

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Birsen Mutlu

**UYKU APNE HASTALARININ TANISINDA NEGATİF
EKSPİRATUAR BASINÇLA (NEP) AKIM KISITILILIĞI
TAYİNİNİN YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Yelda Turgut
İstanbul-2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof.Dr.Sema Umut olmak üzere, Prof.Dr.Müzeyyen Erk, Prof.Dr.Mustafa Yaman, Prof.Dr.Ahmet Rasim Küçükusta, Prof.Dr.Günseli Kılınç, Prof.Dr.Gül Öngen, Prof Dr. Nail Yılmaz, Prof.Dr.Bilun Gemicioğlu, Prof.Dr.Günay Aydın, Prof.Dr.Cüneyt Tetikkurt ve Doç.Dr.Bülent Tutluoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilim adamlığının bir meslek değil, yaşam biçimi olduğu fikrini somutlaştıran hocam Sayın Prof.Dr.Nurhayat Yıldırım'a,

Eğitimim süresince her sorunumla ilgilenip çözen, her yol ayrımında sağduyusu ve deneyimini kullanıp beni yönlendiren ve tezimin her aşamasında büyük katkıları olan Sayın Doç.Dr.Tunçalp Demir'e,

Tezimin oluşturulma, yürütülme ve sonuçlandırılma safhalarında yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç.Dr.Çağlar Çuhadaroğlu'na,

Tezimin her aşamasında büyük katkıları olan, sınırsız hoşgörüsüyle desteğini her zaman hissettiğim tez danışman hocam Sayın Prof.Dr.Birsen Mutlu'ya,

Tezimin uygulama aşamasında değerli zamanını esirgemeksizin yardım eden başta Sn. Melahat Uygun olmak üzere tüm Solunum Fonksiyon Laboratuvarı çalışanlarına,

Dostluk çerçevesinde bilgilerimi temellendiren, deneyimlerini paylaşan değerli uzmanlarım Sayın Uzm.Dr.Serdar Erturan ve Uzm.Dr.Benan Müsellim'e

Tezimi en az benim kadar benimseyip emek harcayan sevgili asistan doktor arkadaşım Zeynep Atam'a

Her zaman ekip ruhu içinde çalıştığımız sevgili asistan doktor arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca bana olan inançlarını, desteklerini ve sevgilerini hissettiğim çok sevgili anneme, babama ve ağabeyime,

Kendisine ait olan zamanlarımı da bana bağışlayan hayat arkadaşıma,

teşekkür gönül borcumdur.

Dr.Yelda Turgut

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ.....	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
5. BULGULAR.....	27
6. TARTIŞMA.....	32
7. ÖZET.....	39
8. SUMMARY.....	41
9. EKLER.....	42
10. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ÜSY: Üst solunum yolu
SFT: Solunum Fonksiyon Testleri
EAK: Ekspiratuar akım kısıtlılığı
NEP: Negatif Ekspiratuar Basınç
FVC (mL): Zorlu vital kapasite
FEV₁ (mL): Zorlu Ekspiratuar Volüm birinci saniye
FEF_{%25-75}: Vital kapasitenin %25-75'i arasındaki zorlu ekspiratuar akım
PEF (L/sn): Zirve ekspiratuar akım
VC (mL): Vital kapasite
IC (mL): İspiratuar kapasite
TLC (mL): Total akciğer volümü
RV (mL): Rezidüel volüm
FRC (mL): Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
ERV (mL): Ekspiratuar rezidüel volüm
IRV (mL): İspiratuar Rezerv volüm
DL_{CO} (mL/mmHg/dk): Difüzyon kapasitesi
DL_{CO}/ VA (mL/mmHg/dk//L): Difüzyon kapasitesinin alveolar volume oranı
PE_{max} (cmH₂O): Maksimal ekspiratuar basınç
PI_{max} (cmH₂O): Maksimal inspiratuar basınç
Sat O₂ (%): Oksijen saturasyonu
AHI (apne-hipopne sayısı/saat): Apne hipopne indeksi
AI (apne sayısı/saat): Apne indeksi
PSG: Polisomnografi
Raw: Hava yolu direnci
sRaw: Spesifik hava yolu direnci
P_{tm}: Farinks transmural basıncı
Pi: Lümen içi basınç
RDI: Respiratuar Disturbance indeks
RERA: Solunum çabasıyla ilişkili arousal
OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu
UARS: Üst solunum yolu rezistans sendromu
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
OHS: Obesite hipoventilasyon sendromu
SUAS: Santral uyku apne sendromu
VT: Tidal volüm
BMI (kg/m²): Beden kitle indeksi
REM: Hızlı göz hareketlerinin var olduğu uyku dönemi
NREM: (non-REM) hızlı göz hareketlerinin var olmadığı uyku dönemi
EEG: Elektro ensefalogram
EOG: Elektro oküler ensefalogram
EMG: Elektro myogram
DI: Desatürasyon indeksi
HI: Hipopne indeksi

1) GİRİŞ

Uyku apne sendromunun hem yapısal hem nörolojik komponentleri olmasına karşın bu tez öncelikli olarak üst hava yolu anatomisi ve uyku apne sendromunun patogenezindeki rolüne odaklanmıştır. İlk olarak üst hava yolu anatomisi üzerinde durulacaktır.

1) ÜST SOLUNUM YOLU ANATOMİ-FİZYOLOJİSİ

Solunum sistemi larenks sınır kabul edilerek üst ve alt solunum yolları olarak ayrılabilir. Üst solunum sistemi içinde burun, farenks ve larenks yer alırken alt solunum sistemini trakea, bronşlar ve alveoller oluşturur.

Farenks kafa kaidesinden özofagusa uzanan yaklaşık 12.5 cm uzunluğunda bir yapıdır. Nazofarenks , orofarenks ve hipofarenks (laringofarenks) olarak üçe ayrılır. Bu hava geçiş yoludur ve epiglottis denen kıkırdak yapı bunların solunum ve sindirim sistemindeki dağılımını yutkunma esnasında soluk yolunu kapatarak düzenler.

1) Nazofarenks (nazal koanalar ve sert damak arasındaki bölge)

2) Orofarenks { retropalatal (sert damak başından yumuşak damak sonuna kadar) ve retroglossal (yumuşak damaktan epiglottis tabanına kadar) bölgelere ayrılır) }

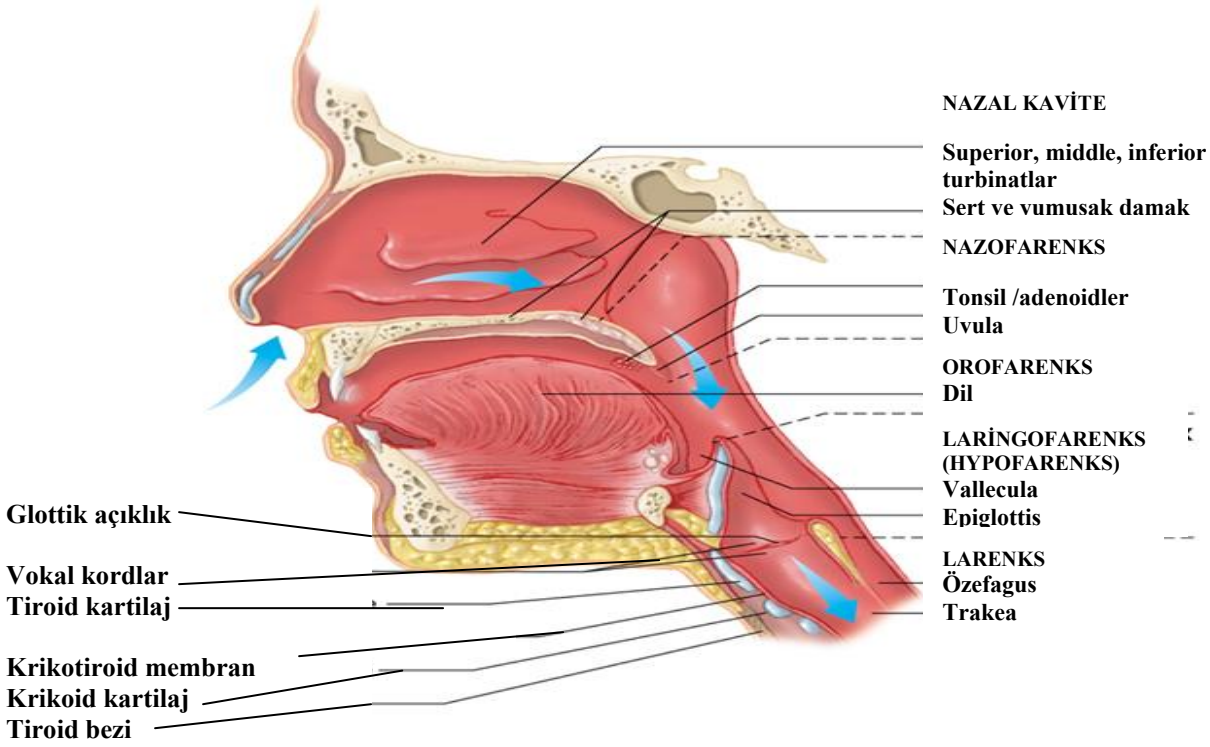
3) Hipofarenks (dil tabanından larenkse uzanır).

Nazofarenks : Yüz kemiklerinin birleşmesi ile nazal kavite oluşur. Nazal lümen içinde hava akımı ısıtılmakta, nemlendirilmekte ve filtre edilmektedir. Sert kemik damak nazal pasajların oral kaviteden ayrılmasına neden olur.

Oral kavite içinde dudaklar, çene, dil, tonsilla palatina, sert ve yumuşak damak yer alır. Dil, çene kemiğindeki (mandibula) hiyoid kemiğe bağlıdır. Damak ağzın tavanını oluşturur ve orofarenksle nazofarenksi ayırır. Ön tarafta sert damak, arkada yumuşak damak yer alır. Tonsilla palatina yumuşak damağın arkasında yer alan küre şeklindeki immun sistemle ilişkili lenfoid organlardır. Uvula (küçük dil) dilin üzerinden görülebilen yumuşak damaktan aşağı doğru sarkan küçük bir yumuşak doku parçasıdır. Uvula kendine ait kası, musculus uvulae, ile şeklini ve sertliğini koruyarak boğaz arkasındaki boşluğu doldurur. Ayrıca kişi yutkunduğunda damakla birlikte yukarı doğru hareket ederek yiyeceklerin nazofarenkse kaçmasını önler.

Orofarengeal duvarın ön kısmını dil ve yumuşak damak oluştururken arka duvarı konstriktör kaslar oluşturur. Yan duvarlar ise mandibular ramiye bağlı çeşitli yumuşak dokulardan oluşur. Bu yapılar; kaslar (hyoglossus, styloglossus, stylohiyoid, stylofaringeus, palatoglossus, palatofaringeus ve üst-orta-alt faringeal konstriktörler), lenfoid dokular (tonsilla palatina) ve yağ dokusudur (lateral parafaringeal yağ yastıkları). Yağ yastıkları retroglossal bölgede kaybolur.

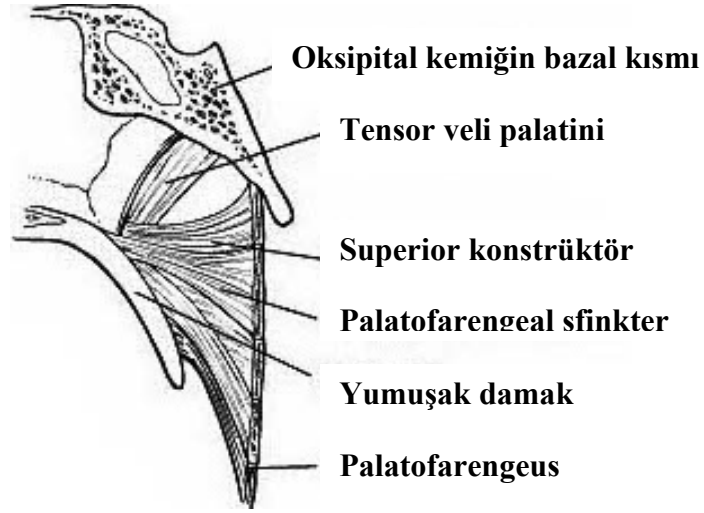
Hipofarenks dil kökünden larenkse kadar uzanan bölgedir; epiglottis ve valleculla bu bölgede yer alır. Larenks, trakeanın üst ucuna kadar uzanan kısa tüp şeklinde bir organdır. Fibröz bantlar, kaslar ve elastik doku ile çevrili kıkırdaktan oluşmuştur. Vokal kordlar müköz membran kıvrımlarıdır. Larinks kasları ve özellikle krikoid kası tarafından ortaya çıkan gerilimle ses çıkmasında görevlidir.



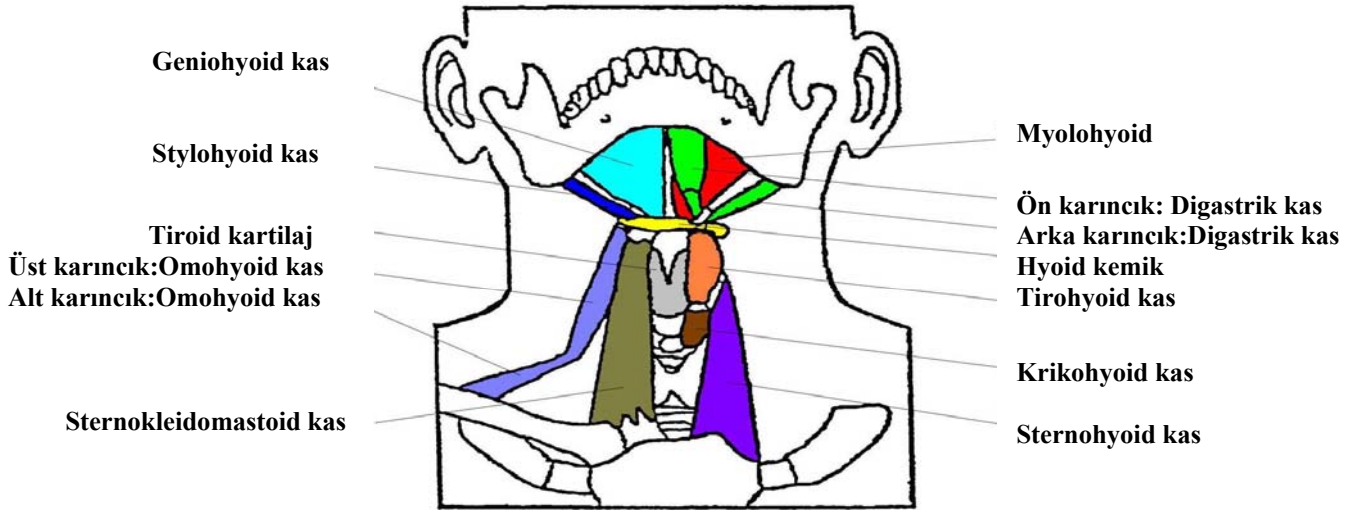
Şekil 1: ÜSY anatomisi

Ust Solunum Yolu Kasları

- 1) **Damak:** • Palatoglossus (PG) • Palatofaringeus (PF) • Levator palatini (LP)
• Tensor palatini (TP) • Uvula kası
- 2) **Dil:** Genioglossus
- 3) **Hiyoid Kaslar:** Milohiyoid • Geniohiyoid • Sternohiyoid • Omohiyoid



Şekil 2: ÜSY fizyolojisinde etkin olan kasların şematizasyonu



Şekil 3: Supra ve infrahyoid kasların şematizasyonu

Üst hava yolu patentliğini sürdürmekte görevli kaslar bulunur. Bunlar (1);

- 1) **Genioglossus Kası:** Dili öne-dışa çekerek faringeal lümeden uzaklaştırır.
- 2) Hyoid Kemiğe Yapışanlar: **Geniohyoid, myohyoid, stilohyoid** ve **digastrik** kaslardır. Bu kaslar hyoid kemiği öne ve yukarı çekerler.

3) **Tirohiyoid ve omohiyoid kaslar:** Hiyoid kemiği farenksin ön bölümüne ve larinkse bağlar.

4) **Sternohiyoid:** Hyoid kemiği öne getirmede yardımcı olur.

5) **Palatofarengus:** Tek başına çalıştığında yumuşak damağı öne doğru çekerek nazofarinks açıklığını korur. **Tensor palatini** ve **levator palati** ile beraber çalıştığında ise orofarinks açıklığını sağlayarak adeta tente görevi yapar. Tensor palati ayrıca yumuşak damağı yukarıda tutarak dil arka tarafındaki açıklığın kapanmasını önlemede önemlidir.

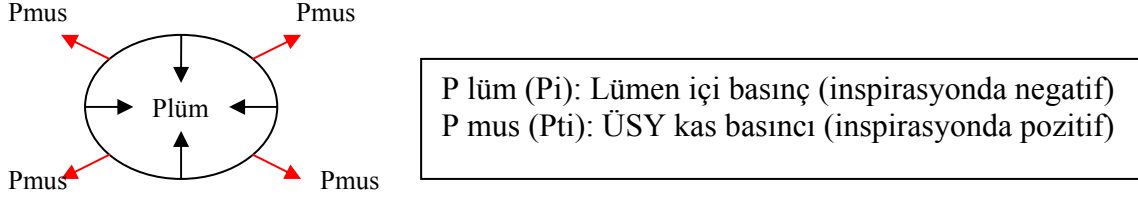
6) Nazal girişte ala nasilerde olan kaslarda çalışarak inspiratuar rezistansı azaltmada katkıda bulunur.

