu. Cihazını düzenli kullanmayan ya da telefonla bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Başlangıçta 33 hasta alındı, EKO'da

kalp yetmezliği bulguları saptanan 2 hasta ve kontrollere gelmeyen 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan CPAP tedavisinin 6. ayında tekrar 6 cc kan alındı ve kanlar santrifüj edilerek bekletilmeden eksi 80 °C’de saklandı.

3.7. Serum örneklerinin çalışılması

Serum örnekleri çalışılacağı gün eksi 80 °C’den çıkartıldı. Pro-BNP, Cobas E170 modüler sistem cihazında elektrokemiluminesans yöntemiyle; CRP, Cobas Hitachi-modüler DPP cihazında immunitürbidimetrik yöntemiyle; homosistein, BN Prospec Siemens cihazında immunonefelometrik yöntemiyle; CK, Cobas Hitachi-modüler DPP cihazında enzimatik (NAC-N-acetyl-L-cysteine) yöntemle; CK-MB, Cobas Hitachi-modüler DPP cihazında immünoinhibisyon yöntemiyle; troponin T, Cobas e 411 cihazında elektrokemiluminesans yöntemiyle çalışıldı.

3.8. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran) yanı sıra parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Pro-BNP ölçümlerinin dağılımının normal olmaması dışında uç değerlerinin çok olması sebebiyle bu parametreye Logaritmik dönüşüm uygulanmış, tablolara yazılan değerler ise antilogaritmaları alınarak yazılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin başlangıca göre 6 ay takiplerinin değerlendirmelerinde Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret tesit kullanıldı. Hipertansiyona göre pro-BNP değerlendirmelerinde ise Mann Whitney U test kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkilerde Spearman’s korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ ve $p<0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Haziran 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 30 hastanın yaş ortalaması $46,53 \pm 9,78$ yıl olup 6'sı (%20) kadın, 24'ü (%80) erkekti. 19 (%63,3) hasta hiç sigara içmemiş, 5 (%16,7) hasta halen sigara içmekte ve 6 (%20) hasta da sigarayı bırakmıştı. Hastaların VKİ'leri $34,12 \pm 5,89$ kg/m^2 olup, 26 kg/m^2 ve 51 kg/m^2 arasında değişmekte; boy ortalamaları $168,13 \pm 10,23$ cm olup, 146 cm ve 183 cm arasında değişmekte; kilo ortalaması ise $96,53 \pm 17,55$ kg olup, 65 kg ve 142 kg arasında değişmekteydi (Tablo 12).

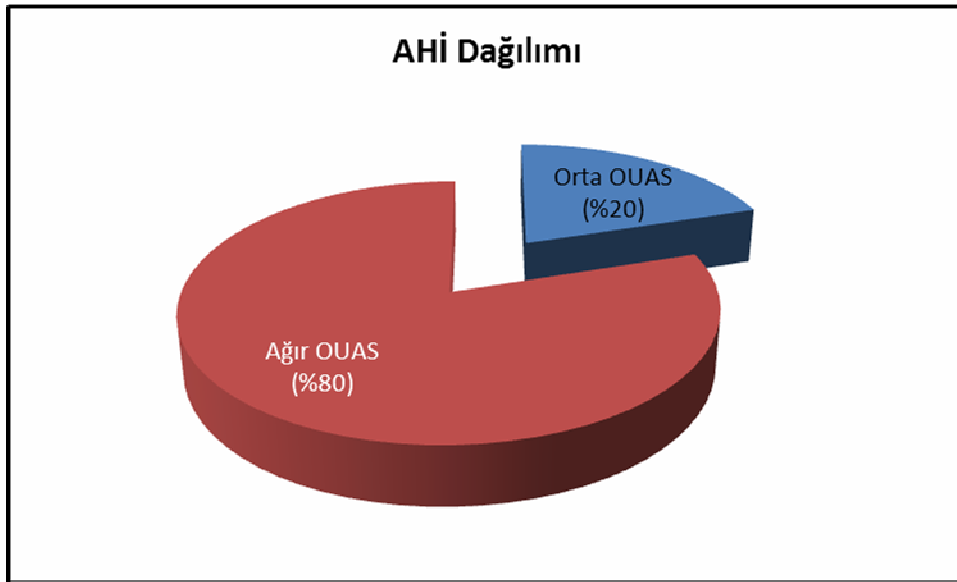
Tablo 12: Hastaların özellikleri

| | | n | % |
|-------------------------|-------------|----------------|--------------------|
| Cinsiyet | Kadın | 6 | 20,0 |
| | Erkek | 24 | 80,0 |
| Sigara Öyküsü | Kullanmamış | 19 | 63,3 |
| | Kullanıyor | 5 | 16,7 |
| | Bırakmış | 6 | 20,0 |
| | | Min-Max | Ort±SD |
| Yaş | | 27-64 | $46,53 \pm 9,78$ |
| Boy (cm) | | 146-183 | $168,13 \pm 10,23$ |
| Kilo (kg) | | 65-142 | $96,53 \pm 17,55$ |
| VKI (kg/m^2) | | 26-51 | $34,12 \pm 5,89$ |

Hastaların AHİ ortalaması $51,43 \pm 25,10$ olup, 15 ile 119 arasında değişmekteydi. Kullanılan CPAP basınç ortalaması $7,43 \pm 1,75$ cm H₂O, CPAP tedavisi sonrası AHİ ortalaması ise $5,91 \pm 7,54$ idi. Hastalar AHİ'lerine göre gruplandırıldığında; 6 (%20) hasta orta dereceli OUAS grubunda, 24 (%80) hasta ağır dereceli OUAS grubundaydı (Tablo 13, Şekil 4).

