



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU PULMONER
TROMBOEMBOLİ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?**

**Dr. KEZBAN ÖZMEN SÜNER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA

DÜZCE-2011



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU PULMONER
TROMBOEMBOLİ İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?**

Dr. KEZBAN ÖZMEN SÜNER

DÜZCE-2011

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Önsöz	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obstüriktif Uyku Apne Sendromu	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3 Fیزیopatoloji	3
2.1.4. Risk Faktörleri	4
2.1.4.1. Obezite	4
2.1.4.2. Cinsiyet	4
2.1.4.3. Yaş	5
2.1.4.4 Genetik Özellikler	5
2.1.4.5. Boyun Çevresi	5
2.1.4.6.Alkol, Sigara ve Sedatif Kullanımı	5
2.1.5.Tanı	6
2.1.6. Tedavi	7
2.2 . Pulmoner Emboli	7
2.2.1.Epidemiyoloji	7
2.2.2. Patogenez	8
2.2.3.Risk Faktörleri	8
2.2.4.Klinik	11
2.2.5.Tanı	12
2.2.5.1.D-dimer	12
2.2.5.2. Akciğer Sintigrafisi	12
2.2.5.3.Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi	13
2.2.5.4 .Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi	13
2.2.5.5.Ekokardiyografi	13
2.2.5.6. Pulmoner Anjiyografi	13
2.2.6.Tedavi	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM	14
3.1.Çalışma Grubu	15
3.2. Uyku Çalışması	15
3.3. Olgu Değerlendirilmesi	17
3.4. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	31
7. KAYNAKLAR	32
8. EKLER	40

ÖNSÖZ

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, adil ve bilimsel tavrını kendime örnek aldığım üzerimde büyük emekleri olan değerli Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA' ya

Çalışma hayatım boyunca daima desteklerini gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, sayesinde akademik bakış açısı kazandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum sevgili hocam Doç. Dr. Peri Meram ARBAK' a

Değerli bilgi ve deneyimleri sayesinde yoğun bakım yaklaşımı kazandığım ,her türlü ortamda öncelikle eğitim anlayışını benimseyen, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Öner BALBAY' a

Uzmanlık eğitimimin son yılında birlikte çalışma şansını bulduğum bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Leyla Aydın YILMAZ' a

Tez sürecinde ve asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Ümran TORU , Emine Banu ÇAKIROĐLU ve Songül BİNAY' a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bana her konuda destek olan iş ve hayat arkadaşım Hasan SÜNER' e, beni yetiştiren annem, babam ve tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Kezban ÖZMEN SÜNER

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Pulmoner Tromboemboli İçin Bir Risk Faktörü Müdür?

Giriş ve Amaç: Yapılan birçok çalışmada Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun (OSAS) kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak OSAS ile venöz tromboemboli (VTE) arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada Pulmoner Emboli (PE) tanısı alan hastalarda OSAS sıklığını polisomnografik olarak ortaya koyup OSAS varlığının pulmoner emboli için bir risk faktörü olabileceğini klinisyenlerin dikkatine sunmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde PE tanısı alan ardışık 50 hasta prospektif olarak OSAS sıklığı yönünden değerlendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden klinik durumu uygun gönüllü 30 olguya Polisomnografik inceleme yapıldı. Apne-Hipopne İndeksi 5'in üzerinde olan hastalar OSAS olarak kabul edildi. PE'de OSAS sıklığı tespit edildi ve PTE olguları majör risk faktörü olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: 28-85 yaşları arasında (61 ± 15 , ortalama \pm SD), 14 kadın, 16 erkek toplam 30 olgu çalışmaya dahil oldu. Nonmasif PE 24 olgu (%80), submasif PE 3 olgu (%10), kronik pulmoner tromboemboli 2 olgu (%6,7) ve masif pulmoner emboli 1 olgu (%3,3) mevcuttu. Olguların %56,7'sinde (17/30) OSAS tespit edildi. Orta ve ağır OSAS (AHI > 15) olanların oranı ise %26,7 (8/30) idi. Bilinen majör VTE riski olmayan pulmoner tromboembolisi olan hastalarda (n=20), VTE risk faktörü olan hastalara göre (n=10) anlamlı olarak daha yüksek oranda