Tüm bu kaslar uyum içinde çalışarak üst hava yollarını stabilize eder ve negatif hava yolu basıncına karşı koyarak kollapsı önlerler (2). Bu kaslar inspiyum fazik kasları olarak adlandırılırlar ve ekspiyumda (tonik aktivasyon) intraluminal basınç daha pozitifleşip kapanabilirliğin daha az mümkün olduğu safhada aktiviteleri azalır. Bazılarının farenksi gevşetici görevi (örneğin genioglossus ve levator veli palatini) varken bir kısmının ise farenksi stabilize edici ve kollapsı önleyici (tirohiyoid ve stilohiyoid gibi) aktiviteleri vardır.

Üst hava yolu kaslarının aktivitesinin kontrolü: Primer olarak ventral medulladan kasların motor nukleusuna diyafragmatik kontraksiyon öncesi üst havayolunun negatif basıncını sağlamak için farengeal dilatör kaslara uyarı gelir. İkincil olarak hiperkapni ve hipoksi varlığında (solunumsal uyarı) respiratuar premotor nöronlar aracılığı ile dilatör kaslar uyarılır. Uyanıklıkta aktif olan, uykuda aktivitesi azalan durum-duyarlı nöral sistem de bu kasların uyarılabilirliğinde etkili olur. Son olarak negatif intraluminal basınç farengeal kasların uyarılmasında en güçlü lokal uyarıcı görevi yapmaktadır. Negatif basınç uygulandığında bu kaslarda aktivasyon artışı gösterilmiştir (3, 4, 5). Tüm bu kontrol mekanizmaları ve refleksle uyanık kişilerde üst solunum yolu (ÜSY) patentliğinin kontrolü sağlanır.

Üst hava yolunun açıklığının sağlanması, farenks kollabe olabilen bir tüp gibi düşünülürse, 'basınçların dengesi' kuramı ile açıklanabilir (6, 7). Üst hava yolu genişliğini, hava yolunu kapatıcı güçler [(negatif intraluminal basınç ve artmış doku basıncı (ekstraluminal))] ile hava yolu patentliğini sağlayıcılar (farenks dilatör kasları) arasındaki fark belirler. Farenksin transmural basıncını (P_{tm}) lümen içi basıncın (P_i) dokunun oluşturduğu çevreleyen basınçtan (P_{ti}) farkı oluşturur. P_{tm} azaldıkça lümen çapı da azalır, havayolunun açık veya kapalı oluşunu belirler ($P_{tm} = P_i - P_{ti}$). Farenks alanının sıfırlandığı

P_{tm} 'a kapanma basıncı denir. Perit ; hava akımının sıfır olduğunda ölçülen basınçtır. Perit. normalde -8mmHg veya altındadır (8).



Şekil 4: 'Basınçların dengesi' kuramının şematizasyonu

İntrensik laringeal kaslar kasıldığında glottik ölçülerde değişikliğe neden olarak akciğerlere giren ve çıkan havadaki rezistansı etkileyebilmektedirler. Fazik laringeal abduksiyon inspirasyon sırasında glottik aralığı açarak rezistansı düşürürken ekspirasyonda birbirine yaklaşan vokal kordlar hava çıkışında rezistansın artmasına neden olur.

II) UYKUDA SOLUNUM

UYKU: Organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyanlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumudur. Azalmış metabolizma, azalmış kas tonusu ve azalmış bilinçlilik ile karakterize bir durumdur.

Uykunun başlıca iki evresi vardır. NREM (Non-REM); uykunun sessiz evresidir, bu evrede kişi sakin, nabız, solunum ve tansiyon arteriyel düşüktür. REM (Rapidly eye movement- hızlı göz hareketleri) uykusunda ise paralize vücutta yüksek aktiviteli beyin mevcuttur. Bu evreye ismi veren hızlı konjuge göz hareketleri mevcuttur. Artmış otonomik aktiviteye bağlı olarak; tansiyon arteriyel, nabız ve solunum sayısı artmıştır. Musküler aktivitede ise azalma mevcuttur.

Beyindeki solunum merkezleri ile uyku ile ilişkili nöral merkezler arası yakınlık uykuda solunumun etkilenmesine neden olmaktadır. Uyanıklık ve aktivasyonla ilgili olan retiküler aktive edici sistem (RAS) uyarıldığında aynı zamanda pontin pnömotaksik merkezden desarja ve frenik sinir aktivasyonuna (9) da neden olmaktadır. Uyku sırasında

solunum merkezlerinden çıkan uyarılar azalmakta bu da uykudaki solunum paterninde değişikliğine neden olmaktadır.

Uyku sırasında solunumsal mekanizmadaki değişikliklere neden olan üç önemli faktör vardır; postüre bağlı olarak respiratuar kasların maruz kaldığı yükte meydana gelen değişiklik, havayolu direnci ve solunum kaslarına ulaşan nöral uyarılardaki azalmadır (10).

Yatar dinlenme pozisyonunda solunum işi öncelikle diyaframın çalışmasına bağlıdır (11). Tüm bireylerde fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) orta derecede düşme görülür (12, 13). Bu düşüşteki muhtemel mekanizmalar; solunum kaslarındaki hipotoni, diyaframın yukarı doğru yer değiştirmesi ve akciğer kompliyansındaki düşmedir (14). Bu düşüş sağlıklı bireylerde ventilasyon-perfüzyon denksizliğine (V/Q) neden olacak boyutta olmazken kronik akciğer hastalığı olan bireylerde hipoksi ile sonuçlanan (V/Q) denksizliğine neden olabilir. Postür değişikliği ile üst hava yollarında anatomik değişiklikler de meydana gelir. Hem sağlıklı kişilerde hem de hastalarda uvula genişliğinin arttığı ancak bu artışın OUAS'lu kişilerde retropalatal havayolunda belirgin daralmaya neden olduğu gösterilmiştir. Retroglossal hipofarenks alanının ise yatar pozisyonda genişlediği, hyoidin öne doğru hareket ettiği gösterilmiştir. Sonuçta postür değişimi üst hava yolları boyutlarını da değiştirmektedir (15).

Uykuda serebral kortikal aktivitenin azalması ile vücut bazal metabolizması ve iskelet kaslarının tonusu azalır. İstimli kontrol sistemi devre dışı kaldığı için solunum tamamen otonomik ve metabolik sistem kontrolüne geçer. Karbon dioksit homeostazı en önemli solunum uyarıcı haline gelir. Soluk sayısı ve tidal volümün düşmesi ile dakika ventilasyonu düşer (16, 17). Bu da arteriyel CO_2 artımına (4-8 mmHg) ve oksijen saturasyonunda düşmeyle (%1-3) sonuçlanan hafif derecede hipoventilasyona sebep olur (18, 19). Uyanıklıkta hiperkapni ve hipoksi güçlü soluk uyarıcısı olmakla beraber üst hava yolu kaslarının da uyarıcısıdır (PCO_2 yükselip PO_2 düştükçe genioglossal aktivitesi artmaktadır (7)). Uykuda ise solunum merkezlerinin kimyasal ve mekanik uyarılara ve kortikal inputlara cevabı azalmıştır (20, 21, 22, 23). Dolayısıyla ventilasyonu uyarmak için gereken PCO_2 seviyesi yüksekliği ve PaO_2 düşüklüğü azalmış olan kemosenzitivite (24, 25) nedeniyle uyanıklığa göre daha yüksektir (26, 27). PCO_2 seviyesindeki artış genioglossal aktiviteyi stimüle etmez.

Uyku sırasında meydana gelen genel tonus kaybı ÜSY farengeal dilatör kaslarda da yaşandığından ÜSY'nda rezistans artışı gözlenir (28, 29). Bu artış her nefeste solunum iş yükünü artırır. Kişiler sırtüstü yatarken ÜSY'nun ön tarafında yer alan kaslar ile genioglossus

ve medial pterygoid adalelerin aktivitelerinin azalması çenenin gevşemesine neden olur.

Çenenin geriye doğru düşmesiyle ÜSY rezistansı daha da artar ve yatkınlığı olan kişilerde hava yolunun oklüzyonu için ortam yaratır. Normal kişilerin de çok büyük bölümünde uykuda havayolu kalibrasyonunda hafif derecede bronkokonstrüksiyonun görüldüğü sirkadiyen değişiklikler meydana gelir (30, 31).

Dil, farengeal, laringeal ve interkostal kaslardaki özellikle REM uykusunda görülen azalma kas içciklerinin afferent terminallerinin presinaptik inhibisyonu yanısıra γ -motornöronların supraspinal inhibisyonundan da kaynaklanmaktadır. Diyafram kası ise neredeyse tamamen α -motornöronlar ile uyarıldığından γ -motornöronların inhibisyonundan kurtularak REM uykusunda çalışır (20). Bu bize REM uykusunda meydana gelen abdominal solunum üstünlüğünü açıklar. İnterkostal kaslardaki tam gevşeme ile göğüs kafesinin solunuma katılımını azaltırken FRC'deki azalma ile birlikte hipoventilasyon derinleşir.

Sonuç olarak uykuda kemoreseptörlerden santrale gelen uyarının azalması, santral merkezlerden çıkan uyarıların azalması ve uyarılacak olan tüm solunumsal kasların istirahate çekilmesi ile solunumun tüm temel basamakları baskılanmış olur. Artmış iş yükü (ÜSY rezistans artışı ve REM'deki paradoksal solunum) ve baskılanmış solunum uyarınları uyku sırasında fizyolojik alveolar hipoventilasyon neden olur. Normal insanlar tarafından kolayca tolere edilen bu değişiklikler, alveolar hipoventilasyona veya uykuda solunum bozukluğu hastalıklarına yatkınlığı olan kişilerde tolere edilemez ve çeşitli klinik sendromlar ve semptomlarla karşımıza çıkar. Bu hastalıkların ortaya çıkış nedenleri ve predispozan faktörler ise bir sonraki fizyopatoloji bölümünde incelenecektir.

III) UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Uyku sırasında solunum paternindeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolardır. Uykudaki solunum bozuklukları teşhisinde daha önce güvenilirliği hiç gösterilmemiş olmasına karşın tüm gece polisomnografik tetkiki (PSG) altın standart olarak kabul edilmekte ve Amerika Uyku Bozuklukları derneği [resmi olarak American Sleep Disorders Association (ASDA)] tarafından önerilmektedir (32, 33, 34).

Uykuda yapılan tüm hastalık tanımları bu tetkikle saptanan parametrelere göre yapılmıştır. Hastalıkların tanımlarına geçmeden önce kullanılan bu parametrelerden kısaca söz edilecektir.

Apne: Solunumun 10 saniye veya daha uzun süreyle durmasıdır. Apneler obstrüktif ve santral olmak üzere iki türlü olabilir. Obstrüktif tipte solunum eforuna karşılık, hava akımı yoktur. Santral apnede ise hem hava akımı hem de solunum eforu bulunmaz. Mikst tip apne ise santral başlayıp, daha sonra obstrüktif karakter kazanan apne türüdür.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle % 30 veya daha fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda % 3'ten fazla düşme veya eşlik eden arousal olmasıdır (35). Apne tanımı tüm uyku laboratuvarları tarafından kabul edilen ve aynı şekilde skorlanan bir parametre olmasına karşılık hipopne tanımı ve uygulanımı tüm uyku laboratuvarları arası farklılık gösterir (36). Tsai ve ark. (37) tarafından yapılan bir çalışmada tüm hipopne tanımları kullanılarak farklı skorlayıcılar ve aynı skorlama yapan kişinin farklı zamanlarda yaptığı skorlamalara bakıldığında en güvenilir, tekrarlanabilir ve birbirine yakın sonuçların hava akımı kısıtlılığı yanında oksijen desaturasyonu kriteri alındığında elde edildiği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (38) hastaları farklı hipopne kriterlerine göre skorlayıp baktıklarında arousal kriteri desaturasyon kriterine eklendiğinde hipopne sayısında yükselme görmelerine karşın ortalama AHI'de çok belirgin bir değişiklik saptamamışlardır. OUAS tanısı sadece AHI ile konmadığı ve klinik semptomlar göz önüne alınarak konulan tanılara bakıldığında hipopne tanım farklılıklarının tanıyı büyük oranda değiştirmedeği görülmüştür.

RDI (Respiratory disturbance index): Apne-hipopne indeksi (AHI) bir saatlik uyku sırasında oluşan apne ve hipopne sayısının toplamıdır. RDI ise uyku sırasında solunumu bozan tüm olayları kapsar. AHI yanısıra solunum çabasıyla ilişkili arousalları (RERA) da kapsar. Genelde RDI ile tablonun ağırlığı arasında korelasyon vardır.

Arousal (uyanayazma) : Uykudan aniden uyanma ya da derin uykudan daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiştir. İlk olarak Remmers ve ark. tarafından önerilmiştir (6). Arousalın üst hava yolu patentliğinin apneyi takiben yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Halen tartışmalar olmasına karşın arousal oluşmasında birden fazla mekanizma rol oynuyor gibi gözükmektedir. Bunlar; hipoksi, hiperkarbi, artmış hava yolu direnci (8, 39, 40) ve plevra basıncındaki artıştır (41).

Faz Açısı : ÜSY obstrüksiyonu boyunca torasik ve abdominal hareketler arası faz açısı artar. Faz açısının azalması arousal için duyarlı bir belirleyicidir, çünkü, ÜSY kas tonüsü artışı ile torakoabdominal asenkroni kaybolur. Saatte 10'dan fazla faz açısı artış-azalışı arousal için spesifik olmamakla beraber sensitiftir.

UYKUDA OLUŞAN SOLUNUM BOZUKLUKLARI:

I) Basit horlama

II) Üst solunum yolu rezistansı sendromu

III) Obstrüktif uyku apne sendromu

IV) Santral uyku apne sendromu

V) Overlap sendromu

VI) Obesite-hipoventilasyon sendromu

Basit Horlama: Bu genellikle hastanın eşi tarafından belirlenir. Horlama sesi rijit desteği olmayan yani kollabe olabilen epiglottan kohanaya kadar olan hava yolundan kaynaklanır. Yumuşak damak, uvula, tonsil ve pilikalar, dil kökü, farengeal kaslar ve mukoza vibrasyonu bu sesin kaynağını oluşturur. ÜSY'ndaki kaslarda tonus azalması sonucu dil posteriora kayarak diğer gevşek dokularla beraber vibrasyona yol açabilir ve negatif basıncın oluşturduğu türbülant akım horlamanın daha gürültülü olmasına neden olur. Bu durum hastanın solunumunu veya uyku kalitesini etkilemiyorsa basit horlama olarak tanımlanır.

Tonsil, adenoid hipertrofisi, obezlerde artmış farengeal doku, makroglossi gibi yer işgal eden lezyonlar horlama nedenleri arasında sayılabilir. Yumuşak damak ve uvulanın normalden uzun olması bu dokuların vibrasyonu ile horlamaya yol açabilir. Burun tıkanıklığı da horlama nedenleri arasında sayılabilir.

Üst Solunum Yolu Rezistans Sendromu (UARS) Apne ve/veya hipopneye yol açmadan ÜSY'nda rezistans artışı sonucu intratorasik basınçta belirgin artışa yol açarak kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan ve sık uyku bölünmesiyle gündüz aşırı uyku eğilimiyle karakterize klinik tablodur (42). Bu tablonun OUAS'nun bir parçası mı yoksa ayrı bir sendrom mu olup olmadığı halen tartışmalıdır (43, 44). Klasik olarak bu tanım özefagus basıncının ölçülmesini gerektirir (45). Ancak bu invazif bir yöntem olduğundan ASDA nonapneik, nonhipopneik horlayanlarda $AHI < 5$ ve solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal - RERA) > 10 ise ya da Arousal İndeksi > 10 ise olayın UARS kabul edilmesini önermiştir. OUAS hastalarının aksine UARS hastaları tipik olarak zayıftırlar ve ortalama BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Aynı zamanda bu hastalar OUAS'lu olgulardan daha genç olgulardır. Çoğunlukla bu hastalarda anormal üst solunum yolu anatomisi vardır (düşük yumuşak damak, uzun uvula, yüksek ve dar sert damak).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS): OUAS hava yolu kollapsına-daralmasına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı (hipopne) veya durması (apne) ile karakterize bir hastalıktır (6, 20). OUAS'nun genel prevalansı yaklaşık %1-5'tir (46). Ülkemizde ise bu % 0.9-1.9 olarak bildirilmiştir (47). Tekrarlayan solunum durmaları akut gaz değişim anormalliklerine (desatürasyonlara) ve uyku bölünmelerine neden olarak nöro-davranışsal ve kardiyak sonuçlar doğurmaktadır. Uyku bölünmeleriyle ortaya çıkan gündüz aşırı uyku hali, işte başarısızlığa, iş kazalarına ve otomobil kazalarına neden olurken tekrarlayan nokturnal hipoksi fizyolojik birtakım hastalıklara neden olmaktadır. OUAS'lu hastalarda bu nedenle yüksek insidansda hipertansiyon, ritm bozuklukları, koroner arter hastalıkları ve konjestif kalp yetersizliği bulunmaktadır. Özellikle AHI 20'nin üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalite yüksektir.

Gündüz aşırı uyku hali, horlama, tanıklı apne gibi OUAS'nun klasik klinik tablosuna sahip hastada yapılan PSG'de $AHI > 5$ olması ve saptanan apne-hipopnelerin %50'sinden fazlasının obstrüktif karakterde olması ile tanı konur.

Santral Uyku Apne Sendromu(SUAS): $AHI > 5$ ve apne-hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu, sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle günboyu uyku hali ile karakterize bir klinik tablodur. Santral uyku apne sık değildir ve genelde solunum kontrol merkezini etkileyen travma, enfeksiyon, iskemik yada neoplastik hadiselerde gelişen santral sinir sistemi hasarına bağlı gelişir. Kardiyak yetersizliği olan hastalarda da santral uyku apne sıkça gözlenmektedir.