Tablo 13: AHİ ve CPAP ölçümleri dağılımı

| | | Min-Max | Ort±SD |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| AHİ | | 15-119 | 51,43±25,10 |
| Basınç (cm H₂O) | | 4-12 | 7,43±1,75 |
| CPAP Sonrası AHİ | | 0,00±36,00 | 5,91±7,54 |
| | | n(%) | n(%) |
| AHİ | Orta dereceli OUAS | 6 | 20,0 |
| | Ağır dereceli OUAS | 24 | 80,0 |

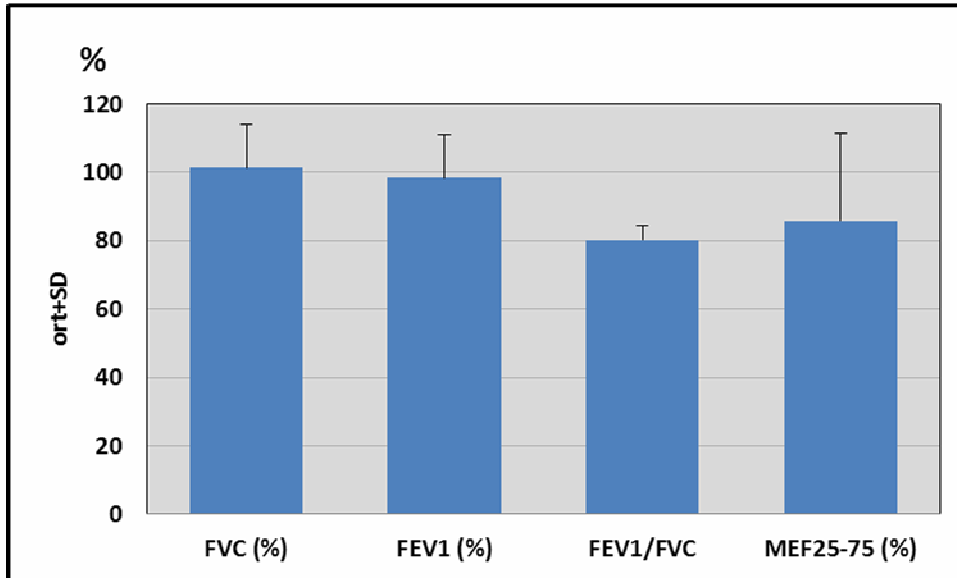


Şekil 4: AHİ düzeyleri dağılımı

Hastaların solunum fonksiyon parametre değerleri; FVC (zorlu vital kapasite) mutlak değeri ortalaması 4059±1002,48 ml, FVC beklenenin % ortalaması 101,30±12,52, FEV₁ (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm) mutlak değeri ortalaması 3247,62±776,32 ml, FEV₁ beklenenin % ortalaması 98,37±12,76; FEV₁/FVC (zorlu ekspirasyon 1. saniyedeki volümünün zorlu vital kapasiteye oranı) oranı ortalaması 80,27±4,30, MEF₂₅₋₇₅ (zorlu vital kapasitenin %25'i ile 75'i arasındaki ortalama akım) mutlak değer ortalaması 3320,67±1181,98 ml ve MEF₂₅₋₇₅ beklenenin % ortalaması 85,83±25,59 idi (Tablo 14, Şekil 5).

Tablo 14: Solunum fonksiyon testi ölçümlerinin dağılımı

| | Min-Max | Ort±SD |
|---------------------------------|-----------|-----------------|
| FVC (ml) | 1890-6130 | 4059,33±1002,48 |
| FVC (%) | 78-129 | 101,30±12,52 |
| FEV₁ (ml) | 1520-4840 | 3247,62±776,32 |
| FEV₁ (%) | 67-125 | 98,37±12,76 |
| FEV₁/FVC | 71-88 | 80,27±4,30 |
| MEF₂₅₋₇₅ (ml) | 1420-6270 | 3320,67±1181,98 |
| MEF₂₅₋₇₅ (%) | 42-145 | 85,83±25,59 |

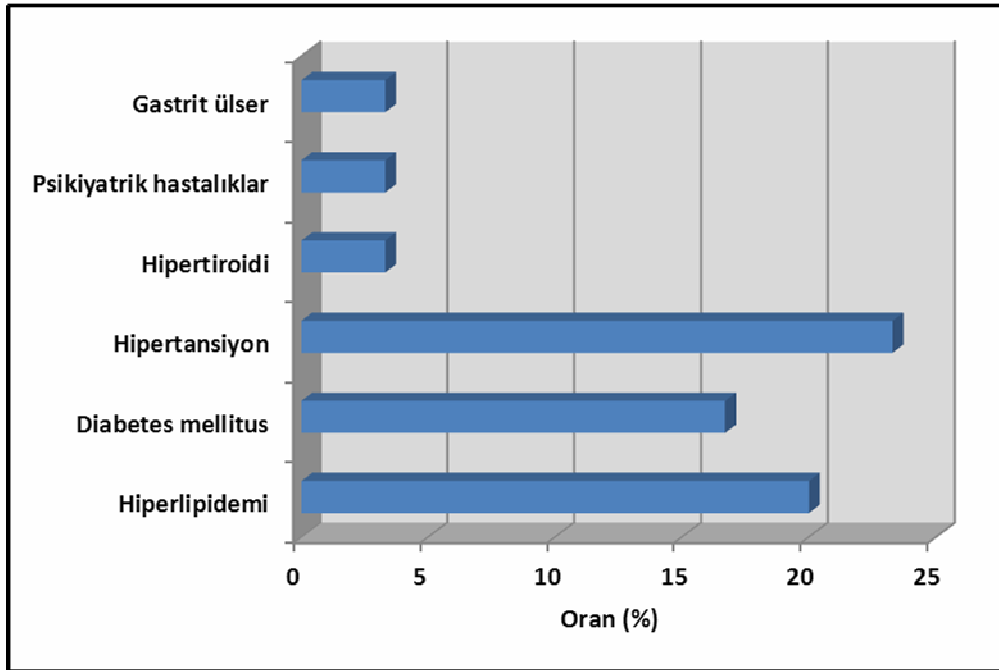


Şekil 5: Solunum fonksiyon testlerinin dağılımı

Hastaların %20'sinde (n=6) hiperlipidemi, %16,7'sinde (n=5) diabetes mellitus, %23,3'ünde (n=7) hipertansiyon (HT), %3,3'ünde (n=1) hipertiroidi, %3,3'ünde (n=1) psikiyatrik hastalık ve %3,3'ünde (n=1) gastrit ülser mevcuttu (Tablo 15, Şekil 6).