OSAS tespit edildi (sırasıyla %70; 14/20 ve %30; 3/10, $p=0.045$). Majör PTE risk faktörü olan grubun yaş ortalaması daha düşük, (66 ve 52, $p=0.015$) kilosu ise daha yüksek (81 ve 88 $p=0.025$) bulundu. Majör risk faktörü olmayan grupta BUN düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. PTE majör risk faktörü olan ve olmayan grupta vücut kitle indeksi, hematokrit düzeyi, AHİ ve diğer polisomnografik bulgular yönünden anlamlı fark saptanmadı. Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde görünür majör risk faktörü olmayan grupta PTE için tek bağımsız risk faktörünün OSAS olduğu tespit edildi ($p=0.049$).

Sonuç: PTE' si olan olgularda OSAS oranları toplumdan çok daha yüksek oranda bulundu. Çalışmanın sonuçları OSAS' ın PTE için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: pulmoner emboli, obstüriktif uyku apne sendromu, uyku apne, venöz tromboembolizm,

İNGİLİZCE ÖZET

Is Obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for pulmonary thromboemboli?

Background and Objectives: It is evaluated that obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an independent risk factor for cardiovascular diseases. However, there is no further study demonstrating the relationship between OSAS and venous thromboemboli (VTE). In this study, the aim is to evaluate OSAS via polysomnography in patients with pulmonary embolism and drawing the attention of clinicians to the presence of OSAS may be a risk factor for pulmonary embolism.

Method: In the Department of Chest Diseases of Düzce University School of Medicine, 50 patients with pulmonary embolism were evaluated for the frequency of OSAS, prospectively.

Polysomnographic evaluation was performed to clinically stable 30 patients agreed to participate in the study. Patient with apnea-hypopnea index more than 5 was defined as OSAS.

The frequency of OSAS in the patients with pulmonary embolism was detected and the properties of those patients compared with other cases.

Results: Between the ages of 25-85 (61-15,mean –SD), 30 patients (14 women,16 men) were included in study. There were 24 patients with non-massive pulmonary embolism (%80), 3 patients with submassive pulmonary embolism(%10),2 patients chronic pulmonary embolism (%6,7)and 1 patient with massive pulmonary embolism (%3,3), respectively.%56,7 of the patients (17/30)OSAS were detected. The percent of patients with moderate and severe OSAS (AHI >15) was %26,7 (8/30).The patients with no known major risk

factors for pulmonary embolism had significantly high rates OSAS compared to,those with having major risk factors (respectively %70; 14/20, %30 3/10 and ;p:0,045)The mean age of the group with major risk factor for VTE was found low.(66-13 and 52 -15, p:0,015)There was no significantly difference for gender, weight and body mass index between the groups, who have major risk factors for VTE and who have no major risk factor for VTE.

Conclusions: The rate of OSAS in patients with PE was much higher than that of community. Moreover, the clinical significance of moderate and severe OSAS patients in the community for at least 5 times higher. The group with idiopathic thromboembolism without a risk factor has OSAS in higher rates when compared with the group with risk factors. More comprehensive search is needed on this subject.