Overlap Sendromu: Solunum sistemi hastalıklarının OUAS ile birlikteliğini ifade eden, ancak daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve OUAS birlikteliği olarak bilinen ve kliniği hızlı progresyon gösteren hastalık tablosudur. KOA hastalarında uyku apne insidansı yaklaşık olarak %10-15 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir (48, 49). KOA 'da uyku apneye yatkınlık yaratan özellik "blue-bloater" tipi KOA'lılarda görülen bozulmuş solunum dürtüsüdür.

Obesite Hipoventilasyon Sendromu(OHS): Morbid obezitede görülen ve hipersomnolansla seyreden bir hastalıktır. Uyku ve uyanıklık hipoksemisi, uyanık durumda hiperkapni ve uykuda $PaCO_2$ 'de 10mmHg'den fazla artış görülür. Sıklıkla OUAS ile birliktelik gösterir ancak asıl patoloji hipoventilasyondur. Persistan oksijen desatürasyonu sıklıkla pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi ile sonuçlanır.

IV) UYKU APNE FİZYOPATOLOJİSİ

ÜSY'nın; solunumu, fonasyonu ve yutkunma işlevlerini sağlayabilmesi için doğal olarak kompliyansı yüksektir. Ancak bu yüksek kompliyans aynı zamanda kolayca kapanabilir bir yapı olmasına da neden olur. Özellikle de kemik veya kartilaj yapıları tarafından hiçbir desteğe sahip olmayan bu yapının açıklığı sadece nöral mekanizmalar ve kasların aktivasyonu ile sağlanmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar OUAS'daki ÜSY kollapsında hem anatomik hem fizyolojik değişkenlerin rol aldığı gösterilmiştir. OUAS fizyopatolojisinde yer alan faktörler genel olarak tablo 1'de gösterilmiştir.

Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve kollapsın gelişiminde 3 önemli faktör vardır.

- 1 – Üst solunum yollarının anatomisi,
- 2 – İspirasyon sırasında oluşan negatif basınç,
- 3 – Farengeal hava yolunu dilate eden adalelerde aktivite kaybı.

ÜSY'nda daralma yapan hastalıklar ve bunların getirdiği daha fazla negatif inspiratuar basınç OUAS gelişiminde rol almaktadır. OUAS, farengeal hava yolunun orofarengeal ve hipofarengeal seviyelerde kollapsı ile karakterizedir. Spesifik olarak retroglossal ya da retropalatal bölgede olur (50, 51, 52). Oklüzyon tipik olarak orofarenkste dilin yumuşak damak ve posterior farengeal duvarla temasıyla başlar, devamında da alt farengeal havayolunda kollaps olur. Ayrıca lateral orofarengeal duvarda da kollaps olduğu gösterilmiştir.

ÜSY anatomisi:

Birçok OUAS'lu hastada anatomik bir patoloji olduğuna inanılmaktadır, daha dar hava yolu hemen tüm yaşlarda OUAS'lu hastalarda gösterilmiş olup muhtemel kollapsa predispozisyon yaratmaktadır. Uyanıklıkta farengeal hava yolunun patentliğini sürdürebilmek için koruyucu mekanizmalar (farengeal kas aktivitesini yükseltmek) çalışır. Uyku esnasında ise bu koruyucu mekanizmalar ortadan kalktığı için hastalar hava akımını koruyamazlar. Ayrıca tüm hastalarda bilinen anatomik anormallikler gösterilememekte, bu da ÜSY nöromotor tonusunda meydana gelen değişikliklerin de bu hastalıkta önemli rol oynadığını göstermektedir.

Sefalometrik x-ray farengeal hava yollarını görüntüleme de en eski kullanılan yöntemlerden olup bunlarla yapılan çalışmalarda OUAS'lu hastalarda mandibula kısalığı, hyoid kemiğin daha aşağıda lokalizasyonu ve maksillanın retropozisyonu gösterilmiştir (53). Mandibular düzlem ile hyoid kemik arasındaki uzaklığın da ÜSY kollapsında etkili olduğu ve bu uzaklık ölçüsü ile Pcrit öngörülebileceğini de savunan çalışmalar mevcuttur (54, 55). ÜSY rezistansı inspiratuar ve ekspiratuar, total ve segmental olarak OUAS'lu hastalarda daha yüksektir. Segmental ÜSY rezistansı posterior havayolu boşluğu, hyoid ve mandibula düzlemi arası uzaklıkla ve farengeal arka duvarla koreledir. Anatomik değişikliklerle özellikle de hyoid kemik pozisyonu ile yakın ilişkili ÜSY rezistans artışı mevcuttur (56).

Birçok çalışmada, kullanılan daha gelişmiş yöntemlerle (bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), akustik yansıma yöntemleri) apneli hastalarda farengeal hava yolu lümeninin anatomik olarak kontrol grubuna göre daha küçük dolayısıyla da kollabe olmaya daha eğimli olduğu gösterilmiştir (50, 57, 58, 59, 60). Bu çalışmaların tamamı hastalar uyanıkken yapılmış olup anatomik farklılıkların yanısıra farengeal kasların da çalışırılığını yansıtmaktadır. Ancak genel anestezi altında yapılan bir çalışmada yine OUAS'lu hastalardaki daha küçük havayolu ve kapanabilirliği gösterilmiştir. Bu da bu hastalarda kontrollere göre varolan bir anatomik yatkınlığı kanıtlamaktadır (61).

ÜSY anatomisinin OUAS için risk oluşturduğunu göstermek için, Schwab ve ark. (62) MRI ve bilgisayarlı yapısal algoritmili ile üç boyutlu volümetrik ölçümler yapmışlar. Lateral farengeal duvar, dil ve total yumuşak doku OUAS'lu hastalarda daha büyük olarak saptanmış ve uyku apne riski hesaplamasında sırasıyla total yumuşak doku 7 kat, total lateral farengeal volüm 6 kat ve dil volümünün 4.6 kat riski arttırdığı saptanmış. Yazarlar dil, total yumuşak doku ve lateral farengeal duvar volümlerinin OUAS'lu hastalarda daha fazla olduğuna ve bunun uyku apne için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

OUAS'da sıkça raslanan anatomik anormallikler ;

- 1) Büyük ödemli uvula
- 2) Geniş arka plika mukozası
- 3) Lateral ve posterior farengeal duvardan kaynaklanan büyük mukozal kıvrımlar
- 4) Yumuşak damağın aşağı uzanmasına bağlı oluşan palatal ark düşüklüğü

- 5) Büyük dil (primer, sekonder), dil kökü büyüklüğü
- 6) Tonsil hipertrofisi
- 7) Lateral duvar fazlalığı (yağ depozisyonu)
- 8) Gevşek veya omega şeklinde epiglot, aritenoid plika fazlalığı, valleküler kist
- 9) Nazal septal deviasyon, konka hipertrofisi, polip, tm
- 10) Yüz kemik yapısı: Maksillanın ve mandibulanın retropozisyonu, geniş yumuşak damak, hyoid kemiğin aşağıya doğru yer değişimi
- 11) Kısa boyun

Obezite dışında da bu anatomik çeşitliliğe neden olan genetik faktörlerin varlığına da inanılmaktadır.

Dil, yumuşak damak ve mandibula OUAS patogeneğinde çok önemli olduğu gösterilmiş olmasına karşın son zamanlarda yan duvarların ÜSY kalibrasyonunu sağlamada ve hava yolu kapanmasında daha önemli olduğu vurgulanmaya başlanmıştır.(63, 64, 65, 66, 67)

Tablo I: OUAS fizyopatolojisinde etken olan faktörler

Genel faktörler	Antropometrik (erkek cinsiyet, yaş, obezite) İlaçlar (alkol, hipnotikler) Genetik
Daralmış üst hava yolu	Spesifik anatomik lezyonlar (büyük tonsiller, mikrognati, retrognati, büyük uvula)
Mekanik faktörler	Supin postür Artmış hava yolu rezistansı
ÜSY kas fonksiyonu	Anormal derecede baskılanmış ÜSY dilatör kasları
ÜSY refleksleri	Negatif basınca karşı bozulmuş cevap Akciğerlerden feedback

İnspirasyonda oluşan negatif basınç:

Daha önce bahsedilen farengal hava yolunun Starling kuramına göre; intraluminal basınç çevreleyen basıncın altına düştüğünde farengal oklüzyonun gerçekleşir (68, 69).

Pcrit: Farenksin kritik kapanma basıncı normalde -8 mmHg civarındadır. Hafif derecede OUAS/horlaması olanlarda bu basıncın daha az negatif olduğu, daha ağır olgularda ise Pcrit değerinin arttığı hatta pozitifleştiği gösterilmiştir (8, 69). Pcrit ve ÜSY kapanma basıncı (68), üst hava yolunun hava akımını tamamen kesildiği, statik durumlarda ÜSY kapanabilirliğini gösteren parametrelerdir. OUAS'lu hastalarda ise bu kapanma atmosferik basıncın üzerinde gerçekleşmekte (70, 71) olduğundan hipotonik havayolunda kollaps çok daha kolay ve erken olmaktadır (6).

Üst solunum yollarında daralmaya yol açabilecek bir patoloji hava yolunun rezistansını artırır. Artmış rezistans daha güçlü bir solunum eforu ile inspirasyondaki lümen içi negatif basıncın artmasına (negatifleşmesine) neden olur, dolayısıyla kollapsın oluşmasını kolaylaştırır. Daralan hava yolundan geçen hava akımının hızının artması ile Venturi prensibine göre lümen basıncında daha fazla düşmeye neden olarak yine kollapsı körükler.

OUAS'lu hastaların farengeal kompliyansının artmış olduğu, gevşek yapısı ile artan farengeal kompliyansın daha düşük negatif basınçlarda bile kollapsa neden olabileceği gösterilmiştir (72).

Farengeal havayolunu dilate eden kaslarda aktivite azalması:

Bir önceki bölümde de bahsedildiği üzere tüm insanlarda uyku esnasında farengeal kaslar gevşer ve tonusu azalır, dil farenksin arka duvarına doğru çöker ve üst solunum yolunda rezistans artışına neden olur. Ancak uyku apneli kişilerde bu aktivite kaybı daha belirgindir. Genioglossus kasının uyku başlangıcında EMG'de saptanan aktivite düşmesi normal kişilere göre uyku apnelilerde çok daha büyük oranda olmaktadır (73). Uykuda kompensatuar nöral mekanizmalar da yeterince çalışmadığından hava yolu patentliğinin sağlanması yetersiz kalır.

Uyanıklıkta inspiyumun başlaması ile (negatif basınç oluşumuyla) refleks olarak farenksi dilate eden kaslar aktive olur. Uykuda kas aktivasyonunun azalması yanısıra bu reflekste de azalma görülür. Genioglossusun negatif basınca verdiği bu refleks aktivasyon özellikle NREM uykuda çok azalır hatta ortadan kalkar (74). Bu kas aktivitesindeki düşüş ve refleks mekanizmadaki kayıp anatomik olarak daha dar ve kapanabilirliği yüksek hava yolunda olduğunda apneyle sonuçlanmaktadır.

Uyanıklıkta negatif basınç uygulamasını takiben hem genioglossus hem de tensor palatini kasındaki aktivitesinin kontrol gruplarına göre OUAS'lu hastalarda daha fazla olduğu

bilinmektedir (75, 76). Farengial dilatör kasların uyanıklıkta olan daha yüksek aktiviteleri kapanabilirliği yüksek hava yolunu kompanse etmek için oluşan nöromusküler kompensatuar bir mekanizmayı temsil etmektedir. Ayrıca OUAS ağırlığı ile ilişkisiz olarak solunum bozukluklarının sadece uyurken gerçekleştiğini vurgulamaktadır.

Bu hastalarda uyku esnasında kontrollere göre kimyasal uyanıklara cevapta var olabilecek bozukluk araştırıldığında birkaç çalışma periferik kemosensitivitede azalma göstermişken (77, 78) diğer birçok çalışmada buna ters olarak hipoksiye yanıtın OUAS'lu hastalarda normal olduğunu ortaya koymuştur (79, 80, 81, 82, 83). Hatta bu uyarılmanın arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (84).

OUAS patogenezinde etkili olabileceğine inanılan diğer faktörler;

Akciğer volümlerinin hem uyanık hem de uyuyan kişilerde ÜSY rezistansını ve ölçülerini etkilediği gösterilmiştir. Yüksek akciğer volümleri daha geniş ÜSY ile ilişkili olarak bulunmuştur (85, 86, 87). OUAS olan hastalarda ÜSY boyutlarının akciğer volümlerinden daha fazla etkilendiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (88). Tam olarak uyku apnedeki önemi bilinmemekle beraber uyku esnasında özellikle NREM uykuda, azalan akciğer volümlerinin ÜSY rezistans artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

OUAS hastalarında lokal ve sistemik bir inflamasyon varlığı ileri sürülmüştür. ÜSY'da bu inflamasyonun orofarengial kas abnormalitesinde, hava yolu daralması ve kapanma riskini arttırmada ve apnelerin süresini uzatmada bir etkinliği olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan apneik epizodlar sonucunda ÜSY yumuşak doku yapılarında travmaya bağlı inflamasyon ve dil, yumuşak damak, uvula ve lateral farengial duvarlarda ödem meydana gelebilir. Bu da hava yolu kapanma riskini daha da arttırabilir. Ancak bunun oluşan OUAS patogenezinde değil de daha çok yıllardan beri var olan OUAS'nun ilerleme nedeni olarak görülmektedir (89, 90).

Orexin-A (hypocretin olarak da bilinir) iştah ve uykunun düzenlenmesinde görevli bir nöropeptiddir. OUAS klinik olarak gündüz aşırı uyku hali ve obezite ile karakterize bir hastalık olduğu için orexin-A seviyeleri araştırılmıştır. OUAS'lu hastalarda bu nöropeptidin seviyeleri kontrol gruplarına göre düşük bulunmuş. Bu da orexin-A seviyelerinin OUAS patogenezinde bir rolü olabileceği yönünde çalışmalara neden olmuştur. Henüz kanıtlanmamış, üzerinde çalışılan bir varsayımdır (91).

Sonuçta azalmış olan nörolojik aktivasyon ile farengial kaslardaki tonus azalması ile anatomik anormallikler içeren ÜSY, oluşan negatif basınca karşı koyamayarak normal kişilerden daha az negatif basınçlarda kısmen veya tamamen kapanır.

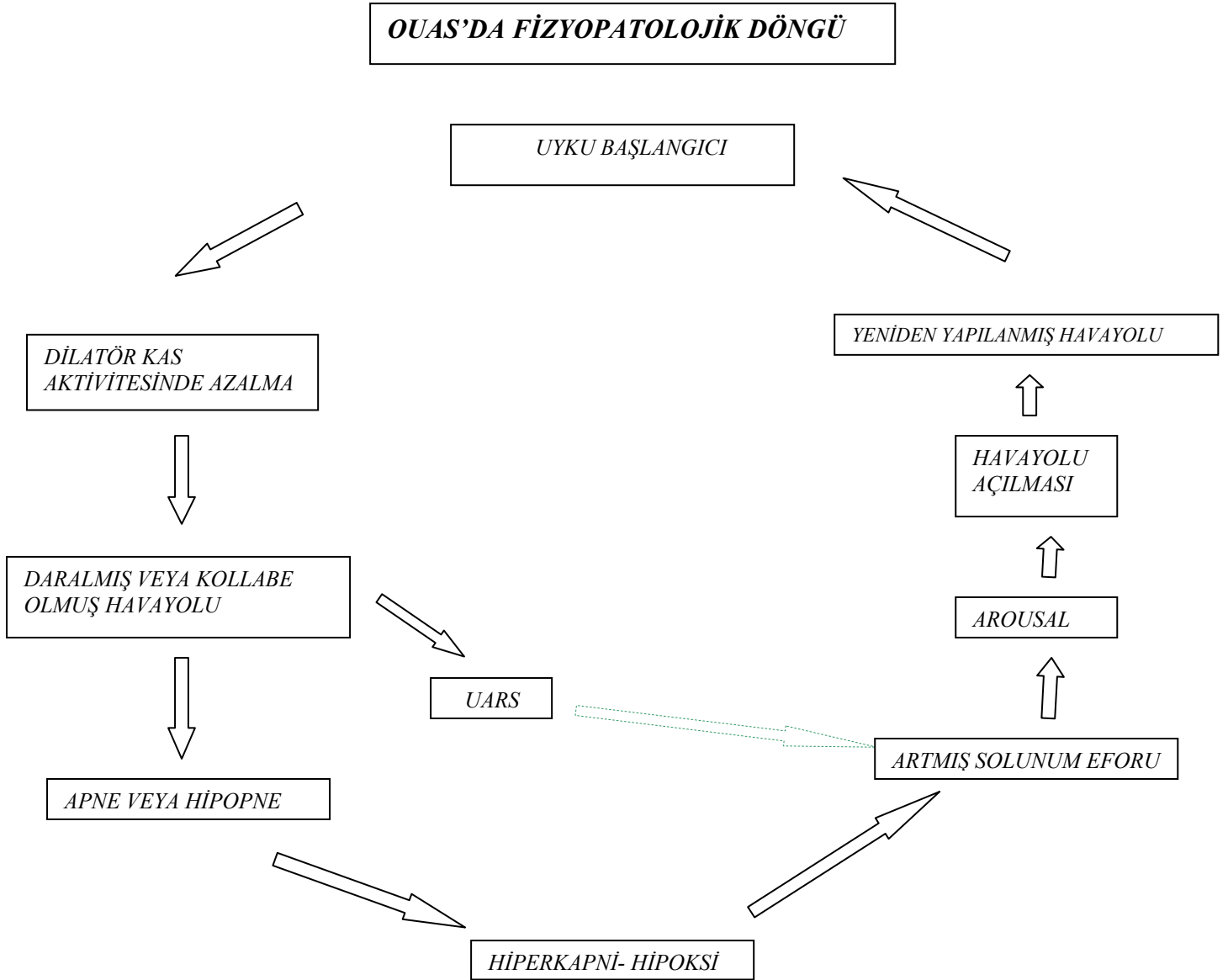
Hava yolu oklüzyonu esnasında hasta genellikle bu yolu açmak için her nefeste daha fazla respiratuar efor sarf eder (92, 93, 94). Bu efor intralüminal basıncın daha da negatifleşmesine neden olur. Hastada oklüzyonu takiben artan bu negatif plevral basınç, normalde göğüs kafesinin istirahat haline dönmesine engel olan interkostal kasların da uykuda aktivitesinin azalmış olmasıyla, göğüs kafesinin içeri çökmesine neden olur. Diğer bir deyişle göğüs kafesinin inspirasyondaki hareketi abdomene göre ters olur. Bu da paradoks solunum, toraks ile abdomenin asenkronisi olarak adlandırılır. Bu tür solunum OUAS yanısıra KOAH'nda da görülebilir. Bu süreçte PCO₂ seviyeleri artar ve PO₂ seviyeleri azalır ve daha da artan respiratuar efor hastayı uyandırarak ÜSY tonusunu normale getirerek ventilasyonu sağlar. Arousal da dahil olmak üzere uyku apnenin tüm sonuçlarıyla bu artan respiratuar eforun ilişkisi vardır (95, 96, 97, 98). Apnenin sonuna doğru ÜSY dilatör kas aktivitesi de giderek artarak hava yolu açılmasına yardım eder (99).