Tablo 15: Eşlik eden hastalıklar

| | n | % |
|--------------------------------|----------|----------|
| Hiperlipidemi | 6 | 20,0 |
| Diabetes mellitus | 5 | 16,7 |
| Hipertansiyon | 7 | 23,3 |
| Hipertiroidi | 1 | 3,3 |
| Psikiyatrik hastalıklar | 1 | 3,3 |
| Gastrik ülser | 1 | 3,3 |



Şekil 6: Eşlik eden hastalıklar dağılım oranı

Hastaların %93,3'ünün (n=28) bilinen akciğer hastalığı yoktu; 1 hastada kronik bronşit öyküsü, 1 hastada da geçirilmiş akciğer enfeksiyonu öyküsü mevcuttu.

Hastaların 6'sında (%20) eşzamanlı kulak burun boğaz hastalığı vardı; %6,7'sinin (n=2) mevsimsel rinit, %3,3'ünün (n=1) sinüzit ve %13,3'ünün diğer kulak burun boğaz hastalığı olduğu gözlemlendi. Hastaların %3,3'ünün (n=1) geçirilmiş kulak burun boğaz ameliyatı hikayesi mevcuttu (Tablo 16, Şekil 7).

Tablo 16: Kulak burun boğaz hastalıkları ve ameliyatlarının dağılımı

| | | n | % |
|------------------------------------|--------------|----|------|
| Mevsimel rinit | | 2 | 6,7 |
| Sinüzit | | 1 | 3,3 |
| Diğer | | 3 | 13,3 |
| Kulak burun boğaz ameliyatı | Evet | 1 | 3,3 |
| | Hayır | 29 | 96,7 |



Şekil 7: Kulak burun boğaz hastalığı geçirme durumuna göre dağılım

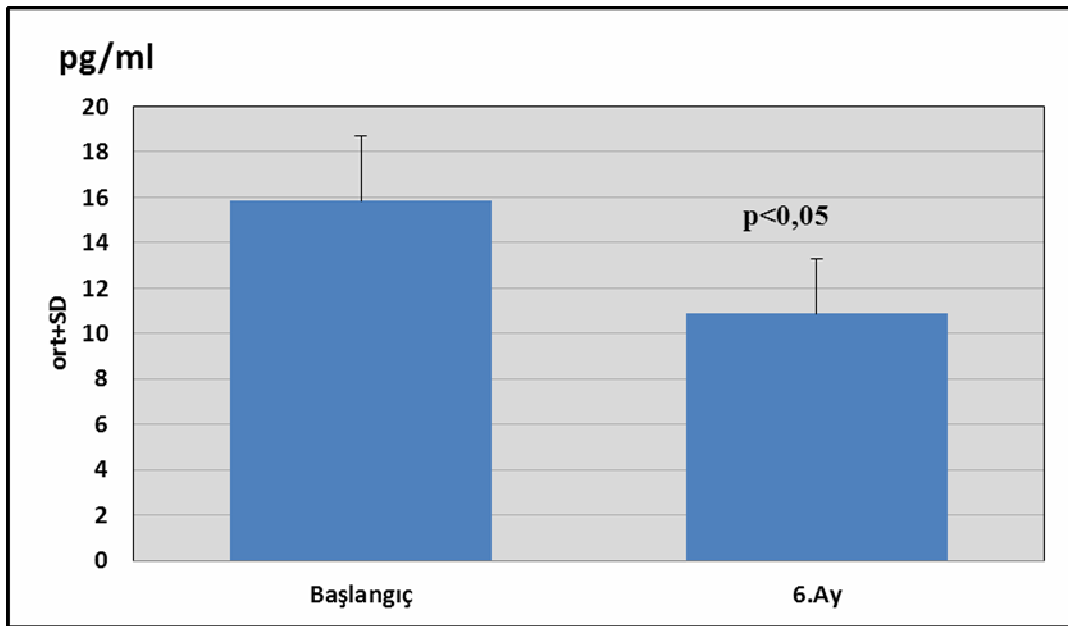
Pro-BNP ölçümleri normal dağılım göstermediğinden ve çok fazla uç değere sahip olduğundan logaritmik dönüşüm uygulanarak normal dağılıma uygunluğu sağlanmış ve

değerlendirme sonucunda çıkan sonuçların anti log değerleri tabloda kullanıldı. Başlangıç pro-BNP ortalaması $15,85 \pm 2,87$ pg/ml; 6. ay pro-BNP ise $10,87 \pm 2,44$ pg/ml olarak saptandı. Başlangıç pro-BNP ile 6. ay pro-BNP değerleri arasında ortalama 4,48 birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 17, Şekil 8).