Keys: pulmonary embolism, obstructive sleep apnea syndrome, sleep apnea, venous thromboembolism

SİMGE VE KISALTMALAR

OSAS : Obstüriktif Uyku Apne Sendromu

PTE: Pulmoner Tromboemboli

VTE: Venöz Tromboemboli

BKİ: Beden Kitle İndeksi

AHİ: Apne Hipoapne İndeksi

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (Continuous Positive Airway Pressure)

DVT: Derin Ven Trombozu

V/Q : Ventilasyon /Perfüzyon

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

SLE: Sistemik Lupus Eritromatozis

BT: Bilgisayarlı Tomografi

RV : Sağ Ventrikül (Right Ventrikül)

EKO: Ekokardiyografi

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

UFH : Unfraksiyone Heparin

EKG: Elektrokardiyografi

BNP: Brain Natriüretik Peptit

INR: International Normalized Ratio

PSG: Polisomnografi

EEG: Elektroensefalografi

EOG: Elektrookülografi

EMG: Elektromiyografi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows

ACE: Angiotensin Converting Enzim

ASA: Asetilsalisilik Asit

KOAH: Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı

BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

MPV: Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Pulmoner Tromboemboli İçin Bir Risk Faktörü M¼d¼r?

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uykuda solunum bozuklukları arasında en sık gör¼leni olan obstrüktif uyku apne (OSAS) uyku boyunca üst havayolunda tekrarlayan parsiyel veya komplet kollapslarla karakterize bir sendromdur (1). Toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %1-5 arasındadır (2)

OSAS 'ın serebrovasküler ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir (3,4). Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, negatif intratorasik basınçta büyük dalgalanmaları, intermittan hipoksi ve hiperkapniyi, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışı, vasküler endotel disfonksiyonu, oksidatif stresi, sistemik inflamasyonu, aşırı trombosit aktivasyonunu ve metabolik disreg¼lasyonu içeren multifaktöriyel bir süreçtir (5). Serebrovasküler hasar, OSAS'da hipoksik stresin sistemik inflamasyonu ve platelet aktivasyonunu tetiklemesi sonucu gelişir (6).

Pulmoner tromboemboli (PE) sık gör¼len bir kardiyopulmoner hastalık olup Amerika Birleşik Devletleri'inde yıllık insidansı %0,1'in üzerindedir ve tanıyı takiben ilk 3 ay içindeki mortalite yüzdesi %15'e varmaktadır (7). Her yaş grubunda erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır ve mortalite oranları erkek cinsiyette, yaşlılarda ve zencilerde daha yüksek saptanmıştır (8,9).

Pulmoner emboliye neden olabilecek risk faktörlerini kalıtsal (antirombin eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, faktör XII eksikliği, protrombin 20210A mutasyonu, faktör V leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi, antikardiyolipin antikolar) ve edinsel (ileri yaş, immobilizasyon, obezite, travma, kalça kırıkları, cerrahi işlemler, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik, postpartum dönem, malignite, kalp yetersizliği ve hiperviskozite sendromlar) olarak iki başlıkta incelemek mümkündür (10).

İdiopatik PTE görülen hastaların oranı Uluslararası Eşgüdümlü Pulmoner Kayıt Sistemi'nde %20 olarak bildirilmiştir (7).

OSAS'de artmış plazma fibrinojen seviyeleri, artmış platelet aktivitesi ve fibrinolitik kapasitesinde azalma ile hiperkoagülabilitede artış olduğuna dair kanıtlar vardır (11). Bu bulgular OSAS ve PTE arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (12). Ancak OSAS ve PTE arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar çok sınırlıdır.

Bu bilgiler ışığında PTE tanısı alan hastalarda OSAS prevalansının normal populasyona göre daha yüksek olabileceği düşünüldü. Bu çalışma ile PTE tanısı alan hastalarda OSAS prevalansının yüksek olup olmadığının araştırılması ve böyle bir ilişki varlığında OSAS 'ın PTE için bir faktörü olabileceğini klinisyenlerin dikkatine sunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstüriktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım

Obstüriktif Uyku Apne Sendromu (OSAS); uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslarla ile karakterize bir bozukluktur. Üst havayolu kollapsı ventilasyonu bozar ve aralıklı hipoksi ve hiperkapniye neden olabilir. Hava yolu kollapsı boyunca hava akıma karşı oluşan direnç sonucu solunum çabası ve intratorasik basınç artar. Sonuçta solunum çabasında artışa bağlı olarak arousal ve havayolunda tekrar açılmaya neden olan üst hava yolu kaslarında aktivasyon olur (13,14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde OSAS 'ın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1,2-2,5 ve erkekde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Günümüze kadar, epidemiyolojik açıdan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30-60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu polisomnografi ile değerlendirilmiş; erkekte %24, kadında %9 oranında OSAS tespit edilmiştir (15).

Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (16).

2.1.3. Fizyopatoloji

OSAS'da uyku süresi boyunca anatomik, nöromuskuler veya diğer sebeplere bağlı daralmış bir hava yolundan yeterli akımın sağlanması için hasta respiratuar çabasını artırmak zorunda kalır.

Venturi prensibi: Hava akımı dar bir bölgede geçerken hız kazanır.

Bernoulli prensibi: Akmakta olan hava, dış kısmında negatif basınç oluşturur.

Artan respiratuar çaba sonucu hava Venturi ve Bernoulli prensibine bağlı ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur. Normal koşullarda inspirasyon esnasında oluşan hava akımı sonucu belirli oranda hava sütunu boyunca bulunan dilatör kaslar kasılarak hava yolunu sabitleştirir ve çökmeyi önler. İnspiratuar kuvvet, dilatör kasların karşı hareket yeteneğini aştığı zaman (ileri derecede üst hava yolu obstüriksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet) veya bu dilatör kasların nöromuskuler disfonksiyonu sebebi ile intraluminal negatif basınç artışı hava yolunda kollaps ve obstüriksiyona yol açar. Buna bağlı paradoks olarak artan negatif hava yolu basıncından ötürü daha fazla kollaps meydana gelir ve hava akımına karşı direnç daha fazla artar. Bu hasta için gece boyunca tehlikeli bir siklus haline gelir (17).

2.1.4. Risk faktörleri

2.1.4.1. Obezite:

Obezite OSAS için bilinen önemli bir risk faktörüdür. Uyku–Kalp Sağlığı çalışmasında orta ve ağır OSAS prevalansı ile BKİ arasında korelasyon saptanmış (18). Wincosin çalışmasında (n:690) 4 yıl takip edilen olgularda; kiloda %10 artış OSAS gelişiminde 6 kat daha fazla risk ile ilişkili bulunmuştur (19). BKİ 29'un üzerinde olanlarda OSAS obez olmayanlara göre 8-12 kat daha fazladır. Santral obezlerde üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile doğrudan hava yolu çapı daralacağı gibi, dokuda komplians bozulması ile kollapsibilitede artış olacaktır. Abdominal yağ birikimi solunum paternini bozarak OSAS'a eğilimi artırmaktadır. Santral obezitenin göstergesi olan bel/kalça oranı ve boyun çevresi ölçümü özellikle BKİ 28 'in altında olan hastalarda BKİ 'den daha iyi korelasyon göstermektedir (20).

2.1.4.2. Cinsiyet:

Birçok çalışmada erkelerde OSAS prevalansının kadınlardan 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (21).

Bu farklılığın cinsiyet ilişkili üst hava yolu anatomisi ve fonksiyonu, obezite ve yağ dağılımındaki farklılık, ventilatori kontrol ve hormonal durumla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (22). Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir.

OSAS prevelansı kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OSAS'da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir (23).

2.1.4.3. Yaş

OSAS prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (21). OSAS sıklığı toplumda 45-65 yaşlarında pik yapmaktadır (24). Son yıllarda yapılan bir çalışmada BKİ değişimlerinden bağımsız olarak, OSAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir (25).

2.1.4.4. Genetik özellikler

Yapılan irksal, ailesel ve ikiz çalışmalarında OSAS ve genetik özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda değişikliklerin %35-40'da genetik özelliklerin etkili olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.4.5. Boyun çevresi

OSAS'lı hastaların çok kısa ve kalın boyunludur. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm'nin üzerinde boyun çevresi ölçümü OSAS için belirgin risk faktörüdür (20).