Hipoksi arousal için bir uyarıcı olarak önerilmesine (100, 101) karşın birçok kişinin saturasyonu %70 olmasına rağmen arousal gerçekleşmemesi hipoksinin arousal etiyojisinde çok etkili olmadığını düşündürmektedir. Karbon dioksit ile yapılan çalışmalar arousal için hipoksiden daha güçlü bir uyarıcı olduğunu göstermiştir (24, 102). Ayrıca hava yolu oklüzyonunun basınç duyarlı ÜSY mekanoreseptörlerini aktive ederek erken arousalda etken mekanizma olduğu önerilmiş (103). Ancak daha yeni çalışmalarda arousaldan asıl sorumlu mekanizmanın hipoksi ve hiperkapni değil, onların uyarımı sonucu oluşan solunum eforu olduğu gösterilmiş (104, 105). Bu da neden bazı hastalarda apne ve hipopne olmaksızın arousal olduğunu açıklamaktadır (42, 106).

Hastada meydana gelen arousal hava yolu oklüzyonu geliştiğinde ventilasyonu yeniden sağlamak ve kan gazlarını normalleştirmek üzere oluşan koruyucu bir mekanizma olarak görev yapmaktadır. Arousal genellikle geçici (10 saniyeden kısa süreyle) olup hastada gerçek bir uyanmaya neden olmaz. Uykuda bölünmeyle gündüz aşırı uyku haline neden olması ve tedavi kararının esasını oluşturması sebebiyle solunumla ilişkili bu arousalların skorlanması oldukça önem taşır.

Apne sırasında oluşan paradoks solunumun ölçümü faz açısı ile yapılmaktadır. Toraks ile abdomen hareketleri arasındaki zaman gecikmesini ifade eder. Birlikte hareket ettiklerinde bu faz

açısı 0 olur. Faz açısı değişim dalgasının tüm gece boyunca izlenmesi solunumsal olayların ve solunuma bağlı arousalların saptanmasında EEG'nin arousalları göstermede yetersiz kaldığı durumlarda dahi duyarlı olduğu da gösterilmiştir (107).



II) GENEL BİLGİ

Hava yolu rezistansı; akımın her bir ünitesine karşı ağız (atmosferik) ve alveol basıncı arası farktır. Hava yolu direncinin %50'sini üst hava yolları, kalanını da trakea ve periferik hava yolları oluşturur. Hava yolu direncinde en önemli faktörler kompliyans ve hava yolu düz kaslarıdır. Hava yolu direnci, hava yolu çapının bir göstergesidir ve akım hızını belirler.

Ekspiratuar akım kısıtlılığının varlığının incelenmesi ilk kez Hyatt RE tarafından yapılmıştır (108). Volta ve ark (109) tarafından önerilen negatif ekspiratuar basınç (NEP) tekniği intratorasik ekspiratuar akım kısıtlılığının (EAK) tayini için geliştirilen bir yöntemdir. -3, -5, -10 mmHg negatif basıncın tidal solunumda ekspiryum başında ağız içine uygulanması ile ortaya çıkan akım volüm (A-V) halkasının, daha önceden yapılmış kontrol halka ile kıyaslanması esasına dayanır. Ağıza uygulanan NEP, akım kısıtlılığı olmayan olgularda alveol ve ağız arasındaki basınç gradientine bağlı olarak akım hızını artırır. Eğer hastada akım kısıtlılığı var ise NEP uygulanması akım hızını arttırmayacak hatta solunum yollarının kapanması ile azaltacaktır. Bu yöntem KOAH'lı olgularda EAK, dolaylı olarak da dinamik hiperinflasyon tayini için oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır (110). Akım kısıtlılığının tayinini basitleştirmiş bu yöntem hızlı, kolay ve non-invazif bir yöntemdir. NEP tekniği ile hem oturur hem yatar pozisyonda test yapılabilir (111). Hasta kooperasyonu gerektirmeyen bir yöntem olduğundan yaşlılarda, infantlarda (112, 113), çocuklarda (114), ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde (115) kolaylıkla uygulanabilir. Egzersiz sırasında da uygulanıp oluşan akım kısıtlılığına bakılabilir (116).

Ekspiryumda NEP uygulamasını takiben bazı hastalarda akımda ani bir düşüş gerçekleşir. Bunun nedeni negatif basınçla aniden yükselen üst hava yolu direncidir. NEP uygulanması bu şekilde ÜSY'larının kapanmaya eğilimini yansıtır (117). Bu kontrol akım volüm eğrisinin altına düşüş, geçici bir süreliğine olup tekrar artarak kontrol halkasının üzerinde seyrederse yine intratorasik kısıtlılık yok denilebilir. Bu da genioglossus kasının refleks yoluyla kasılıp hava yolunu tekrar açmasından kaynaklanır (118, 119, 120). Ancak bu düşüş sabit kalarak sürekli halkanın altında seyrederse bu uzamış-artmış üst hava yolu rezistansını yansıtır ve kasların aktive olarak ÜSY'nu açamadığını, hava yolunun kapaticı güçlere karşı duramadığını gösterir. Böyle bir durumda NEP intratorasik kısıtlılık hakkında bilgi vermez (121).

Aerodinamik teoriye göre kolay kapanabilir bir hava yolunda, artmış kompliyans ve hava yolu direnci ve azalmış kesitsel alan, akım kısıtlılığını arttırmaktadır (122). Daha önce de genişçe bahse-

dildiği üzere OUAS'lu ve horlayan kişilerde ÜSY direnci (123, 124, 125) daha yüksektir. Aynı zamanda bu olgularda normal kişilere göre hava yolu kapanabilirliğinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (126, 127).

Horlayan OUAS olmayan hastalarla, horlamayan normal kişilerde NEP cihazı ile bakılan özellikle yatar pozisyonda ekspiratuar akım kısıtlılığı saptanmıştır (121). Horlayanların daha düşük NEP seviyelerinde ÜSY'da daralma hatta kapanma görülmüştür. Aynı hastalarda yatar pozisyonda hava yolu direncinin de belirgin arttığı saptanmış. Horlayan kişilerde ve OUAS'lu olgularda üst solunum yolu rezistans artışından etkilendiği için NEP testi intratorasik hava yolu kısıtlılığını göstermede kullanılamaz.

Dolayısıyla NEP'in intratorasik havayolu kısıtlılığını saptamada en önemli dezavantajı horlayanlarda ve OUAS olan hastalarda varolan hava yolu rezistans artışının NEP ölçümüne yansımadır. Liistro (128) ve Verin (129) bu dezavantajı intratorasik obstrüksiyona neden olabilecek altta yatan hiçbir kalp-akciğer hastalığı olmayanlarda bir avantaja dönüştürerek OUAS'lu hastaların tanısında NEP tekniğini kullanmışlar. Tidal volümün yüzdesi ile ifade edilen hava akımı kısıtlılığının desatürasyon ve apne/hipopne indeksi ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiğini saptamışlar. Verin ve ark (129) yaptıkları çalışmada NEP'in ÜSY kapanabilirliğini saptamada ve var olan OUAS'nun ağırlığını tayinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Liistro G (130) ve Brown IG (127) sağlıklı gönüllülerde indüktif pletismograf ve akustik yansıma yöntemi ile ÜSY kompliyansını ölçtüklerinde ekspirasyonda kompliyansın daha yüksek olduğunu ve OUAS'lu hastalarda bu kompliyansın daha da fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu da OUAS olan hastalarda yapılan çalışmaların ekspirasyuma odaklanmasına neden olmuştur. Sonuçta NEP halkasında ekspirasyon esnasında oluşan negatif basınca kompliyansı yüksek, unstabil ÜSY'ları, kapanmayla olmasa da daralmayla yani akım kısıtlılığı ile karşılık verir. Kapanabilirliği yüksek hava yollarında ekspirasyonda oluşan akım kısıtlılığı hava yolunu daraltmakta ve takip eden inspirasyonda apne/hipopneye neden olmaktadır (128, 131, 132, 133). Akım kısıtlılığı oluşturacak basıncın normal kişilerde ekspirasyon sırasında yatar pozisyonda ağıza uygulanan -2 cmH₂O olduğu bildirilmiştir (134). Ancak yapılan çalışmaların çoğunda bu kısıtlamanın kontrol gruplarında olmaması bize NEP tekniğinin intratorasik hava yolu kısıtlılığının her hastada değil sadece ÜSY kapanmaya yatkın olan kişilerde ÜSY kompliyansından etkilendiğini ve intratorasik akım kısıtlılığı olmayan hastalarda NEP'in ÜSY kapanabilirliğini gösterebileceğini düşündürmektedir (118, 128, 129, 135, 136). Sonuçta NEP intratorasik hava yolu kısıtlılığı olmayan olgularda pasif ÜSY'nun

akım dinamiklerini ölçmek için kullanılabilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. SFT'leri ile intratorasik obstrüksiyon dışlandığında ÜSY kapanabilirliği ve ekstratorasik akım kısıtlılığının derecesi hakkında bize bilgi verebilir.

Baydur A ve ark (137), horlama ve OUAS öyküsü olmayan heterojen bir hasta topluluğu (KOA, restriktif akciğer hastalığı, sağlıklı obez bireyler) ve OUAS'lu bireyler ile yaptığı çalışmada tüm ekspiryum boyunca üst hava yolunun kollapsının OUAS olmayan hastalardaki sıklığına bakmış ve sadece 1 obez hastada sırtüstü pozisyonda yaptığı tüm testlerde bu şemanın elde edildiği görmüşlerdir.

OUAS'lu hastalarda NEP tekniği ile ekstratorasik hava yolu kısıtlılığının tayininde Tantucci ve arkadaşları (121) yaptığı çalışma çelişki yaratmaktadır. Bu çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında non-apneik horlayan kişilerde de yüksek oranda hava kısıtlılığı görülmüştür. Bu da NEP'in OUAS'na sahip kişilerle sadece horlaması olanlar arasında ayırıcı kullanılamayacağını düşündürmektedir. Meerhaeghe ve arkadaşları (138) 52 basit horlaması, 186 OUAS olan hastada NEP tekniği ile saptanan akım kısıtlılığının uyku apne tanısındaki değerini araştırmışlar ve NEP'in %27.5 kısıtlılık eşliğinde OUAS tanısında %81,9 duyarlı ve %69.1 seçici olduğunu saptamışlardır. Diğer çalışmalara paralel olarak bu çalışmada da ÜSY kompliyansı arttıkça akım kısıtlılığının da arttığı bir göstergesi olarak akım kısıtlılığı yüzdesi ile AHI arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Ancak Tantucci çalışmasını (121) destekler biçimde basit horlaması olanların da %23'ünde %27.5 kısıtlılık eşliğinin üzerinde pozitiflik saptamışlardır. Tüm bu farklı sonuçlara karşın OUAS tanısını koymak için kullanılan yöntemlerin incelendiği bir meta-analizin (139) sonuçlarına bakıldığında NEP OUAS tanısında gündüz uygulanabilecek duyarlılığı-seçiciliği yüksek bir test gibi gözükmektedir.

Bu çalışmada iki ayrı uyku laboratuvarına başvuran hastaların tek solunum laboratuvarında SFT'leri ve NEP tekniği ile akım kısıtlılığı tayini ile OUAS tanısında bu yöntemin tarama testi olarak kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Akım kısıtlılığı olanlarda vücut pletismografla saptanan hava yolu direnci ve akciğer volümleri arasındaki korelasyon varlığı araştırılmıştır. Akım kısıtlılığının polisomnografi ile elde edilen AHI ve desatürasyon indeksi (DI) arasındaki ilişkiye bakılarak NEP tekniğinin OUAS derecesini saptamadaki yerinin tayini amaçlanmıştır.

III) MATERYAL VE YÖNTEM

Hasta seçimi:

Klinik olarak OUAS olan 46 hasta tüm gece boyunca polisomnografik incelemeye alınarak tanıları doğrulanmıştır. NEP ile intratorasik akım kısıtlılığı yaratabilecek hastalıklara sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. KOAH, astım, bronşektazi gibi kronik hava yolu hastalıklarına sahip kişiler çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm hastalara vücut pletismografi ile SFT yapılarak obstrüksiyon veya hiperinflasyon bulgularına sahip olanlar da çalışmaya alınmamıştır. NEP ile kardiyak yetersizliği olan hastalarda da kısıtlılık olabilmesine karşın bu sadece ağır ve akut kardiyak yetersizlikte gösterilebilmiştir (136). Kardiyak açıdan araştırma yapmamakla beraber kardiyak yetersizlik öyküsü olan hastaları da çalışma dışında bırakılmıştır. Düzenli şekilde hipnotik ilaç kullanan kişiler ve nöromusküler hastalığı olanlar da çalışmaya katılmamıştır.

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve olur formu alınmıştır.

Polisomnografi (PSG) :

PSG uyku çalışmalarında kullanılan en önemli inceleme yöntemidir. Genel mantığı uyku sırasında organizmada oluşan tüm değişikliklerin kaydedilmesidir. PSG daha önce hiçbir çalışma ile doğruluğu ve güvenilirliği kanıtlanmamış olmasına rağmen altın standart olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada PSG çekimleri İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi ve İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bölümünde bulunan uyku laboratuvarlarında teknisyen gözetiminde ve hastaların spontan uykusunda yapılmıştır. Çapa uyku laboratuvarında altı, Cerrahpaşa uyku laboratuvarında ise bir yataklı ses yalıtımına sahip, klimalı odalarda çekimler gerçekleştirilmiştir. Video kamera sistemi ile tüm gece boyunca ses ve görüntü kaydı sağlanmaktadır. Hastalar normal yatağa gitme sürelerinden iki saat önce odalara alınarak uyuması istenilen odaya alışması sağlanmıştır. Hastalara yapılacak işlem ve bağlanacak olan elektrodların neleri kaydettiği ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra yaklaşık 40-45 dakika süren elektrot bağlama işlemine geçilmiştir. Hastalar tüm elektrodların bilgisayardan kontrol edilmesini takiben yalnız bırakılmışlardır.

İki ayrı uyku laboratuvarında farklı polisomnografi aletleri kullanılmıştır. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarında kullanılan polisomnografi aletinde (Sleep Screen, Jaeger, Toennies, Hoechberg) ile 2 EEG (C3-A2 ve C4-A1), 2 EOG (LE-A1 ve RE-A2 olmak üzere

iki kanal göz küresi hareketleri) ve 2 EMG kanalı (musculus mentalise yerleştirilen) ile çekim yapılmıştır. Bunlar için sekiz adet elektrot kullanılmıştır. Solunum monitorizasyonu ana alete integre edilmiş pulse oksimetre ve oro-nazal hava akımı ölçümü ile sağlanmıştır (oro-nazal kanül). Boyuna yerleştirilen mikrofon yardımıyla solunum sesleri kaydedilirken, piezoelektrik bantlar ile toraks ve abdomen hareketleri izlenerek solunum çabası tetkik edilmiştir. Arka, ön, sağ ve sol olmak üzere vücut pozisyon sensörü ile hastaların uyku esnasında pozisyonları kaydedilmiştir. Ayrıca mitral ve aorta yerleştirilen EKG elektrotları ile gece boyunca kalp ritmi alınmıştır.

EEG ile hastanın uyku kalitesi, evreleri yanı sıra uyku apne sendromlarında gündüz semptomlarının nedeni olan arousalların tanısı da konulmaktadır. Ne yazık ki birçok çalışmada gündüz semptomları ile arousal indeksi arasında bir korelasyon gösterilememiştir (140, 141, 142). Douglas ve arkadaşları (143) 200 ardışık OUAS ön tanıları için tetkik edilen hastalarda EEG analizlerinin eklenmesinin hastaların tanısını değiştirmedeğini göstermişlerdir. OUAS tanısında çok yaygın olarak kullanılmasına karşın şimdiye kadar olan veriler tam PSG gerekliliğini desteklememektedir.

Kullandığımız arousal skorlaması ASDA'nın kullandığı tanımdan farklılık göstermektedir. ASDA sadece REM döneminde EMG amplitüdünde artış gereğini önerirken biz arousal olarak skorlamak için hem REM hem de NREM dönemlerinde EMG'de amplitüd artışı aramaktayız (144). Birçok yayında da EEG'deki klasik arousal kriterlerine ek olarak bu kriterin kullanıldığı görülmektedir (145, 146).