Tablo 17: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması

| | Pro-BNP (pg/ml) | | $p^{\text{¥}}$ |
|--------------------|-----------------|------|----------------|
| | Ortalama | SD | |
| CPAP öncesi | 15,85 | 2,87 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 10,87 | 2,44 | |
| Fark | 4,48 | 2,75 | 0,043 |

$^{\text{¥}}$ Paired Samples test $p < 0,05$



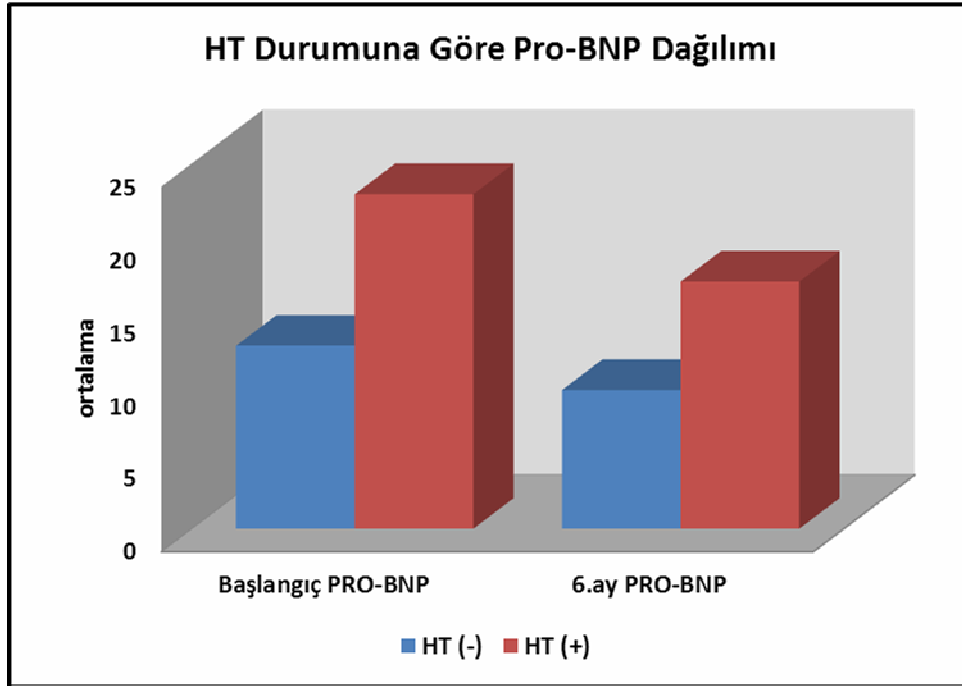
Şekil 8: Pro-BNP ölçümlerinin dağılımı

Başlangıç pro-BNP değerlerine bakıldığında hipertansiyonu olan olgularda pro-BNP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu ($p < 0,05$), ancak bu farkın CPAP tedavisi sonrası 6. ayda ortadan kalktığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 18, Şekil 9).

Tablo 18: Hipertansiyona göre pro-BNP değerlendirmeleri

| | HT(+)(n=23) | HT(-)(n=7) | p [£] |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| | Ort±SD | Ort±SD | |
| CPAP öncesi pro-BNP | 22,90±3,10 (15,6) | 12,53±2,49 (12,8) | 0,027 |
| CPAP sonrası 6. ay pro-BNP | 16,92±3,05 (12,19) | 9,50±2,22 (5,0) | 0,205 |
| Fark pro-BNP | 2,18±2,03 (2,18) | 1,31±2,88 (1,42) | 0,303 |

[£]Mann Whitney U Test $p<0,05$



Şekil 9: Hipertansiyona göre pro-BNP ölçümlerinin dağılımı

Hastaların başlangıç CRP ortalaması $3,81\pm 2,92$ mg/L olup, medyan değeri 3,19 mg/L; 6. ay CRP ortalaması ise $3,38\pm 2,30$ mg/L olup, medyan değeri 3,34 mg/L olarak saptandı. CPAP tedavisi sonrası 6. ay kontrol CRP değerlerinde ortalama 0,43 birimlik düşüş saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CRP değerlerinin karşılaştırılması

| | CRP(mg/L) | | | <i>p</i> * |
|--------------------|-----------|------|--------|------------|
| | Ortalama | SD | Medyan | |
| CPAP öncesi | 3,81 | 2,92 | 3,19 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 3,38 | 2,30 | 3,34 | |
| Fark | 0,43 | 3,20 | 0,36 | 0,252 |

**Wilcoxon Signed Rank Test*

Hastaların başlangıç homosistein ortalaması $13,72 \pm 3,70$ $\mu\text{mol/l}$; 6. ay homosistein ortalaması ise $13,76 \pm 4,65$ $\mu\text{mol/l}$ saptandı. Başlangıç homosistein değerleri ile 6. ayda alınan homosistein değerleri arasındaki ortalama 0,04 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay homosistein değerlerinin karşılaştırılması

| | Homosistein ($\mu\text{mol/l}$) | | <i>p</i> [‡] |
|--------------------|-----------------------------------|------|-----------------------|
| | Ortalama | SD | |
| CPAP öncesi | 13,72 | 3,70 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 13,76 | 4,65 | |
| Fark | 0,04 | 3,31 | 0,946 |

[‡]*Paired Samples test*

Hastaların başlangıç CK ortalaması $120,83 \pm 71,83$ U/L; medyan değeri 104 U/L; 6. ay CK ortalaması ise $127,90 \pm 62,47$ U/L, medyan değeri 118,5 U/L olarak saptandı. Başlangıç değerlerine göre CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK değerleri arasında ortalama 7,07 birimlik artış olduğu görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK değerlerinin karşılaştırılması

| | CK(U/L) | | | <i>p</i> * |
|---------------------------|----------|-------|--------|------------|
| | Ortalama | SD | Medyan | |
| CPAP öncesi | 120,83 | 71,83 | 104,0 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 127,90 | 62,47 | 118,5 | |
| Fark | 7,07 | 58,49 | 7,06 | 0,136 |

**Wilcoxon Signed Rank Test*

Hastaların başlangıç CK-MB ortalaması 14,37±4,91 U/L; 6. ay CK-MB ortalaması ise 14,50±5,87 U/L olarak saptandı. CPAP tedavisi öncesi ve sonrası CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK-MB değerlerinin karşılaştırılması

| | CK-MB (U/L) | | <i>p</i> [‡] |
|---------------------------|-------------|------|-----------------------|
| | Ortalama | SD | |
| CPAP öncesi | 14,37 | 4,91 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 14,50 | 5,87 | |
| Fark | -0,13 | 5,04 | 0,887 |