2.1.4.6. Alkol, sigara ve sedatif kullanımı

Litaratürde alkolün, farenksin dilatör kas aktivitesini bozarak üst hava yolu kollapsına ve apnelere yol açtığı, OSAS'ın şiddetini artırdığı, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (27).

Sigara, üst hava yolu konjesyonunu artırarak, üst hava yolu açıklığını azaltıp OSAS için risk oluşturmaktadır (28)

2.1.5. Tanı

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OSAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk halidir. OSAS'da en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir (29). OSAS'da altın standart tanı yönetmi polisomnografik incelemedir. OSAS şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir (Tablo 2).

Tablo 1. OSAS semptomları

Major semptomlar
Horlama
Tanıklı apne
Gündüz asırı uyku hali
Nöropsikiyatrik semptomlar
Uyanınca bas ağrısı
Yetersiz ve bölünmüş uyku
İnsomni
Karar verme yeteneginde azalma
Çevreye uyum güçlüğü
Depresyon, anksiyete, psikoz
Uykuda anormal motor aktivite
Kardiyopulmoner semptomlar
Uykuda bogulma hissi
Atipik göğüs ağrısı
Noktürnal aritmiler
Diger semptomlar
Agız kurulugu
Gece terlemesi
Libido azalması, empotans
İşitme kaybı
Gastroözefageal reflü

Tablo 2. OSAS Şiddeti

Apne Hipopne İndeksi	
Normal	< 5
Hafif	5–15
Orta	15–30
Agır	> 30

2.1.6. Tedavi

OSAS'lı hastalarda zayıflama ile apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği, sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OSAS'lılarda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür. Alkol, sedatif ve hipnotiklerden kaçınılmalıdır. OSAS'ın tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur (30).

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi altın standart tedavi yöntemidir. Ağız içi araç tedavisi genellikle basit horlaması olanlarda veya hafif dereceli OSAS'lılarda tedavi seçeneği olabilir. Obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda düzeltici cerrahi tedavi uygulanabilir.

2.2. Pulmoner Emboli

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE'nin ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte arttığı ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükseldiği gösterilmiştir (31,32). VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (32,33).

2.2.2. Patogenez

Pulmoner emboli olgularının %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (34,35). Bu olguların da %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (36,37) . Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (38,39). Proksimal yerleşimli trombüslerin (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşıdığı gösterilmiştir (38) Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi geliştiği ortaya konulmuştur (38.40.41).

2.2.3. Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1) Damar endotel hasarı, 2) Hiperkoagülabilite, 3) Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. PTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanmıştır (42). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur (32,43).

Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim PTE riskini 6-22 kat artırdığı bildirilmiştir (31,44). Kısa süreli immobilizasyonun bile PTE riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (38). İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. İnme hastalarında PTE riski ise %10 bulunmuştur (45). PTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasında bulunmuştur (38.46.47). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski arttırdığı gösterilmiştir (48). KOAH hastalarında akut ataklarda (49,50) diabetes mellitus hastalarında da pulmoner emboli riski yüksek bulunmuştur (32,51). Malign hastalıklar ile PTE

ilişkisi ortaya konulmuştur (52). Litaratürde kanser hastalarında %4-28 oranında PTE görüldüğü bildirilmiştir (53,54). Over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazla bulunmuştur (55). İmmünesupresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda riskin daha yüksek olduğuna dair yayınlar vardır (52).

Tablo 3. VTE risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive ProteinC rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır (56). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (57). Oral kontraseptif kullanımının da riski arttıran diğer bir faktör olduğu gösterilmiştir (38,58). Postmenapozal hormon replasman tedavisi PTE riskini 2-5 kat arttırdığına dair yayınlar vardır (59,60). PTE riski yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe riskin yükseldiği ortaya konulmuştur(60). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, PTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de PTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (61,62).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (63,64) .