Hava yolu akımının tayini termistörler ve nazal kanülle yapılabilir. Termistörlerin cevabı lineer olmamakla beraber hipopne tanısında güvenilir değillerdir. Sensörlerin pozisyonu ve hastanın yatış pozisyonu ile değişkenlik gösterirler (147). Bu sebeplerden dolayı ASDA tarafından obstrüktif solunumsal olayların tetkikinde kullanımları önerilmemektedir (148).

Hipopne tanısında nazal kanülle buruna yerleştirilen nazal basınç sensörleri daha duyarlıdır (149). Ancak nazal obstrüksiyon varlığında nazal basınç yanlış olarak daha yüksek çıkabilmektedir ve nazal basınç ile nazal akım arasında non-lineer bir ilişki vardır. Bu dezavantaj da cihazların içine yerleştirilen otomatik karekök linerasyonu ile giderilebilir (150, 151). Ağız solunumu ölçümleri etkileyebilmesine karşın sadece ağız solunumu yapan hasta hem çok ender (152) hem de bizim çalışmamızda kullanılan kanülde (Protec) burun yanısıra ağız solunumunu da tetkik eden parça mevcut idi.

Solunum eforu çok çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Göğüs ve abdomen duvar hareketleri-

nin gerilime duyarlı bantlar ile tayini eforun eşlik etmediği santral hadiselerle, eforla ve faz açığı ile birlikte olan obstrüktif hadiselerin ayrımında yardımcı olur. Solunumsal indüktans pletismografi (RIP) göğüs ve abdomende inspirasyon ve ekspirasyon esnasında oluşan volüm değişikliklerini tayin eder. Kalibrasyonu iyi yapıldığı zaman her ikisinin de volümleri hakkında oldukça yakın sonuçlar verebilmesine (153) karşın tüm gece boyunca kalibrasyonun sağlanabilmesi zordur (154). RIP metodu ventilasyon ve hipopne tayininde kabul edilebilir semi-kantitatif ölçümler sağlar. ASDA ventilasyon ve hava akımı tayininde RIP veya nazal kanülle nazal basınç ölçümünü önermektedir (148). Çalışmamızda göğüs ve abdomen hareketleri tayini için piezoelektrik bantlar kullanılmıştır.

İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarına başvuran hastalar kliniklerine göre düşük, orta veya yüksek ihtimalli olarak ayrılmıştır (155). Yüksek ihtimalli olarak değerlendirilenlere EEG olmaksızın sınırlı polisomnografi uygulanmıştır. Limitli solunum çalışmalarında altı kanallı [pulse oksimetre, hava akımı (nazal kanül), torokoabdominal bantlar, pozisyon ölçer, nabız hızı] çekim yapılmıştır (Stardust II, Respironics, Illinois, USA). AHI ve DI'e göre hastaya orta veya ağır OUAS tanısı konulursa tedaviye geçilmiştir. Beklenenin tersine negatif veya hafif derece OUAS sonucu alınırsa klinik şüphesi yüksek olan bu hastalara tam PSG tetkiki uygulanarak tanıları kesinleştirilmiştir (Embla™, Flaga -Medcare, Reykjavik, Iceland). Klinik olarak orta veya düşük ihtimalli olarak değerlendirilen hastalar ise doğrudan tam polisomnografi ile tetkik edilmişlerdir.

Tüm elektrotlar uluslar arası standartlara göre yerleştirilmiştir. PSG kayıtları uykuda deneyimli iki doktor tarafından çalışmanın ertesi günü Rechtschaffen ve Kales (156) kurallarına göre skorlanmıştır.

Çalışmamıza alınan hastalar PSG'de saptanan AHI'ne göre sınıflandırılmışlar; AHI<5 olup klinik semptomları olan hastalara basit horlama tanısı konmuş, 5-15 arası olanlar hafif, 15-30 arası olanlar orta, AHI>30 ise ciddi uyku apne sendromu olarak tanı almışlardır. Oksijen desatürasyon indeksi (ODI) için AHI'nde olduğu gibi herhangi bir kabul edilmiş eşik değeri olmamakla beraber genel olarak kabul gören değerler; ODI 5, 10, ve 15'tir. Çalışmamız dahilinde hastalarımız için bu değerler kabul edilmiştir.

Solunum Fonksiyon Testleri

Çalışmaya alınan tüm olgulara aynı gün içerisinde İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs

Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Laboratuvarında vücut pletismograf (Zan 500, Messgeraete, Oberthulba, Germany) ile solunum fonksiyon testleri (SFT) (spirometri, difüzyon testleri, akciğer volümleri, solunum kas fonksiyonları ve hava yolu direnci (Raw) ölçümleri), NEP cihazı (Micro Medical Ltd, Kent, UK) ile oturur ve yatar pozisyonlarda akım kısıtlılığı tayini yapılmıştır.

Hastaların zorlu spirometrik traseleri, burun kapalı oturur pozisyonda ağız yoluyla solurken total akciğer kapasitesine (TLC) kadar derin bir inspirasyonu takiben hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırılarak çizilmiştir. Eğri en az üç kez çizdirilerek elde edilen en yüksek FVC ve FEV₁ değerleri çalışmada kullanılmıştır (157).

Solunum kas fonksiyonu ölçümü için olgulara TLC düzeyinde maksimal inspirasyon yaptırılmıştır. Solunum yolu kişinin fark edemeyeceği bir 'shutter' ile kapatılarak maksimal ekspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istenmiştir. Bu şekilde PE_{max} elde edilmiştir. Ölçüm en az üç kez tekrar edilerek en iyi değer alınmıştır. PI_{max} ölçümü için kişiye rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar ekspirasyon yaptırılıp shuttera karşı en az 1-3 saniye maksimal inspirasyon yapması istenmiştir (158). Ayrıca P_{0.1} ölçülerek ağız içi kapalı basınç tayini ile solunum uyarısı değerlendirilmiştir.

Tüm olguların vücut pletismograf ile Raw değerleri ölçülerek havayolu direnci belirlenmiştir. Bu yöntemde ilk olarak hastaya shutter açık olarak kısa ve kesik solunum yaptırılırken hava akımı pnömograf ile ölçülür, daha sonra pnömograf basıncı (ΔP_{box}) ile akım ($\Delta \dot{V}$) arasında bir eğri elde edilir. İkinci olarak normal inspirasyon sonunda shutter kapatılarak ağız basıncı yani eşdeğer olduğu alveol basıncı (ΔP_{alv}) ve pnömotopograf basıncı (ΔP_{box}) arasındaki eğri elde edilir. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre düzenlenir.

$$\frac{\Delta P_{box}}{\Delta \dot{V}} \times \frac{\Delta P_{alv}}{\Delta P_{box}} = \frac{\Delta P_{alv}}{\Delta \dot{V}} = Raw$$

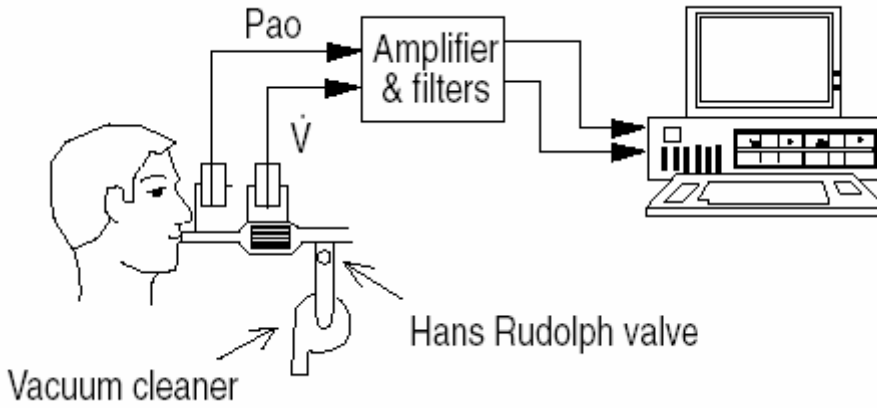
En önemli avantajı hava yolu rezistansının direk olarak ölçülebildiği tek metod olmasıdır. Ayrıca akciğer volümlerinin ölçülmesine de olanak sağladığı için spesifik rezistansı da göstermek mümkündür. Dezavantajı ise hasta kooperasyonunu gerektirmesidir.

Difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) tek nefes tutma tekniği (Single breath holdig method) ile ölçülmüştür (159). Diffüzyon testi esnasında, birim hacmine düşen difüzyonu saptamak için

alveolar volum (V_A) ölçümü yapılmış ve DL_{CO}/V_A olarak ifade edilmiştir. Solunum fonksiyon testi beklenen değerleri Avrupa Solunum Derneği'nin [European Respiratory Society (ERS)] 1993 yılında yayınladığı rapordan alınmıştır (160).

Negatif Ekspiratuar Basıncı (NEP)

Ekspiratuar akım kısıtlılığını (EAK) değerlendirmede yeni olan bu yöntem için gerekli olan aletler; pnömograf, diferansiye basınç transduseri, negatif basıncı oluşturacak cihaz ve veri toplama sistemidir(135) (Şekil 1).



Şekil 5: NEP tekniğinde gerekli aletlerin şematik gösterimi. Pao: Havayolu açılma basıncı, u: akım.

Şekil 5'de görüldüğü gibi plastik bir ağızlık T tüpüne ve pnömotografa bağlıdır. T tüpünün bir ucu atmosfere açıktır. Diğer ucu ise bir kapak (solenoid kapak, Hans Rudolph kapak) yardımıyla venturi apareyi veya vakum jeneratörünün oluşturduğu negatif basınca maruz kalmaktadır. Kapak açıldığında NEP hava yolu ağzına uygulanmaktadır. Hava yolu akımı (u) eş zamanlı olarak ölçülen hava yolu açılma basıncı (Pao) ağız parçasının yan portu ile ölçülür. Volüm (V) ise veri toplama sistemlerinde akım sinyallerinin numerik integrasyonundan elde edilir. NEP ile elde edilen A-V halkası, bir önceki normal solunum ile elde edilen A-V halkası ile üst üste çizdirilir. Verilerin analizi iki A-V halkasının görsel analizi ile yapılmaktadır (161).

NEP tekniği ile elde edilen sonuçlar üç şekilde yorumlanmaktadır;

- Akım kısıtlılığı yok
- Ekspirasyonun bir kısmında kısıtlılık var
- Tüm ekspirasyon boyunca akım kısıtlı

Ekspirasyonun akım limitli kesimi kolaylık açısından kontrol tidal volümün yüzdesi (VT%) olarak verilmektedir. Akım kısıtlılığı saptanan olgularımızdan biri şekil 6'da verilmiştir. Eğer NEP uygulaması kontrol VT'nin tümü boyunca artışa yol açıyorsa akım kısıtlı değildir. Tersine NEP ile ekspirasyon boyunca kontrol A-V halkasının bir kısmı veya tümü kesişiyor veya altında kalıyorsa kişi akım limitlidir.

Kouloris ve arkadaşları (135) sonuçların sınıflandırması için skorlama yöntemi geliştirmişlerdir. Bu sisteme göre üç ayrı sınıf mevcuttur;

- 1) otururken ve yatarken EAK'si negatif olanlar
- 2) otururken negatif iken yatarken EAK pozitif olanlar
- 3) hem oturur hem yatarken pozitif olanlar

Bizim çalışmamızda tüm hastalara NEP oturur ve yatar pozisyonunda -5 cmH₂O negatif basınç ile uygulanmıştır. Ekspirasyonun akım limitli kesimi kontrol tidal volümün yüzdesi (VT%) olarak verilmiştir.

VI) İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Sociel Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 11,0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş ve 0.05'ten daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Akım kısıtlılığı saptanan ve saptanmayan olgular arasındaki antropometrik farklılıklar Fisher exact ve kikare testleri ile, diğer sayısal parametrelerin karşılaştırılması ise Mann whitney u testi ile hesaplanmıştır. Saptanan akım kısıtlılığının yüzdelerinin bakılan tüm parametrelerle arasındaki korelasyon ise Pearson korelasyon testi ile yapılmıştır.

VII) BULGULAR:

Ortalama yaşları $47.9 \pm 9,3$ olan 46 hasta (33 erkek, %71.3) çalışmaya alınmıştır. BMI ortalama 31,7 olan bu hastaların 3'ü normal kiloda ($BMI < 25$), 16'sı fazla kilolu ($25 \leq BMI < 30$), 24'ü obez ($30 \leq BMI < 40$) iken 3 kişi de morbid obez ($BMI \geq 40$) idi. Obezite, beden kitle indeksi [Body Mass Index (BMI)] $\text{ağırlık}/(\text{boy})^2 \text{ kg/m}^2$ formülünden hesaplanarak Dünya Sağlık Örgütünün önerisine göre sınıflandırılmıştır (162). Çalışmamızda hastaların ortalama boyun çevresi $41,2 \pm 3,76$ olarak kaydedilmiştir. Hastalarımızın tamamında yüksek sesli horlama varken 23 hastada (%50) ayrıca tanıklı apne anamnezi vardı. Hastaların antropometrik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

	Minimum	Maksimum	Ortalama
YAŞ (yıl)	18	64	$47,9 \pm 9,3$
KİLO (kg)	43	130	$88,97 \pm 14,9$
BOY (cm)	148	187	$167,78 \pm 9,8$
BMI (kg/m^2)	16	46	$31,66 \pm 5,5$
BOYUN ÇEVRESİ (cm)	28	46	$41,27 \pm 3,76$

Tablo 2: Hastaların antropometrik özellikleri

Hastaların 9 tanesi başka bir göğüs hastalıkları, 2'si iç hastalıkları, 29'u kulak burun boğaz servislerinden uyku kliniğine sevk edilirken, 6 olgu kendileri uyku laboratuvarına başvurmuştur. Bu hastaların 31 tanesi İstanbul Tıp Fakültesi uyku laboratuvarında tetkik edilirken, 15'ine Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları uyku laboratuvarında PSG yapılmıştır.

Solunum laboratuvarında vücut pletismograf ile yapılan tetkikler sonucunda saptanan SFT sonuçları ve akciğer volumleri tablo 3'de, kas gücü, difüzyon parametreleri ve hava akımı direnç ölçümleri tablo 4'da belirtilmiştir. Yapılan PSG'ler ile saptanan değerler ise tablo 5'te özetlenmiştir. Sonuçlara bakıldığında sRaw yüzdesi (%212) ve total Raw yüzdesi ortalamasının (%161), P0.1 yüzdesi ortalama değerinin (%183.9) beklenen değerlere göre yüksek olduğu görülmektedir.

Yapılan tetkikler sonucunda 2 kişi (%4,3) $AHI \leq 5$ saptanarak basit horlama olarak kabul edilmiştir. 10 kişi (%21,7) hafif, 14 kişi (%30,4) orta derece, 20 kişi (%43,5) ise ağır derecede uyku apne sendromu tanısı almıştır. Çalışmamıza alınan hiçbir hastaya santral uyku apne sendromu tanısı konmamıştır.

SFT	ortalama±SS	AC Volümleri	ortalama±SS
FVC (mL)	3819±1041	TLC (mL)	5557±1421
FVC (%)	98±14	TLC (%)	94±10
FEV₁(mL)	3065±882	RV (mL)	2014±723
FEV₁ (%)	95±15	RV (%)	100±24
FEV₁/FVC (%)	80±5	RV/TLC(%)	104±24
PEF(mL/dk)	7,11±1,99	FRC(mL)	2924±869
PEF (%)	89±16	FRC (%)	89±15
FEF₂₅₋₇₅(mL/dk)	3,02±1,20	IC (mL)	2592±706
FEF₂₅₋₇₅ (%)	78±25	IC (%)	81±17

Tablo 3: Hastaların solunum ve akciğer volüm değerleri

Kas gücü-Difüzyon	ortalama±SS	Direnç Parametreleri	ortalama±SS
P0.1(kPa)	3,49±1,5	sRaw (kPa)	1,38±0,4
P0.1 (%)	183±99		
PImax(cmH₂O)	83±30	sRaw (%)	212±69
PImax(%)	110±35		
PEmax(cmH₂O)	127±37	Rawtot (kPa)	0,48±0,1
PEmax (%)	75±31		
DL_{CO}(mL/mmHg/dk)	24,5±5,4	Rawtot(%)	161±62
DL_{CO} (%)	88±13		
DL_{CO}/VA(mL/mmHg/dk/L)	4,63±0,6		
DL_{CO}/VA (%)	100±14		

Tablo 4: Hastaların kas gücü, difüzyon ve direnç parametreleri

Uyku parametreleri	ortalama±SS	Uyku parametreleri	ortalama±SS
AHI	31±22	S-AHI	1,58±2
DI	26±22	O-AHI	26±19
Minimum satürasyon (%)	80±8	AI	19±22
		HI	12±8

Tablo 5: PSG ile saptanan değerler

AHI ile sRaw değeri ve yüzdesi arasında zayıf korelasyon ($r=0,42$) aynı şekilde Raw total ve yüzdesi ile de zayıf korelasyon ($r=0,46$) saptanmıştır. DI ile sRaw ($r=0,43$) ve Raw değerleri arasında ($r=0,44$) yine zayıf korelasyon görülmüştür. SFT'lerinde bakılan hiçbir parametre ile AHI arasında korelasyon saptanamamıştır.

NEP ile oturur ve yatar pozisyonda saptanan akım kısıtlılıkları (AK) tablo 6'da özetlenmiştir. Buna göre hastaların otururken %15.2'sinde (7 hastada) AK varken yatar pozisyonda %45.7'sinde (21 hastada)AK saptanmıştır.