[‡]*Paired Samples Test*

Hastaların başlangıç troponin T ortalaması 4,39±2,63 pg/mL, medyan değeri 2,90 pg/mL; 6. ay troponin T ortalaması ise 4,83±3,11 pg/mL; medyan değeri 4,82 ng/ml olarak saptandı. CPAP tedavisi öncesi ve sonrası troponin T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23: CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay troponin T değerlerinin karşılaştırılması

| | Troponin T(pg/mL) | | <i>p</i> * |
|--------------------|-------------------|------|------------|
| | Ortalama | SD | |
| CPAP öncesi | 4,39 | 2,63 | |
| CPAP sonrası 6. ay | 4,83 | 3,11 | |
| Fark | -0,44 | 2,60 | 0,452 |

*Wilcoxon Signed Rank Test

Başlangıç AHİ değerleri ile CPAP tedavisi öncesi CRP, CK, CK-MB, troponin T, homosistein ve pro-BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde başlangıç AHİ değerleri ile CPAP tedavisinin 6. ayındaki CRP, CK, CK-MB, troponin T, homosistein ve pro-BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), değerler arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 24).

Tablo 24: Başlangıç AHİ değerleri ile CPAP tedavisi öncesi ve sonrası pro-BNP, CRP, homosistein, CK, CK-MB ve troponin T değerleri farkının ilişkisi

| CPAP öncesi ve sonrası fark | AHİ | |
|-----------------------------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>p</i> |
| Pro-BNP fark | -0,135 | 0,477 |
| CRP fark | -0,131 | 0,492 |
| Homosistein fark | 0,283 | 0,130 |
| CK fark | 0,305 | 0,102 |
| CK-MB fark | -0,089 | 0,641 |
| Troponin T fark | 0,257 | 0,170 |

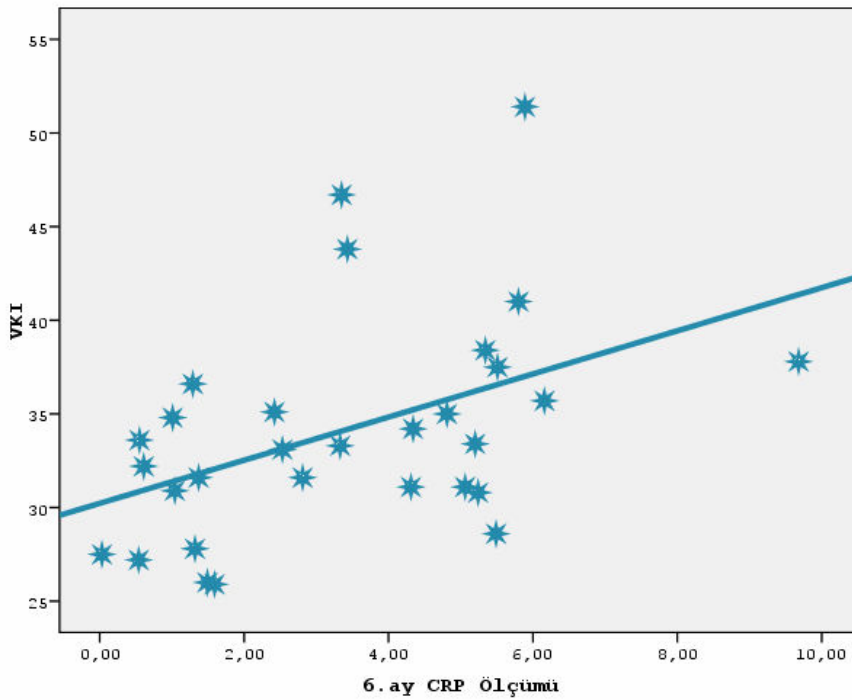
r=Spearman's Rho

Hastaların CPAP tedavisi öncesi pro-BNP, CRP, homosistein, CK, CK-MB ve troponin T değerleri, hastaların yaş, cinsiyet, boy, VKİ ve sigara öyküleri ile karşılaştırıldığında; pozitif ya da negatif yönlü korelasyon saptanmazken ($p>0,05$), 6. ay CRP değeri ile başlangıç VKİ değeri arasında pozitif yönlü (VKİ arttıkça CRP artmaktadır) %50 düzeyindeki ilişki istatistiksel olarak çok çok anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 25, Şekil 10).

Tablo 25: Başlangıç VKİ düzeyi ile CPAP öncesi ve CPAP tedavisi sonrası 6. ay CRP düzeyi ilişkisi

| | VKİ | |
|----------------------|-------|----------------|
| | r | p |
| Başlangıç CRP | 0,206 | 0,275 |
| 6.ay CRP | 0,500 | 0,005** |

r =Spearman's Rho ** $p<0,01$



Şekil 10: VKİ ile 6. ay CRP ölçümlerinin ilişki değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

OUAS'lı olgularda CPAP tedavisinin sistemik etkileri konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tez kalp yetmezliği olmayan OUAS'lı olgularda, CPAP tedavisinin pro-BNP, CRP, homosistein ve kardiyak belirteçler (CK, CK-MB, troponin T) üzerine etkisini göstermek amacıyla yapıldı.