Bu durumlar

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

İleri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (65,57).

Obezite PTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça PTE olasılığı arttığına dair çalışmalar mevcuttur (32,66,67).

VTE risk faktörleri genetik ve kazanılmış faktörler olarak da 2 gruba ayrılabilir (Tablo 3).

2.2.4. Klinik

Pulmoner emboli tanısı için öncelikle hastalıktan kuşkulanması gerekir. PTE'nin klinik özellikleri sıklıkla belirsiz, nonspesifik ve şiddeti değişkendir. Ani başlangıçlı açıklanamayan dispne ve ploreitik yan ağrısı en sık görülen semptomların arasındadır. Hemoptizi var ise pulmoner hemoraji veya enfarktüs düşünölmelidir (68).

PTE kuşku olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Bu amaçla iki skrolama yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skrolamalardan ilki; Wells skrolaması olup, "Canadian" skrolaması olarak da bilinir (Tablo 4). İkinci skrolama ise modifiye Geneva skrolamasıdır (Tablo 5).

Tablo 4. Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skrolaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1

*** Total skor**

<2 puan : Düşük klinik olasılık

2- 6 puan : Orta klinik olasılık

>6 puan : Yüksek klinik olasılık

veya **≤4 puan**: PTE klinik olasılığı zayıf

>4 puan: PTE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 5. Modifiye Geneva skorlaması

Bulgu	Puan
> 65 yaş	1
Daha önce DVT veya pulmoner tromboemboli öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4

0-3 puan : Düşük olasılık

4-10 puan: Orta olasılık

≥11 puan : Yüksek olasılık

2.2.5. Tanı

2.2.5.1.D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (69,70). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (71,72). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (72) .

2.2.5.2. Akciğer sintigrafisi

Sintigrafi BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT'nin tanı sağlamadığı (nondiyagnostik bulunduğu) durumlarda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir seçenektir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Tek başına orta, düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) PTE'yi dışlayamaz veya PTE tanısı koyduramaz. V/Q sintigrafisi

linik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PTE'yi büyük ölçüde dışlar. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif prediktif değeri pulmoner anjiyografi ile karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur (73).

2.2.5.3. Spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi)

BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PTE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (74) .

2.2.5.4. Alt ekstremitte venöz ultrasonografi

Pulmoner embolizm büyük ölçüde alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanır (75). Pulmoner tromboemboli kuşkulu hastada alt ekstremitte ultrasonografisinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar.

2.2.5.5. Ekokardiyografi

Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların EKO'sunda gözlenebilecek değişikliklerdir (76,77). Ancak bu bulgular esas olarak masif PTE'de gelişir ve PTE'nin ağırlığını gösterir (78,79).

2.2.5.6. Pulmoner anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE'de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Ancak selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısız olamayabilir (79). Konvansiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, major morbidite oranı %1 civarındadır. Bu nedenle konvansiyonel anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır (80) .

2.2.6. Tedavi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinux ile antikoagulan tedavi başlanmalıdır (81).

Tanı kesinleştiğinde heparin veya fondaparinux tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagulan tedaviye kontrindikasyon varlığında vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE kanıtlandığında kontrindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Submasif PTE olgularında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Son yıllarda mortalite riski yüksek olan seçilmiş submasif olgularda (ciddi hipoksemi, spiral BT veya sintigrafide yaygın tutulum, EKG'de S1Q3T3 paterni, troponin yüksekliği ± BNP yüksekliği) eğer kanama riski düşük ise trombolitik tedavi başlanması önerilir (82,83).