	Sayı	%
Akım kısıtlılığı (oturur)		
AK yok	39	84,8
AK var	7	15,2
Akım kısıtlılığı (yatar)		
AK yok	25	54,3
AK var	21	45,7

Tablo 6: Hastalarda akım kısıtlılığı varlığı

NEP'in oturur pozisyonda OUAS olan hastayı saptamadaki duyarlılığı % 15,9, seçiciliği %100 ve pozitif prediktif değeri [(+)PD] de %100'dür. Yatar pozisyonda ise duyarlılığı % 45,5, seçiciliği % 50,0 ve (+)PD %95,2'dir. Tablo 7'de bu sonuçlar gösterilmiştir.

	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)	NPD (%)
AK (oturur)	15,9	100	100	5,1
AK (yatar)	45,5	50	95,2	4

Tablo 7: NEP tekniğinin OUAS tanısındaki özellikleri

Kruskal Wallis yöntemi AHI'ne göre gruplar arasında AK yüzde farkına bakıldığında sadece oturur pozisyonda AHI 15-30 arasında olan grupta anlamlı olarak AK daha yüksek bulunmuştur ($p=0,048$).

AK var olan ve olmayan grupların cinsiyet, yaş ve boyun çevresi karşılaştırıldığında istatistik-

sel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yatar pozisyonda oluşan AK yüzdesi ile FEV₁ değeri, FEF₂₅₋₇₅ değeri arasında zayıf negatif korelasyon (r =0,34), sRaw değeri, Raw total değeri ve yüzdeleri arasında ise zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r =0,412).

Oturur pozisyonda AK olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptanmazken yatar pozisyonda AK olan olgularda birçok parametrede anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tablo 7’de ayrıntılı olarak bu parametreler özetlenmiştir.

AK yatar pozisyon	AK yok		AK var		p
	ortalama	ss	ortalama	ss	
BMI	29,98	5,00	33,67	5,52	,022*
FVCYÜZ	103,36	11,96	92,57	15,26	,010**
FEV1YÜZ	101,00	13,16	89,71	15,96	,012*
MMFR	3,30	1,15	2,70	1,20	,046*
TLCYÜZ	97,76	10,77	91,10	10,29	,038*
RV TLC	32,56	7,91	37,81	9,81	,024*
VCYÜZ	98,68	14,72	88,90	15,40	,033*
SRAW	1,21	,36	1,58	,50	,016*
SRAWYÜZ	190,16	54,28	238,10	78,00	,018*
RAWTOT	,41	,13	,57	,20	,002**
RAWTOYÜZ	136,12	43,92	190,90	68,52	,002**
DLCOVA	4,47	,52	4,83	,79	,036*
DLCOVAYÜ	96,00	11,74	106,20	16,90	,022*
AHI	30,38	21,26	33,20	25,05	,681

Tablo 7:Yatar pozisyonda AK olan hastalarla olmayanlar arası farklılıklar

AK olmayanlarda BMI, FVC yüzdesi, FEV₁yüzdesi, FEF₂₅₋₇₅, VC yüzdesi ve TLC yüzdesi daha yüksek iken; sRaw ve yüzdesi, Raw total ve yüzdesi, DL_{CO}/VA ve yüzdesi ve RV/TLC AK olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

VIII) TARTIŞMA

OUAS'da ÜSY anatomik özellikleri ve dolayısıyla hava yolu kapanabilirliği yanısıra hastaların antropometrik özellikleri de önem taşır. OUAS için obezite her zaman önemli bir risk faktörü olmasına karşın hastaların yarısının da obez olmadığı unutulmamalıdır (163). Bizim çalışmamızda da 19 kişi (3'ü normal kiloda, 16'sı fazla kilolu) obez değildi (% 41.3). Yağ depozisyonunun lokasyonu, özellikle de ÜSY anterolateral lokalizasyon daha önemlidir (163). Boyun çevresi tüm çalışmalarda güçlü bir belirleyici olarak görülmektedir (164, 165). 37 cm ve 48 cm değerleri sırasıyla OUAS için düşük ve yüksek risk ile ilişkilidir. Çalışmamızda hastaların ortalama boyun çevresi $41,2 \pm 3,76$ olarak kaydedilmiştir. AHI 15 üstü ve altı arasında bireylerin boyun çevreleri arasında fark bulunmamıştır.

Yüksek sesli horlama ve tanıklı apnenin ise OUAS için %78 duyarlılığa ve %67 seçiciliğe sahiptir (166). Hastalarımızın tamamında yüksek sesli horlama varken 23 hastada (%50) ayrıca tanıklı apne anamnezi vardı.

Bu çalışmanın asıl sonuçları; akım kısıtlılığı (AK) olan olguların tümünün AHI>5 ve OUAS tanısına sahip olmasıdır. NEP tekniğinin hem oturur hem yatar pozisyonda (+)PD sırasıyla %100 ve %95,2'ti. Bu bize intratorasik kısıtlılık yapıcı herhangi bir hastalığı olmayan ve OUAS'dan şüphelendiğimiz kişilerde oturur ve yatar pozisyonda meydana gelen AK'nın OUAS olmasını güçlü şekilde desteklediğini gösterir. Yatar pozisyonda AK varlığının yüzdesi artmıştır. Oturur pozisyonda AK'na sahip kişilerle olmayan kişiler arasında ölçülen parametrelerde fark yokken, yatar pozisyonda AK olan olgularda hem FVC hem FEV₁ değerlerinin düşük olduğu, hava yolu direnç parametrelerinin tamamının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. AHI ve DI ile yatar ve oturur pozisyonda AK yüzdesi arasında ise korelasyon gösterilememiştir.

Öncelikle bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla obstrüksiyon kriteri açısından çalışmamızda fark vardır. Hem Liistro (128) hem de Meerhaeghe VA (138) obstrüksiyonu olmayan hastaları seçerken FEV₁/FVC oranı olarak beklenen değer yüzdesini kriter olarak almışlardır. Halbuki biz çalışmamızda bu değeri beklenen değil ölçülen FEV₁/FVC oranı olarak aldık ve bunun %75 'in üzerinde olması halinde kişileri çalışmamıza kattık. Diğer çalışmalarda çıkan yüksek AK yüzdesi bu obstrüksiyon kriter farkı nedeniyle olası intratorasik obstrüksiyonun maskelenmiş olma ihtimalini düşündürmektedir.

Obez hastaların klasik olarak ERV ve FRC değerleri normal kişilere göre daha düşüktür (167,

168, 169). Obstrüktif hastalığı olmayan obez hastalarda erken küçük hava yolu kapanması, özellikle de FRC'nin azaldığı yatar pozisyonda obezitenin bir sonucudur (170, 171). ERV ve FRC'de düşme ile birlikte varolan erken küçük hava yollarının kapanması intratorasik EAK'nın başka bir nedenidir. Aynı nedenlerle FEF₂₅₋₇₅'in obez hastalarda daha düşük olması da beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda kontrol grubu olmamasına karşılık saptanan ERV, FEF₂₅₋₇₅ değerleri beklenen değerlere göre düşüktü (sırasıyla; %71 , %78).

Çalışmamızda morbid obez (BMI>40) olan üç hastamız vardı (%6.5). OUAS olan hastalarda AK yüksek oranda saptanan Meerhaeghe VA ve arkadaşlarının (138) yaptığı çalışmada ise bu oran 40 morbid obez hasta ile %16.8'di. Rubinstein ve arkadaşları (172) sigara içmeyen morbid obez hastalarda düşük PEF bildirmişlerdir. Morbid obez hastalarımızın PEF ortalama değerlerine ve yüzdesine bakıldığında sırasıyla 4.61, %69 bulunmuştur. Tüm çalışmaya alınan hastaların ortalaması ile karşılaştırıldığında (7.11, %89.36) bu çalışma ile aynı çizgide morbid obez olan hastalarımızın PEF değerleri daha düşük olarak bulunmuştur.

Aynı zamanda bu morbid obez hastalarımızın RV/TLC oranlarının da tüm grup ortalamasına göre (%34,9) daha yüksek seviyede olduğu bulunmuştur (%47). Obez hastalarda azalmış olan akciğer kompliyansının dinamik hiperinflasyondan koruyucu bir faktör olmasına karşın bu oran artışı hastalarda küçük hava yollarının erken kapanması, ventilasyon dağılımının dengesiz olması, PEF düşüklüğü ile birlikte hava hapsi varlığından kuşkulandırmayı getirir. Bu hastalarımızın NEP ile AK'na baktığımızda üç hastanın da yatar pozisyonda farklı derecelerde AK olduğunu görmekteyiz. Artan BMI ile yatar pozisyonda artan AK yüzdesi, bu hipotezi desteklemektedir. Pankow ve arkadaşları (173) bu hipotezi kanıtlamak için yaptıkları çalışmada morbid obez hastalarda EAK ve intrinsik PEEP (iPEEP) varlığını göstermişlerdir. Saptanan iPEEP yatar pozisyonda artan inspiratuar yükün bir sonucu olabilir. Ancak AK saptamak için bu çalışmada da NEP yöntemi kullanılmış ve çalışmalarındaki obez hastaların 6'sında hafif-orta derecede OUAS olduğu kaydedilmiştir.

Hava yolu direnci normal kişilere göre horlayan ve OUAS olanlarda daha yüksektir. Tantucci ve arkadaşları (121) yatar pozisyonda ekspirasyondaki hava yolu direncini ve NEP ile meydana gelen direnç değişimini incelemişlerdir. Horlayan hastalarda yatar pozisyona geçerken dirençte meydana gelen artış ÜSY'daki çapta düşmeyi göstermektedir. Yatar pozisyonda Raw da horlayanlarda belirgin olarak daha fazla yükseliyor. Bu çalışma uyanık sağlıklı horlamayanlarda -3 and -5 cmH₂O seviyelerinde uygulanan NEP'in, uygulanmadan elde edilen ekspiratuar hava yolu rezistansına oranla direnci yükseltmediği görülmüştür. Uyanık sağlıklı apnesi olmayan horlayanlar-

da ise bu seviyede NEP değerlerinin yüksek oranlarda rezistans artışına neden olduğu görülmüştür. Bu çalışma OUAS olmaksızın sadece horlaması olan hastalarda da NEP ile akım kısıtlılığı oluşturduğunu göstermektedir. Bu da OUAS tanısında NEP'in değerinin düşüklüğünü gösteren bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda basit horlaması olan sadece iki kişi vardı ve hastaların ikisinde de ne oturur ne de yatar pozisyonunda NEP ile AK saptanmamıştır.

Kayaleh ve arkadaşları (174) rahat yatar pozisyonunda tidal solukta ekspiratuar akım volum halkasında değişiklikler olduğunu ve bu değişikliklerin OUAS ve horlayanlarda daha sık gerçekleştiğini göstermiştir. Uyku esnasında 5 OUAS olanlardan 3'ünde ve tüm ağır horlayanlarda ekspiratuar AK tespit edilmişken inspiratuar AK çalışılan tüm hastalarda tespit edilmiştir. Sanders ve arkadaşları (175) OUAS'da ÜSY'da daralmanın ekspirasyonda olduğunu önermiştir. Schwab ise (58) sine-bilgisayarlı tomografi kullanarak yatar pozisyonunda uyanık sağlıklı kişilerle OUAS hastaları karşılaştırmış ve ekspirasyon sonunda ÜSY'nın belirgin daraldığını göstermişlerdir. Sanders ve arkadaşları (176) OUAS olan hastalarda ekspiratuar pozitif basıncın (EPAP) ÜSY patentliliğinin sürekliliğinin sağlanmasında gerekli olduğunu göstermiştir. Sonuçta bu çalışmalar hem ağır horlayanlarda hem de OUAS hastalarında uykuda inspiratuar ve ekspiratuar AK meydana geldiğini ve obstrüksiyonun her ikisinde de gerçekleştiğini göstermektedir. Sonuçta hem horlayanlarda hem de OUAS olanlarda uyku esnasında ve uyanıklıkta hava yolu rezistansı artar ve yatar pozisyonunda bu rezistans artışı daha belirgindir. Ayrıca inspiryumda olduğu gibi ekspiryumda da hava yolunda daralma meydana gelmektedir. Hava yolu direnci çalışmamızda sadece oturur pozisyonunda ve vücut pletismograf ile ölçülmüştür. Pletismograf ile ölçülen Raw hem inspirasyon hem de ekspirasyondaki hava yolu direncini yansıtmaktadır. Beklenen değerlere göre saptadığımız Raw ve sRaw değerleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca NEP ile AK saptadığımız olgularda saptamadıklarımıza göre Raw değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Hem normal kişilerde hem de uyku bozukluğu olan bireylerde oturur pozisyondan yatar pozisyona geçmek, farengeal alanı daralttığı (177, 178) gibi kapanabilirliği de arttırır (15). Dolayısı ile AK'nın yatar pozisyonunda artan ekspiratuar direnç ile birlikte daha da arttığı AK yüzdesinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (123). FRC yatar pozisyona geçişte düşer. Brown ve arkadaşları (179) normal bireylerde farengeal alanın akciğer volümünün düşmesi ile orantılı olarak azaldığını göstermişken, Fouke ve Strohl (180) ÜSY çapında meydana gelen değişikliklerin akciğer volümlerinden bağımsız olduğunu savunmuşlardır.

Yatar pozisyonunda AK artışı obez hastalarda daha da belirgindir (181). Bizim çalışmamızda da

AK olan olguların BMI ($p=0,022$), olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. AK yatar pozisyonda daha fazla kişide pozitif olması yanı sıra oturur pozisyonda kısıtlılığı olan 7 hastanın yatar pozisyona geçtiklerinde var olan AK'nın 5'inde daha yüksek yüzdelerle çıktığı görülmüştür. Oturur pozisyonda saptanan AK yüzdesi ile yatar pozisyonda saptanan AK yüzdesi arasında güçlü olmamakla beraber istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,480$, $p=0,001$).

AK olan hastalarımızın FVC yüzdesi ($p=0,010$), FEV₁ yüzdesi ($p=0,012$), TLC yüzdesi ($p=0,046$) ve FEF₂₅₋₇₅ ($p=0,038$) daha düşük bulunmuştur. Ekstratorasik akım kısıtlılığının en önemli göstergelerinden biri olan PEF değerlerinde ise iki grup arasında fark saptanmamıştır. FVC, FEV₁ ve TLC'nin beraber düşüklüğü, saptanan AK'nın büyük hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olmadığını akciğerde yatar durumdaki bu hastalarda restriksiyonun olduğunu göstermektedir. FEF₂₅₋₇₅ 'in de düşük olması obezitede daha önce gösterilen (172) tüm SFT'deki azalmalarla beraber küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu da yansıtmaktadır. Ayrıca AK saptanan grupta daha yüksek DL_{CO}/VA ve RV/TLC oranı bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar daha fazla BMI'ne sahip AK olan olgulardaki obezite ile ilişkili bulgulardır.

Obezitenin saptanan AK'nın temelini oluşturma ihtimali açısından hastalarımızın BMI ile AK baktığımızda; BMI<25 olan normal kilolu 3 hastamızın ikisinin AHI>15 olmasına karşın NEP ile ne yatar ne de oturur pozisyonda AK yoktu. Fazla kilolu olgulara bakıldığında ($25<BMI<30$) ise 16 hastanın 7'sinde sadece yatar pozisyonda AK saptanmıştır. Artan BMI ile artan AK yüzdesi daha önce yapılan çalışmalarla aynı paralelde bizim çalışmamızda da görülmektedir. Bu bulgular obeziteye bağlı olası intratorasik AK ihtimalini ön plana çıkarmaktadır.

AK olan ve olmayan olgular arasında hiçbir uyku parametresi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. AHI açısından ne oturur pozisyonda ($p=0,59$) ne de yatar pozisyonda ($p=0,61$) AK olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel bir fark gösterilememiştir. Ayrıca AHI ve DI ile AK yüzdeleri arasında da korelasyon saptanmamıştır. Liistro ve arkadaşları (128) yatar pozisyondaki AK ile DI arası anlamlı ilişki bulmuşlardır ($r=0,84$), $p<0,001$). Bu çalışmada ayrıca DI>15 olan hastaların tamamında NEP pozitifliğini gösterilmiştir (8 hastada, %100). Bizim çalışmamızda 29 hastanın DI >15 olmasına karşılık yatar pozisyonda bu hastaların 14'ünde AK gösterilmiştir (% 48.2). Verin ve arkadaşları (129) da Liistro gibi AHI ile AK arasında korelasyon göstermişlerdir. 19 OUAS olan hasta ile çalışmışlar ve yatar pozisyonda bunların 13'ünde AK saptamışlardır. AK derecesi ile OUAS ağırlığının arasında da anlamlı ilişki göstermişlerdir. Hastaların AHI bakıldığında AK olanların ortalaması 43, AK olmayanları ise 34.5 olarak verilmiştir.

Çalışmamızdaki AHI ise AK olanlarda dahi 34, genel ortalama ise 31,6 olarak bulunmuştur. Tek tek hastaların OUAS derecesine (AHI göre) bakıldığında ise hepsinin AHI'nin 20 üstü (orta veya ağır derecede) olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise 46 hastanın 2'si basit horlama 10 tanesi de hafif derecede OUAS tanısı almıştır. AK arttıkça AHI de arttığını da savunan bu çalışmadaki hastaların ağırlık derecesi bizim çalışmaya aldığımız olgulardan oldukça yüksektir. Her iki çalışmada da bu yüksek oranda saptanmış AK yüzdelerinin bir nedeni de bu olabilir. Ayrıca bir hastada NEP ile AK var diyebilmek için tekrar edilen 5 testin hepsinde AK saptanmasını koşul olarak alınmıştır. Bu şekilde kabul edilen pozitiflik yukarıda geçen çalışmalarda söz konusu edilmemiştir. Hastaların çok büyük bölümünde birkaç kez %100 kısıtlılık saptanmış ancak testlerin tamamında gösterilemediğinden bu sonuçlar kabul edilmemiştir.