BNP kardiyak bir nörohormon olup miyokardiyal hipoksemi ve ventriküler volüm ekspansiyonu sonucunda myositlerden sentezlenmektedir. OUAS'lı hastalarda görülen BNP değişiklikleri araştırmacıların dikkatini çekmiş, Taşçı ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, özellikle hipertansif OUAS'lı hastalarda, normotansif olanlarına göre, nazal CPAP tedavisiyle serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (4). Kita ve arkadaşları da, OUAS'lı hastalarda gece saat 02:00-06:00 arasında serum BNP düzeylerinin artmış olduğunu ve etkili CPAP tedavisiyle düzeldiğini göstermişlerdir (5). Moller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, orta şiddette OUAS'lı hastalarda 14 ay CPAP kullanımı sonrasında BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (6). Çifçi ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, altı aylık CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamış ve pro-BNP serum düzeyinin OUAS ciddiyeti ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Konjestif kalp yetmezliği olan OUAS'lı hastalarda pozitif basınçlı mekanik ventilasyon tedavisinin serum pro-BNP seviyelerine etkisinin araştırıldığı Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında; serum pro-BNP seviyesinin, CPAP tedavisi uygulanan grupta, sadece medikal tedavi alan gruba göre anlamlı derecede azaldığı görülmüş olup bu çalışma aynı zamanda pozitif basınçlı mekanik ventilasyon tedavisinin kalp yetmezliği gelişmiş OUAS'lı hastalarda BNP seviyelerini düşürmede etkili olabileceğini göstermiştir (80). OUAS ve CPAP tedavisi ile pro-BNP arasındaki ilişkiyi araştıran en uzun takipli son yayınlardan biri olan Colish ve arkadaşlarının çalışmasında, 1 yıllık CPAP tedavisi sonrasında 47 OUAS hastasında başlangıç değerlerine göre pro-BNP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (90). Bizim çalışmamızda da Taşçı ve Kita'nın sonuçlarına benzer şekilde, başlangıç pro-

BNP değeri ile 6. ay pro-BNP değerleri arasında ortalama 4,48 birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (başlangıç:15,85±2,87 pg/ml; 6. ay :10,87±2,44 pg/ml; p<0,05). Bu bulgu pro-BNP'nin herhangi bir kalp hastalığı olmayan OUAS'lı hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilceğini ve OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalığın kliniği, mortalitesi ve morbiditesi ortaya çıkmadan risk yönetiminde kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda hipertansiyonu olan olgularda başlangıç pro-BNP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu (p<0,05), ancak bu farkın CPAP tedavisi sonrası 6. ayda ortadan kalktığı görüldü (p>0,05). Bu durum hipertansiyonu olan OUAS'lı olgularda CPAP tedavisinin pro-BNP seviyesini düşürmede daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

CRP, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Shamsuzzaman ve arkadaşlarının çalışmasında, OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre CRP düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuş ve CRP düzeyinin OUAS derecesi ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (77). Takuya Yokoe ve arkadaşlarının çalışmasında ise CRP seviyesinin hem AHİ hem de VKİ ile ilişkili olduğu, bir aylık CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiş, CPAP tedavisi ile AHİ'deki düzelmelerin CRP seviyesindeki azalma ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Köktürk ve arkadaşlarının OUAS olan hastalarda CRP düzeylerini, artmış kardiyovasküler riski araştırdıkları çalışmasında OUAS ve kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan grupta diğer iki gruba göre CRP düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur; OUAS olup KVH olmayan grup ile sadece KVH olan grup arasında CRP yönünden istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığı görülmüştür (86). Colish ve arkadaşlarının çalışmasında, 47 OUAS hastasında 1 yıllık CPAP tedavisi sonrasında başlangıç değerlerine göre CRP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (90). Bizim çalışmamızda KVH olmayan olgular alınmış olup, başlangıç CRP ortalaması ile CPAP tedavisi sonrası 6. ay kontrol CRP değerlerinde ortalama 0,43 birimlik düşüş olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Başlangıç: 3,81±2,92 mg/L; 6. ay: 3,38±2,30 mg/L; p>0,05). Hastaların CPAP tedavisi öncesi CRP, CPK, CK-MB, Troponin T, homosistein ve pro-BNP değerleri, hastaların yaş, cinsiyet, boy, VKİ ve sigara öyküleri ile karşılaştırıldığında; pozitif ya da negatif yönlü korelasyon saptanmazken (p>0,05), 6. ay CRP değeri ile başlangıç VKİ değeri arasında pozitif yönlü (VKİ arttıkça CRP artmaktadır) %50 düzeyindeki ilişki

istatistiksel olarak çok çok anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). CRP konusunda birbirinden farklı sonuçlanan çok sayıda çalışma olması, çalışmaya alınan populasyon farklılıklarından kaynaklanabilir, bazı çalışmalarda çalışmaya alınanların birçok komorbid hastalıkları bulunmaktadır ya da komorbid hastalıkları ve sigara-alkol tüketimleri bildirilmemiştir, oysa CRP seviyelerinin yaş, sigara içimi, cinsiyet ve aterosklerotik hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir (79).

OUAS ve OUAS ile ilişkili kardiyovasküler bozukluklarda obezite, yaş, cinsiyet ve sigara gibi birçok risk faktörü ortaktır. Bu risk faktörleri uyku apne ve kardiyovasküler bozukluklar arasındaki ilişkinin hepsini açıklamakta yetersiz kalmış, diğer risk faktörlerinin varlığını araştıran çalışmalara yol açmıştır, sözü edilen bu potansiyel risk faktörlerinden biri de homosisteindir (82). Plazma total homosistein seviyesi artışının periferik arter oklüzyonu, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık için yüksek bir risk faktörü olduğu doğrulanmış, OUAS'lı hastalarda apneler sırasında gelişen O_2 desaturasyonlarına bağlı intermitten hipoksi ya da uyku evrelerinde görülen bozulmaların, OUAS'lı hastalarda homosisteinemi nedeni olabileceği belirtilmiştir (11, 12). Can ve arkadaşları çalışmalarında KAH olan OUAS'lı hastalarda KAH olmayan OUAS'lılara göre daha yüksek homosistein seviyeleri tespit etmişlerdir (81). Lavie ve arkadaşlarının 345 hasta üzerinde yaptıkları OUAS'da plazma homosistein düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında; OUAS ve iskemik kalp hastalığı (İKH) olan 49, OUAS ve hipertansiyonu olan 61, OUAS olan ancak herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan 127 hasta, herhangi bir uyku bozukluğu olmayan İKH olan 35 ve kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı 73 hasta çalışmaya alınmıştır. OUAS+İKH grubunda homosistein düzeyleri diğer gruplara göre yüksek tespit edilirken OUAS+HT grubu ile sadece İKH olan grubun homosistein düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca OUAS'lı olan ve herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan hasta grubu ile kontrol grubu homosistein düzeyleri benzer düzeylerde bulunmuştur (83). Köktürk ve arkadaşlarının yaptıkları ve OUAS'da homosistein düzeyleri ve kardiyovasküler morbiditeyi araştırdıkları başka bir çalışmada yine kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan OUAS'lılarda sadece kardiyovasküler hastalığı olanlara göre homosistein düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu ve OUAS ağırlık derecesi ile homosistein düzeyinin ilişkili olduğu görülmüştür (84). Stavikova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise; yeni teşhis edilmiş orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalar ile tamamen sağlıklı aynı yaş ve vücut kitle indeksine sahip obstrüktif uyku apne sendromu

olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış, OUAS'lı olgularla kontrol grubu arasında homosistein düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (85). Steiropoulos ve arkadaşlarının homosistein, CRP, total kolesterol, total kolesterol/HDL-C, ApoB/ApoA-1 değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, 4 saatten fazla CPAP tedavisi kullanan 20 hasta (1. grup), 4 saatten daha az CPAP kullanan 19 hasta (2. grup) ve CPAP tedavisini reddeden 14 hasta (3. grup) çalışmaya alınmış; 1. grupta homosistein, CRP, total kolesterol, total kolesterol/HDL-C, ApoB/ApoA-1 değerlerinde düşme, 2. grupta sadece homosistein değerlerinde düşme ve 3. grupta ise hiçbir değerde değişiklik bulunmamıştır (88). Kumor ve arkadaşları çalışmalarında, 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında OUAS hastalarında homosistein ve leptin düzeylerine anlamlı değişiklik saptamamışken, iskemik kalp hastalığı olmayan OUAS hastalarında lipid düzeylerinde tedavi ile anlamlı düşüklük saptamışlar (89). Bizim çalışmamızda, başlangıç homosistein değerleri ile 6. ay homosistein değerleri arasındaki ortalama 0,04 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (başlangıç ortalaması: $13,72 \pm 3,70$ $\mu\text{mol/l}$; 6. ay ortalaması: $13,76 \pm 4,65$ $\mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$), bu sonuç Stavikova ve Kumor'un sonuçları ile uyumludur. Homosistein seviyesinin standardize edilemeyen birçok faktörden etkilenmesi ve vaka sayılarının yetersizliği çalışmalarda homosistein konusunda çok farklı sonuçların elde edilmesine sebep olmuş olabilir.

CK, CK-MB ve kardiyak troponinler kardiyak belirteçler olarak adlandırılırlar, miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında lenfatikler ile dolaşıma geçerler. OUAS ve kardiyak belirteçler arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Gami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS'lı hastalarda gelişen nokturnal hipoksinin myosit hasarına neden olduğuna ve gelişen bu hasarın da kan troponin düzeylerini yükselttiğine işaret edilmiş, aynı zamanda koroner arter hastalığı olan orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda sabah ve gece kardiyak troponin düzeylerinin artmadığı saptanmıştır (8). Ancak Çifçi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, altı aylık CPAP tedavisi sonrası serum CK-MB ve troponin I düzeylerinin değişmediği ve OUAS'ın ciddiyeti ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (7). Colish ve arkadaşlarının çalışmasında, prospektif olarak izledikleri 47 OUAS hastasında CPAP tedavisi sonrasında başlangıç değerlerine göre troponin T düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlar (87). Randby ve arkadaşları ise çalışmalarında, OUAS şiddeti ile troponin T değerlerinin arttığını saptamışlar (90). Bizim çalışmamızda hastaların başlangıç değerlerine göre CPAP tedavisi sonrası 6. ay CK

değerleri arasında ortalama 7,07 birimlik artış olduğu görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (başlangıç ortalaması $120,83 \pm 71,83$ U/L; 6. ay ortalaması ise $127,90 \pm 62,47$ U/L, $p > 0,05$), hastaların başlangıç CK-MB ortalaması ile 6. Ay ortalaması arasında 0.13 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (başlangıç: $14,37 \pm 4,91$ U/L; 6. ay: $14,50 \pm 5,87$ U/L; $p > 0,05$), benzer şekilde hastaların başlangıç troponin T ortalaması ile 6. Ay ortalaması arasındaki 0.44 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (başlangıç: $4,39 \pm 2,63$ pg/mL; 6. ay : $4,83 \pm 3,11$ pg/mL; $p > 0,05$), bu sonuç Çifçi ve Colish'in sonuçları ile benzerdi.

Sonuç olarak; çalışmamızda orta ve ağır OUAS hastalarında 6 aylık CPAP tedavisi sonrası CRP, homosistein ve kardiyak belirteçlerde (CK, CK-MB, troponin T) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmazken, pro-BNP düzeyinde tedavi ile anlamlı bir düşme saptandı ($p > 0,05$). Bu bulgu pro-BNP'nin herhangi bir kalp hastalığı olmayan OUAS'lı hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabileceğini ve OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalığın kliniği, mortalitesi ve morbiditesi ortaya çıkmadan risk yönetiminde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Olgu sayısının azlığı çalışmamızın temel kısıtlılığıdır, bu konuda daha geniş serileri kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998; 46: 187-192.
3. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1897-1904.
4. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 23-30.
5. Kita H, Ohi M, Chin K, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7: 199-207.
6. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-280.
7. Cifçi N, Uyar M, Elbek O, Süyür H, Ekinci E. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2010; 14: 241-244.
8. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, et al. Cardiac Troponin T in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2004;125:2097-2100.
9. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129–1134.
10. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
11. Mazza A, Bossone E, Mazza F, Distanto A. Homocysteine and cardiovascular risk. *Arch Chest Dis* 2004;62(1):29-33.
12. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: riskmarker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44:6