OUAS olan hastalarda bahsedilen NEP uygulamasını takiben ani düşüş ve kontrol halkasının sürekli altında kalması 12 hastada görülmüştür. Diğer çalışmalarda (128, 129, 137, 138) bu şema oranları belirtilmemiştir.

Verin ve arkadaşları (129) 6 OUAS olan hastada AK ne oturur ne de yatar pozisyonda saptamamışlardır (toplam 19 hastanın 6'sında görülmemiştir). Bu yanlış negatiflik (%31) ÜSY obstrüksiyonu nazofarengeal ya da palatal bölgede olan hastalarda NEP'in ağız yoluyla uygulanması nedeniyle saptanamamış olabileceği yorumu yapmışlardır. Oysa OUAS hastalarında uykuda asıl darlığın çok büyük oranlarda hipofarengeal bölgede olduğu bilinmektedir. Ayrıca ÜSY'da obstrüksiyon bölgesi değişkenlik göstermekle beraber Hudgel D. ve Hudgel DW. (182, 183) bu değişkenliğin uyanıklıkta yapılan basınç ölçümleriyle öngörülemediğini göstermişlerdir.

Baydur ve arkadaşları (137) 132 adet OUAS anamnezi ve ÜSY anormalliği olmayan hastalarda yaptığı çalışmada (47 stabil restriktif akciğer hastalığı olan, 56 stabil KOAH hastası, 20 kardiyopulmoner hastalığı olmayan BMI<30 ve 9 kişi BMI>30 olan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlar) 5 cmH₂O NEP ile sağlıklı obez olmayan 20 hastanın hiçbirinde AK görmemiş, obez 1 kişide (BMI:38) tüm NEP testlerinde yatar pozisyonda AK saptamışlardır. Bu sonuçlar OUAS olmayan hasta gruplarında NEP pozitifliğinin ender olduğunu göstermektedir. 9 obez hastanın hiçbirinde horlama veya OUAS klinik şikayet öyküsü bulunmamaktadır. Bu Ferretti ve arkadaşları (181) bulduğu 46% masif obez hastalardaki oran ile ters (ortalama BMI 51) bir sonuçtur. Ayrıca obez hastalara PSG uygulanarak OUAS varlığı da dışlanmamış, sadece öyküden ve semptomlardan yola çıkılmıştır.

Horlayan ancak apnesi olmayanların da çalışmaya dahil edilmesinin uykuda solunum bozuk-

luklarının tüm spektrumunu kapsamayı yönünden önemli ve gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak ne yazık ki çalışmamıza alınan sadece iki hasta basit horlama tanısı almış ve bu hastalarda NEP ile herhangi bir AK görülmemiştir.

Meerhaeghe VA ve arkadaşları (138) OUAS olan hastalara NEP 5 cmH₂O oturur-yatar pozisyonda uygulanmıştır. %27,5'lik bir AK varlığı cut-off değeri olarak alındığında NEP testinin OUAS'nu öngörmede %81,9 ve %69,1 seçiciliği olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda oturur pozisyonda AK saptanan saptanan 7 olgudan 3'ü bu değerden daha az bir kısıtlılığa sahipken yatar pozisyonduklardan de 2 olguda bu değerden daha küçük bir AK saptanmıştır. Bu sonuçlarla bakıldığında yanlış negatif oranı %18.1 olarak hesaplanmıştır. Meerhaeghe VA ve arkadaşları (138) saptadığı yanlış negatiflik oranı olası nöromusküler kontrol anormalliklerinin ÜSY'da obstrüksiyona neden olabileceğine bağlamışlardır. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise yatar pozisyonda %54,3 yanlış negatiflik oranı görülmektedir. Bu çalışmada da 232 hastanın 40'nın morbid obez olduğu (%17), FEV₁/FVC oranı olarak beklenen değer alınmıştır. %30.9 oranında da yanlış pozitiflik saptanmıştır. Basit horlaması olan 52 hastadan 12'sinde %27.5'den daha yüksek oranlarda AK saptamışlardır. Bu sonuç grubun içindeki morbid obezlerde varolabilecek intratorasik AK'nı ve ya Tantuccinin saptadığı gibi sadece OUAS olanlarda değil ÜSY anormalliğinin horlayanlarda da varolduğundan NEP tekniği ile bu hastalarda da AK ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sadece 2 hastada basit horlama olması ve diğer olguların tamamının OUAS tanısı almış olması nedeniyle böyle bir oran elde edilememiştir.

Çalışmamızda NEP'in oturur pozisyonda OUAS olan hastayı saptamadaki duyarlılığı % 15,9, seçiciliği %100 ve (+)PD de %100 bulunmuştur. Yatar pozisyonda ise duyarlılığı % 45,5, seçiciliği % 50,0 ve (+)PD %95,2 olarak saptanmıştır. Klinisyen için (+)PD diğer parametrelerden daha önemli olmakla beraber çalışmamızda iki basit horlama tanısı olması nedeniyle bu sonucun güvenilirliği tartışmaya açıktır.

Bu çalışmanın eksikliklerinden birisi kontrol grubu olmamasıdır. Ancak daha önce OUAS'lu hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda (118, 128, 136) var olan kontrol gruplarında NEP ile oluşan AK gözlenmemiştir. Çalışmanın eksikliklerinden bir diğeri yatar pozisyonda SFT yapılmamış olmasıdır. Yatar pozisyonda meydana gelebilecek SFT değişiklikleri ve direnç artışının tayini mümkün olabilirdi. Ayrıca bu pozisyonda saptanan değerler ve direnç artışı ile AHI arasında korelasyon varlığını göstermek daha anlamlı olurdu. Çalışmamızda sadece -5cmH₂O basınç kullanıldı.

mıştır. Belki daha yüksek negatif basınç uygulanması AK ortaya çıkarmada daha etkili olabilirdi. Ancak Verin ve arkadaşları (129) yaptığı çalışmada -5 ile -10 cmH₂O arasında AK açısından bir fark gösterememişlerdir.

Elde ettiğimiz sonuçlar AK olan olguların tamamında OUAS tanısının olması ve AK olan olgularda Raw değerlerinin yüksek olması intratorasik obstrüksiyonun dışlandığı bu vakalarda NEP'in OUAS tanısında kullanılabilirliğini desteklemektedir. Ancak obezitenin küçük hava yollarının erken kapanması ile düşük ERV ve FRC'de EAK nedeni olabileceği de unutulmamalıdır.

OUAS tanısında NEP tekniğinin tanısal değerinin araştırılmasında; OUAS sahip obez olmayan bireylerde AK araştırması obezitenin NEP üzerindeki etkinliğini dışlayarak sadece ÜSY kapanabilirliğini göstermedeki değerini bize verebilir. Ayrıca NEP tekniğinin sadece ağız yoluyla değil yüz maskesiyle uygulanması nazofarengeal ve retropalatal bölgede olan olası obstrüksiyonların da tetkik edilmesi ilginç olabilir.

Sonuçta, PSG hastaneye yatış zorunluluğu ile birlikte tüm gece boyunca teknisyen gözetimi gerektirmesi dolayısıyla zaman alıcı, pahalı bir tetkik olması ve çoğu laboratuarda uzun bekleme listelerinin varolması uyku apne tanısı için klinisyenleri daha basit, ucuz, zaman kazandırıcı ve daha kolay elde edilebilir tanı koydurucu yöntemlere yöneltmiştir. Dünyada yaygın olarak kabul edilen yaklaşım klinik olarak OUAS tanısı yüksek ihtimalli olan hastalara sadece solunumsal parametrelerin kaydedildiği sınırlı PSG uygulamasıdır. Sınırlı PSG uygulanacak hastaları seçerken karar vermek için klinik ve antropometrik özelliklerin baz alındığı çeşitli puanlama sistemleri önerilmiştir. Ancak semptomlarla AHI arasında korelasyon olmadığı da bilinmektedir (184). NEP tekniği bu noktada yardımcı ve somut bir test olarak kullanılabilir. NEP tekniği gündüz şartlarında yapılan, basit ve non invazif bir tetkik olması nedeniyle OUAS'dan şüphelenilen hastalarda tarama testi olarak kullanılabilir.

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hava yolu kollapsına ve/veya daralmasına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı (hipopne) veya durması (apne) ile karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan solunum durmaları akut gaz değişim anormalliklerine (desatürasyonlara) ve uyku bölünmelerine neden olarak nöro-davranışsal ve kardiyak sonuçlar doğurmaktadır. Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve kollapsın gelişiminde 3 önemli faktör vardır. Bunlar; üst solunum yollarının anatomisi, inspirasyon sırasında oluşan negatif basınç ve farengeal hava yolunu dilate eden adalelerde aktivite kaybıdır.

Çalışmamızda OUAS tanısında negatif ekspiratuar basınç (NEP) tekniğinin yerinin tayini amaçlanmıştır. NEP tekniği ile saptanan akım kısıtlılığını (AK) ile başta hava yolu rezistansı (Raw) olmak üzere tüm solunum fonksiyon testleri (SFT) ile polisomnografi (PSG) ile saptanan apne-hipopne indeksi (AHI) ve desatürasyon indeksi (DI) arasındaki korelasyon araştırılmıştır.

İki ayrı üniversite (İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi ve İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi) göğüs hastalıkları kliniğinde uyku laboratuvarlarına başvuran 46 klinik olarak OUAS olan hastalar tüm gece boyunca polisomnografik incelemeye alınarak tanıları doğrulanmıştır. NEP ile intratorasik akım kısıtlılığı yaratabilecek hastalıklara sahip olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Vücut pletismograf ile SFT (spirometri, difüzyon testleri, akciğer volümleri, solunum kas fonksiyonları ve hava yolu direnci (Raw) ölçümleri), NEP cihazı ile oturur ve yatar pozisyonlarda akım kısıtlılığı tayini yapılmıştır. Ortalama AHI 31 ± 22 olan hastalardan ikisi (%4,3) $AHI \leq 5$ saptanarak basit horlama olarak kabul edilmiştir. 10 kişi (%21,7) hafif, 14 kişi (%30,4) orta derece, 20 kişi (%43,5) ise ağır derecede uyku apne sendromu tanısı almıştır. AHI ile spesifik hava yolu direnci (sRaw) değeri ve yüzdesi arasında zayıf korelasyon ($r = 0,42$) aynı şekilde Raw total ve yüzdesi ile de zayıf korelasyon ($r = 0,46$) saptanmıştır. DI ile sRaw ($r = 0,43$) ve Raw değerleri arasında ($r = 0,44$) yine zayıf korelasyon görülmüştür. Hastaların otururken %15,2'sinde (7 hastada) AK varken yatar pozisyonda %45,7'sinde (21 hastada) AK saptanmıştır. NEP'in oturur pozisyonda OUAS olan hastayı saptamadaki duyarlılığı % 15,9, seçiciliği %100 ve pozitif prediktif değeri [(+)PD] de %100'dür. Yatar pozisyonda ise duyarlılığı % 45,5, seçiciliği % 50,0 ve (+)PD %95,2'dir. AK olan ve olmayan olgular arasında hiçbir uyku parametresi açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. AHI açısından ne oturur pozisyonda ($p=0,59$) ne de yatar pozisyonda ($p=0,61$) AK olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel bir fark gösterilememiştir. AHI'ne göre gruplar arasında AK yüzde farkına bakıldığında sadece oturur pozisyonda AHI 15-30 arasında olan grupta anlamlı ola-

rak AK daha yüksek bulunmuştur (p=0,048). AK olmayanlarda BMI (p=0,022), FVC yüzdesi (p=0,010), FEV₁yüzdesi (p=0,012), FEF₂₅₋₇₅ (p=0,046), VC yüzdesi (p=0,033) ve TLC yüzdesi (p=0,038) daha yüksek iken; sRaw ve yüzdesi (p=0,016), Raw total ve yüzdesi (p=0,002), DL_{CO}/VA ve yüzdesi (p=0,022) ve RV/TLC (p=0,024) AK olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar bize intratorasik kısıtlılık yapıcı herhangi bir hastalığı olmayan ve OUAS'dan şüphelendiğimiz kişilerde oturur ve yatar pozisyonda meydana gelen AK'nın OUAS hastalarında ÜSY kapanabilirliğini yansıttığını ettiğini göstermektedir. AK olan olguların tamamında OUAS tanısının olması ve AK olan olgularda Raw değerlerinin yüksek olması intratorasik obstrüksiyonun dışlandığı bu vakalarda NEP'in OUAS tanısında basit, non-invazif bir yöntem olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir.

SUMMARY:

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent decrease or cessation of airflow during sleep. Repeated cessation of flow and arousals causes acute changes in arterial blood pressures and neurobehavioral and cardiac complications. Three different factors are suggested that contribute to the obstruction in the upper airways. These are; anatomy of the upper airways, negative pressure during inspiration and the loss of activity in pharyngeal muscles.

The aim of this study is to detect the place of importance of negative expiratory pressure in diagnosis of OSAS. We investigated the correlations between the airflow limitations (AL) and pulmonary function tests (PFT), particularly the airway resistances and apnoea-hypopnoea index (AHI) and desaturation index (DI) derived from polysomnography (PSG).

Forty-six OSAS patients with mean AHI of 31 ± 22 who were diagnosed by full night PSG at two different sleep laboratories were enrolled. The patients who have disease that can cause limitation in NEP technique were excluded from the study. PFTs [spirometry, diffusion, lung volumes, respiratory muscle tests and airflow resistances (Raw)] were measured by body plethysmograph and AL were detected by NEP technique both in seated and supine position. Two patients (4,3%) were diagnosed as primary snoring with $AHI < 5$. Ten patients (21,7%) were diagnosed as mild, 14 patients (30,4%) as moderate and 20 patients (43,5%) as severe OSAS. There was a poor correlation between Raw value and both AHI ($r = 0,46$) and DI ($r = 0,44$). The 15,2% of the patients had an AL when seated whereas 45,7% of them limited when supine. The sensitivity, specificity and positive predictive value [(+)PD] of NEP technique when seated in the diagnosis of OSAS were 15,9%, 100% and 100%, respectively. The values were 45,5%, 50,0 % and 95,2% when patients were in supine position. There were no statistical difference in the sleep parameters between the patients who had and who did not have any AL. Body mass index (BMI) ($p=0,022$), FVC % ($p=0,010$), FEV₁ % ($p=0,012$), FEF₂₅₋₇₅ ($p=0,046$), VC % ($p=0,033$) and TLC % ($p=0,038$) were statistically higher in patients with no AL. sRaw vs sRaw% ($p=0,016$), Raw and Raw% ($p=0,002$), DL_{CO}/VA and DL_{CO}/VA % ($p=0,022$) and RV/TLC ($p=0,024$) were statistically higher in patients with AL.

Present results suggest that upper airway collapsibility can be detected by NEP technique in OSAS patients during wakefulness when intrathoracic airway obstruction is excluded by PFTs. In conclusion, negative expiratory pressure application during expiration appears to be a useful, noninvasive method for the evaluation of subjects with sleep-disordered breathing.

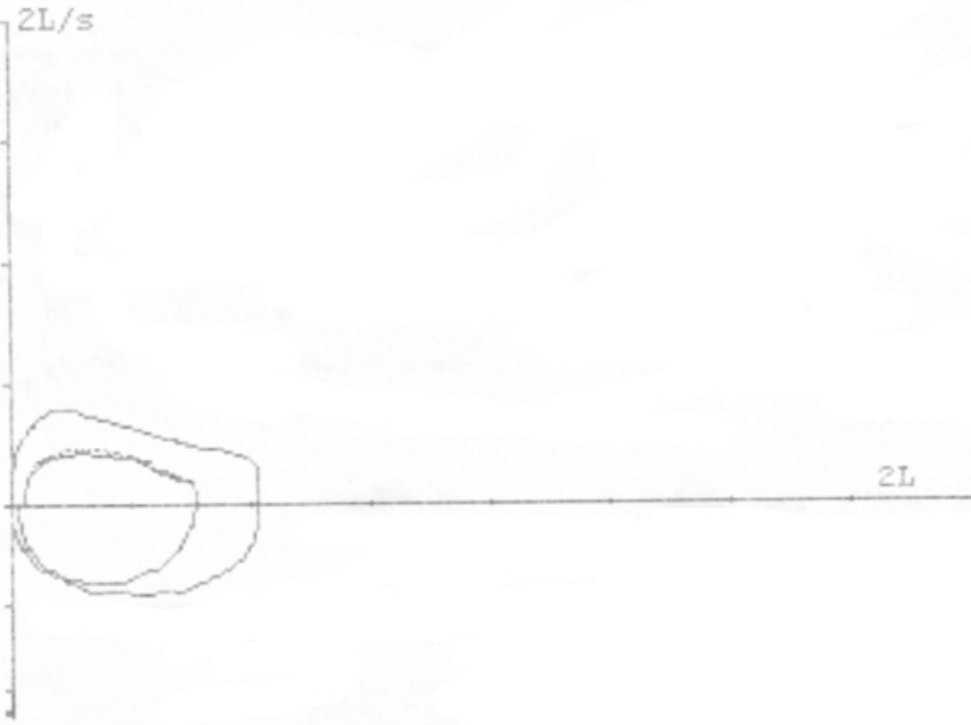
SuperSpiro NeP Flow GRAPH

Test 1

FL = 0.00 % vt

Flow Graph

2L/s



Ek 1: Ekspiratuar akım kısıtlaması olmayan OUAS'lu bir olgunun NEP örneği.



Ek 3: NEP ölçümleri için kullanılan “Micro NEP” cihazı (Micro Medical Ltd. Kent,UK).

KAYNAKLAR

1. J.R. Stradling. Chap 3; Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Handbook of Sleep-Related breathing disorders, Oxford University press. 1995
2. Van Lunteren E. Muscles of the pharynx: structural and contractile properties. Ear Nose Throat J 1993; 72: 27–9, 33.
3. Wheatley J, White D. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. Sleep 1993; 16(8 Suppl): 87–9.
4. Mathew OP. Upper airway negative pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. J Appl Physiol 1984; 56:500.
5. Horner RL, Innes JA, et al. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. J Physiol (Lond) 1991; 436: 15–29.
6. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol 1978; 44:931–938.
7. Brouillette R, Thach B. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. J Appl Physiol 1979; 46:772–9.
8. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1300–1303).
9. Hugelin A, Cohen MI. The reticular activating system and respiratory regulation in the cat. Ann N Y Acad Sci 1963; 109:586-603.
10. Lee-Chiong T., Sateia MJ., Carskadon MA. Sleep Medicine. Respiratory Control during sleep. Chap 5
11. Sharp JT, Goldberg NB, Druz WS, Danon J. Relative contributions of ribcage and abdomen to breathing in normal subjects. J Appl Physiol 1975; 39: 608–618.
12. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. J Appl Physiol 1990; 68: 2034–2041.
13. Hudgel DW, Devadetta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1984; 57: 1319–1322.

14. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37: 840–844.
15. Yıldırım N., Fitzpatrick MF, Whyte KF, Jallah R, Wightman AJ, Douglas NJ. The effect of posture on upper airway dimensions in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Oct; 144(4): 845-7.
16. White DP. Ventilation and the control of respiration during sleep: normal mechanisms, pathologic nocturnal hypoventilation, and central sleep apnea. In Martin RJ (ed). *Cardiorespiratory disorders during sleep.* Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1991.
17. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37:840-844.
18. Becker HF. Pathophysiology and clinical aspects of global respiratory insufficiency. *Med Klin* 1997; 92(Suppl 1): 10-13.
19. Phillipson EA. Respiratory adaptations in sleep. *Ann Rev Physiol* 1978; 40; 133-156.
20. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909–939.
- 21 Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 632–639.
22. Gothe B, Altose MD, Goldman MD, Cherniack NS. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 50: 724–730.
23. Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Upper airway resistance and geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1252–1261.
24. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:758-62.
25. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984; 57:59-67
26. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:632-9.

27. Phillipson EA, Bowes G: Control of breathing during sleep. (eds):Handbook of physiology , sect 3 vol2:The respiratory system: part 2. Control of breathing. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, pp 649-689
28. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson BJ, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1984; 56: 133–137
29. Kay A, Trinder J, Kim Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* 1996; 81: 282–92.
30. Kerr HD. Diurnal variation of respiratory function independent of air quality. *Arch Environ Health* 1973; 26: 144–153.
31. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732–738.
32. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:406-22.
33. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994; 17:372-7.
34. Sleep related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
35. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
36. Moser NJ, Phillips B, Berry DTR, Harbison L. What is hypopnea anyway? *Chest* 1994;105:426-28.
37. Tsai WH, Flemons W, Whitelaw WA, Remmers JE. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:43-8.

38. Tsai WH., Flemons WA., Remmers JE. A Comparison of Apnea–Hypopnea Indices Derived from Different Definitions of Hypopnea *Am J Respir Crit Care Med*:1999; 159:43–48.
39. Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effect of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:958-63.
40. Gleeson K, Zwillch CW, White D. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:295-300.
41. Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, Cosio M, Grassino A.. Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:372-7.
42. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781–7.
43. Guilleminault C, Chowdhuri S. Upper airway resistance syndrome is a distinct syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1412–3.
44. Douglas NJ. Upper airway resistance syndrome is not a distinct syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1413–6.
45. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–89.
46. Stradling JR. *Thorax*, 1995
47. Köktürk O. *Tüberküloz ve Toraks*, 1997
48. Chaouat A, Weitzenbum E, Krieger J, Ifoundza I, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82–86.
49. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 920–924.
50. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med* 72:719, 1989.
51. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment-radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 31:931-968, 1998.

52. Suto Y, Matsuo, Kato T, et al. Evaluation of the pharyngeal airway in patients in sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. *AJR*160: 311, 1993.
53. Lowe AA, Fleetham JA, Adaavhi S, et al. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentof Orthoped* 1995; 107:589–95.
54. Sforza E, Bacon W, Weiss T, et al. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:347–52.
55. Verin E, Tardif C, Buffet X, et al. Comparison between anatomy and resistance of upper airway in normal subjects, snorers and OSAS patients. *Respir Physiol* 2002;129:335–43.
56. Verin E, Tardif C, Buffet X, Marie JP, Lacoume Y, Andrieu-Guitrancourt J, Pasquis P. Comparison between anatomy and resistance of upper airway in normal subjects, snorers and OSAS patients. *Respir Physiol* 2002 Jan; 129(3): 335-43.
57. Haponik E, Smith P, Bohlman M, Allan R, Goldman S, Bleecker E. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:221–226
58. Schwab R, Gefer W, Hoffman F, Pack A, Hoffman E. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1375–1400.
59. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1): 1673–1689.
60. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-31.
61. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997; 82:1319–26.
62. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:522–530.
63. Caballero P, Alvarez-Sala R, Garcia-Rio F, et al. CT in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998; 113:111-6

64. Ciscar MA, Juan G, Martinez V, et al. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J* 2001;1:1-8.
65. Do KL, Ferreyra H, Healy JF, Davidson Tm. Does tongue size differ between patients with and without sleep-disordered breathing? *Laryngoscope* 2000;110:1552-5.
66. Ryan CF, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Three dimensional upper airway computed tomography in obstructive sleep apnea. *Am rev Respir Dis* 1991; 144: 428.
67. Schwab RJ, goldberg AN. Upper airway assessment-radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 931-968.
68. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in snorers. *J Appl Physiol* 1984; 57:528–535
69. Swhartz AR, Smith PL, Wise RA. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988; 64:535-42.
70. Issa, F. G., and C. E. Sullivan. 1984. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 57:520–527.
71. Smith, P. L., R. Wise, A. V. Gold, A. R. Schwartz, and S. Permutt. 1988. Upper airway pressure–flow relationships in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 64:789–795.
72. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Aug; 132(2): 211-5.
73. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upperairway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1880–7.
74. Wheatley J, Mezzanotte W, Tangel D, et al. Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:597–605.
75. Fogel R, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2025–30.
76. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal EMG in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89: 1571–9.

77. Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, et al. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1999; 13: 418–423.
78. Garcý'a-Rý'o F., Pino J.M, Ramirez T., Alvaro D., Alonso A., Villasante C., Villamor J. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients *Eur Respir J* 2002; 20: 724–732.
79. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, Sullivan CE. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998; 11: 7–13.
80. Costes F, Court-Fortune I, Fournel P, Vergnon JM, Emonot A, Geysant A. Study of chemosensitivity in patients believed to have sleep apnea syndrome. *Rev Mal Respir* 1995; 12: 359–364.
81. Wilcox I, Collins FL, Grunstein RR, Hedner J, Kelly DT, Sullivan CE. Relationship between chemosensitivity, obesity and blood pressure in obstructive sleep apnea. *Blood Press* 1994; 3: 47–54.
82. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1325–1329.
83. Javaheri S, Colangelo G, Corser B, Zahedpour MR Familial respiratory chemosensitivity does not predict hypercapnia of patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 837– 840.
84. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99: 1183–1189.
85. Van-de-Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988; 65:2124–2131
86. Series F, Cormier Y, Desmeules M. Influence of passive changes of lung volume on upper airways. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2159–64.

87. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*: 2003 Nov 1; 26(7):851-6.
88. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:175– 178.
89. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003 Nov-Dec; 70(6): 665-7
90. Ryan C, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* Vol 144:939-944.
91. Busquets X, Barbe F, Barcelo A, de la Pena M, Sigritz N, Mayoralas LR, Ladaria A, Agusti A. Decreased plasma levels of orexin-a in sleep apnea. *Respiration*. 2004 Nov-Dec; 71(6): 575-9.
92. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27:465-84.
93. Martin RJ, Pennock BE, Orr WC, et al. Respiratory mechanics and timing during sleep in occlusive apnea. *J Appl Physiol* 1980; 48:432-37.
94. Wilcox PG, Pare PD, Road JD, et al. Respiratory muscle function during obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:533-39.
95. Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol* 1983; 55:1113-19.
96. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:295-300.
97. Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, et al. Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:372-77.
98. Kimoff RJ, Cheong TH, Olha AE, et al. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea: role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:707-14.

99. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:889-94.
100. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990;142: 295-300.
101. Gleeson K, Zwillich CW. Adenosine stimulation, ventilation and arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1992: 145; 453-547.
102. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping adults. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1984: 54: 59-67.
103. Basner RC, Ringler J, Garpestad E, Schwartzstein RM, Sparrow D, Weinberger SE, Lilly J, Weis JW. Upper airway delays arousal from airway occlusion induced during human NREM sleep. *J Appl Phys*, 1992: 73 (2); 642-8.
104. Kimoff RJ, Yasuma F, Kozar LF, Bradley TD, Phillipson EA. Effect of inspiratory muscle unloading on the arousal response to CO₂ and hypoxia in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1325-1326.
105. Kimoff RJ, Cheong TH, Otha AE, Charbonneau M, Levy RD, Cosio MG, Gottfried SB. Mechanisms of apnea termination in OSA: Role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 707-714.
106. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (1): Daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1999; 99: 40-48.
107. Eaton EJ, Hume KI, Stone PA, Woodcock AA. Respiratory paradox as an indicator of arousal from non-REM sleep. *Sleep*. 1999 Dec 15; 22(8): 1059-65.
108. Hyatt RE. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 676-683.
109. Volta CA, Ploysongsang Y, Eltayara L, Sulc J, Milic-Emili J. A simple method to monitor performance of forced vital capacity. *J Appl Physiol* 1996; 80: 693-698.
110. Valta, P., C. Corbeil, A. Lavoie, R. Campodonico, N. Koulouris, M. Chasse', J. Braidy, and J. Milic-Emili. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 1311-1317, 1994.

111. Dimitroulis J, Bisirtzoglou D, Retsou S, et al. Effect of posture on expiratory flow limitation in spontaneously breathing stable COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A410.
112. Jones MH, Davies SD, Kisling JA, Howard JM, Castile R, Tepper RS. Flow limitation in infants assessed by negative expiratory pressure. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2000; 161 : 713-717.
113. Tauber E, Fazekas T, Eichler I, et al. Negative expiratory pressure: A new tool for evaluating lung function in children? *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 162-168.
114. D'Angelo E, Carnelli V, D'Angelo E, Milic-Emili J. Performance of forced expiratory manoeuvre in children. *Eur Respir J* 2000; 16: 1070-1074.
115. Lourens MS, Berg BV, Hoogsteden HC, Bogaard JM. Detection of flow limitation in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2001 Aug; 27(8):1312-20.
116. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol*. 1997 Mar; 82(3):723-31.
117. Kuna, S. T., and G. Sant'Ambrogio. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 266: 1384–1389, 1991.
118. Tantucci C, Mehiri S, Duguet A, et al. Application of negative expiratory pressure during expiration and activity of genioglossus in humans. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1076–82.
119. Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990; 69: 443–50.
120. Series F, Demoule A, Marc I, et al. Inspiratory flow dynamics during phrenic nerve stimulation in awake normals during nasal breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 614–20.
121. Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, Mehiri S, Arnulf I, Zelter M, Simiowski T, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and nonsnorers. *J. Appl. Physiol*. 87(3): 969–976, 1999.
122. Dawson SV, Elliot E. Wave speed limitation on expiratory flow a unifying concept. *J Appl Physiol* 1977; 43: 498-515.

123. Anch AM, RemmersJE, Bunce HI,. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1158-1163.
124. Stauffer JL, Zwillich CW, Cardieux RJ, et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 623-627.
125. Liistro G, Stanescu DC, Veriter C, Rodenstein DO, Aubert Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive slepp apnea. *Sleep* 1991; 14: 517-525.
126. Suratt PM, Wilhoit SC, Cooper K. Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984; 57: 140-146.
127. Brown IG, Bradly TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with or without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 211-215.
128. Liistro G, Veritier C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 185-190.
129. Verin E, Tardif C, Portier F, Similowski T, Pasquis P, Muir JF. Evidence for expiratory flow limitation of extrathoracic origin in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2002; 57: 423-428.
130. Liistro G, Stanescu D, Dooms G, Veriter C, Aubert Tulkens G, Rubenstein D. Hypopharyngeal and neck crosssectional changes monitored by inductive plethysmography. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2649-2655.
131. Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleepapnea. *Am Rev Respir Dis*. 1983 May;127(5):554-8.
132. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructiveapnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1974-81.
133. Tamisier R, Pepin JR, Wuyam B, Deschaux C, Levy P. Expiratory changes in pressure: flow ratio during sleep in patients with sleep-disorderedbreathing. *Sleep*. 2004 Mar 15;27(2):240-8.
134. Sanna A, veriter C, Kurtansky A, Stanescu D. contraction and relaxation of upper airway muscles during expiratory application of negative pressure at the mouth. *Sleep* 1994; 17: 220-225.
135. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306-313.

136. Duguet A, Tantucci C, Lozinguez O, et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute left heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 690–700.
137. Baydur A, Wilkinson L, Mehdian R, Bains B, Milic-Emili J. Extrathoracic Expiratory Flow Limitation in Obesity and Obstructive and Restrictive Disorders. Effects of Increasing Negative Expiratory Pressure. *Chest* 2004; 125: 98–105.
138. Van Meerhaeghe A, Delpire P, Stenuit P, Kerkhofs M. Operating characteristics of the negative expiratory pressure technique in predicting obstructive sleep apnoea syndrome in snoring patients. *Thorax* 2004; 59: 883-888.
139. Ross SD, Sheinhait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and metaanalysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000; 23: 519-32.
140. Stradling JR, Davies RJ, Pitson DJ. New approaches to monitoring sleep-related breathing disorders. *Sleep* 1996;19(9 Suppl):S77–84.
141. Bennett LS, Langford BA, Stradling JR, et al. Sleep fragmentation indices as predictors of daytime sleepiness and nCPAP response in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:778–86.
142. Stradling JR, Barbour C, Glennon J, et al. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousals and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res* 2000;9:381–8.
143. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339:347–50.
144. Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. 1992. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 15:173–184.
145. Gould, G. A., K. F. Whyte, G. B. Rhind, M. A. A. Airlie, J. R. Catterall, C. M. Shapiro, and N. J. Douglas. 1988. The sleep hypopnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137:895–898.
146. Collard, P., M. Drury, P. Delguste, G. Aubert, and D. O. Rodenstein. 1996. Movement arousals and sleep-related disordered breathing in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154:454–459..
147. Berg S, Haight JS, Yap V, et al. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. *Sleep* 1997;20:60–4.

148. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667–89.
149. Series F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999;54:506–10.
150. Montserrat JM, Farre R, Ballester E, et al. Evaluation of nasal prongs for estimating nasal flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:211–5.
151. Thurnheer R, Xie X, Bloch KE. Accuracy of nasal cannula pressure recordings for assessment of ventilation during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1914–9.
152. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, et al. Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;11:880–3.
153. Cantineau JP, Escourrou P, Sartene R, et al. Accuracy of respiratory inductive plethysmography during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;102:1145–51.
154. Whyte KF, Gugger M, Gould GA, et al. Accuracy of respiratory inductive plethysmograph in measuring tidal volume during sleep. *J Appl Physiol* 1991;71:1866–71.
155. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):498-504.
156. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC, USA Public Health Service, US Government Printing Office, 1963.
157. American Thoracic Society: Standardization of spirometry -1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
158. A statement of the American Thoracic Society And European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive plmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Suppl): s1-s40
159. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor) Recommendations for a Standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2152-2198.

160. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir Suppl* 1993; 16: 5-40.
161. Koulouris NG. Negative expiratory pressure: a new tool. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 1, 69-75.
162. Obesity: preventing and managing the global epidemic; report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
163. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-3.
164. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
165. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-22.
166. Kapuniai LE, Andrew DJ, Crowell DH, et al. Identifying sleep apnea from self-reports. *Sleep* 1988;11:430-6.
167. Bae, J., E.Y. Ting, and J. G. Giuffrida. The effect of changes in the body position of obese patients on pulmonary volume and ventilatory function. *Bull. NY Acad. Med.* 52: 830-837, 1976.
168. Ray, C. S., D. Y. Sue, G. Bray, J. E. Hansen, and K. Wasserman. Effects of obesity on respiratory function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128: 501-506, 1983.
169. Zerah F., Harf A., Perlemuter L., Lorino H., Lorino A.M and Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 103: 1470-1476, 1993.
170. Rubinstein L, Zamel N, Dubarry L, et al. Airflow limitation in morbidly obese, non-smoking men. *Ann Intern Med* 1990; 112: 828-32.
171. Yap JC, Watson RA, Gilbey S, et al. effects of posture on respiratory mechanics in obesity. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1199-205.
172. Rubenstein, I., N. Zamel, L. DuBarry, and V. Hoffstein. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann.Intern. Med.* 1990: 112; 828-832.

173. Pankow, W., T. Podszus, T. Gutheil, T. Penzel, J.-H. Peter, and P. Von Wichert. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85(4): 1236–1243.
174. Kayaleh RA, Dutt A, Khan A, Wilson AF. Tidal breath flow-volume curves in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1372–1377.
175. Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 554–558.
176. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. *Chest* 1990; 98: 317–324.
177. McEvoy RD, Sharp DJ, Thornton AT. The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:662–6.
178. Jan MA, Marshall I, Douglas NJ. Effect of posture on upper airway dimensions in normal human. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:145–8.
179. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal crosssectional area in normal men and women. *J Appl Physiol* 1986; 61: 890±895.
180. Fouke JM, Strohl KP. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol* 1987; 63: 375-380.
181. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, et al. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001; 119:1401–1408
182. Hudgel D. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403–9.
183. Hudgel DW, Hendricks C. Palate and hypopharynx: sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1542–7.
184. Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 554–558.