13. Dement W. A person history of sleep disorders medicine. J Clin Neurophysiol 1990;1:17-47.
14. Gastaut, H, Tassarini, CA, Duron, B. Ploygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestation of the Pickwick syndrom. Brain Res 1965;2:167.
15. Pack AI . Obstructive sleep apnea. Advances in internal medicine 1994;39:517
16. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc. 1997: 29-31.
17. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları, Tarihçe. Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics, 2008;1:1-4.
18. Akerstedt T, Billard M, Bonnet M, et al. Awakening from sleep. Sleep Med Rev 2002; 6: 267-286.
19. Köktürk O. Polisomnografi, uyku evrelerinin skorlanması, uykuda solunum bozuklukları. Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, 2005, Ankara.
20. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. Clin Cornerstone 2000; 2: 1-15.
21. Stanley N. The physiology of sleep and the impact of ageing. Eur urology suppl 2005; 3: 17-23.
22. Bery RB, Foster R. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, Epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Gayer JD eds. Clinical Sleep Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:254-277.
23. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. Quan S for the American Academy of Sleep Medicine.
24. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. Sleep. 1992;15: 1613-1618.
25. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. Clin Chest Med. 1992;13: 493-505.
26. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea. Pathophysiology and treatment. Chest. 2007;131:595-607.
27. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap syndrome. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2003;51:333-348.

28. American Academy of sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Pocket version: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: AASM, 2006.
29. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. *Rev Pneumol Clin.* 2002;58:83-90.
30. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.
31. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991;46:85-90.
32. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1997;45:7-11.
33. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:279-289.
34. Remers JE, deGroot WJ, Saurland EK, Anc AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44:931-938.
35. Hudgel DW, Hendricks C, Hamilton HB. Characteristics of the upper airway pressure flow relationship during sleep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1930-5.
36. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme, 2007.*
37. Redline S, Strohi KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med.* 1998;19:1-19.
38. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne(OUAH) Sendromu Tanısı. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.*
39. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standart Measure of Sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524.
40. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik bulgular) *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi Özel Sayısı, 2008;1:40-45.*
41. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C.. *Principles and Practice of Sleep Medicine, third edition, WB Saunders Company, 2000.*
42. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 869-94, 2003.

43. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregates of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-7
44. Hwang JC, St. John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol*. 1983; 55:785-792.
45. Stradling R, Davies RJO. Obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 59:73-78.
46. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50: 104-118.
47. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med*. 2004;95: 213-231.
48. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000; 48:79-86.
49. Vos PJ, Folgering HT, Van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂<90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J*. 1995; 8:74-77.
50. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (2) : 240-254.
51. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North AM*. 1998; 31:931-968.
52. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis. *Chest*. 2007;132:325-337.
53. An American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997; 20: 406-422.
54. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002;50:119-124.
55. Neill AM, Angus SM, Sajkov D, McEvoy RD. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):199-204.
56. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11:1-22.
57. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Oct;138(4):969-975.

58. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice Parameters for the Use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure Devices to Treat Adult Patients With Sleep-Related Breathing Disorders *sleep*. 2006; 29: 375-380.
59. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008 Jan;31(1):141-147.
60. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice Parameters for the use of Auto-Titrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for Titrating Pressures and Treating Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2002; 25: 143-147.
61. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. *Clin Chest Med*. 1998; 19:87-97.
62. Araçon SB. Surgical management for snoring and sleep apnea. *Dent Clin North Am*. 2001; 45:867-879.
63. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. Synopsis of Diseases of the Chest. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 622-703.
64. Coleman J. Complications of snoring, upper airway resistancesyndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32 (2):223-234.
65. Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2000; 132(8):758-759.
66. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10(3): 227
67. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005; 9(2): 131-140.
68. Paris JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(11): 1036-1046.
69. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108(4): 396-402.
70. McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU COST action B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease:current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29:156-178.
71. Eriş GB, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2008; 1:74-81.

72. Maeder MT, Amman P, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Hürny C. N-terminal pro-B-type atriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2008;12:7-16.
73. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6:261-268.
74. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
75. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96–102.
76. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–2168.
77. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462–2464.
78. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 1435-1440.
79. Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, et al. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism* 2003; 1552:1542.
80. Zhao ZH, Liu ZH, Luo Q, et al. Positive Pressure Ventilation Treatment Reduces Plasma Levels of Amino Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide in Congestive Heart Failure Patients With Sleep Apnea. *Circ J*. 2006; 70:572–574.
81. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233–237.
82. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-237.
83. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma Homocysteine Levels in Obstructive Sleep Apnea: Association With Cardiovascular Morbidity *Chest* 2001; 120:900-908.
84. Kokturk O, Ciftci Ulukavak T, Mollarecep E, Ciftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100:536-541.
85. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, Shamsuzzaman AS, Phillips BG, Somers VK. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004; 25:1325-1329.
86. Kokturk O, Ciftci Ulukavak T, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46:801-809.

87. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest*. 2012 Mar;141(3):674-681.
88. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007 Sep;132(3):843-851.
89. Marta Kumor, Piotr Bielicki, Tadeusz Przybyłowski, Renata Rubinsztajn, Jan Zieliński, Ryszarda Chazan. Three-month continuous positive airway pressure (CPAP) treatment decreases total and LDL-cholesterol levels but does not affect serum homocysteine and leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) without co-existent ischaemic heart disease (IHD). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 3: 173–183.
90. Randby A, Namtvedt SK, Einvik G, et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated with Increased High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels. *Chest* 2012 Mar 8.