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla fraksiyone olmamış heparin ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagulan eklenmesi önerilir. Ardışık iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagulan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedaviye kontrindikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir

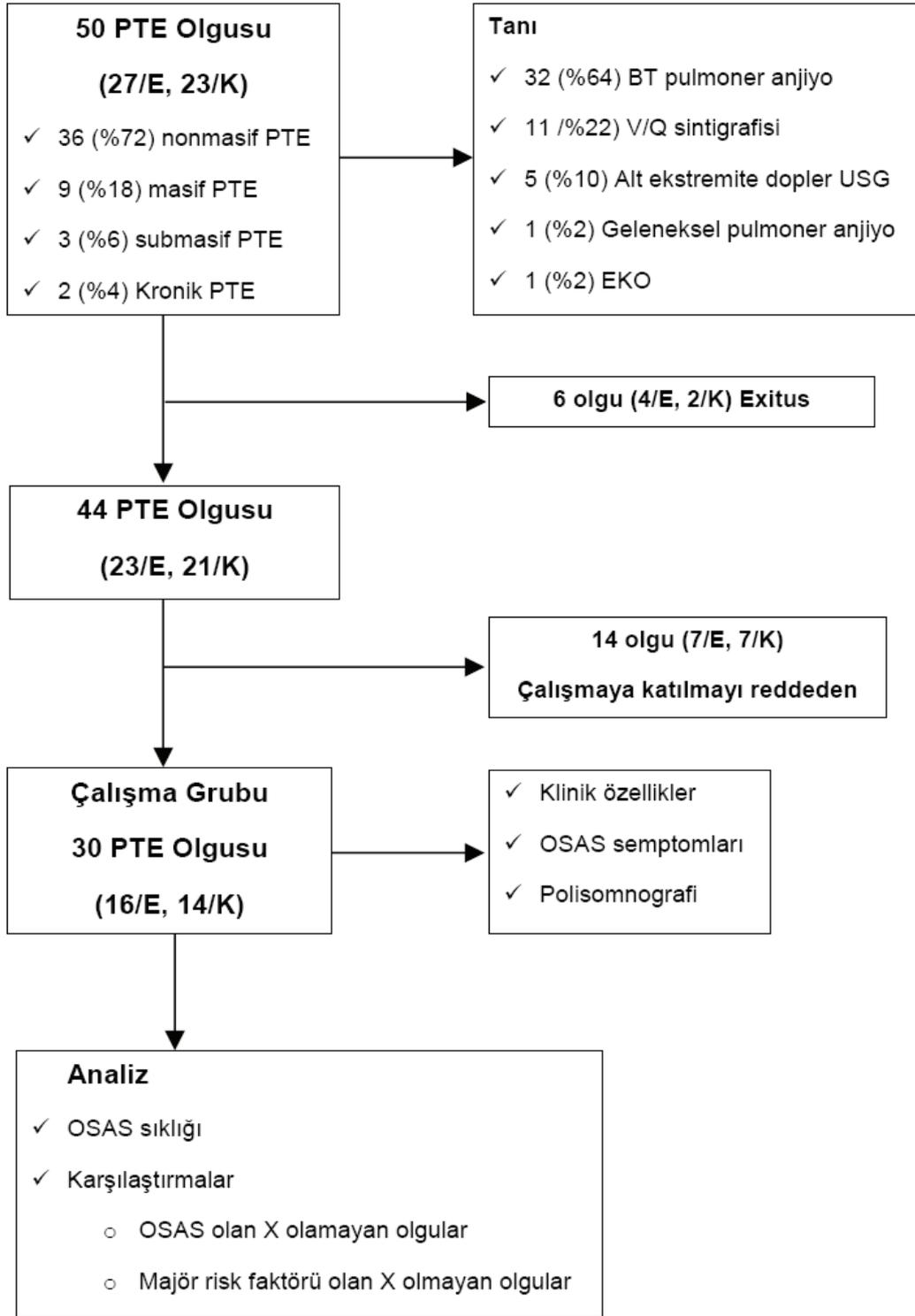
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Kasım 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı alan ardışık 50 hasta prospektif olarak Obstruktif Uyku Apne (OSAS) varlığı yönünden değerlendirmeye alındı. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı. Polisomnografi yapılan 30 PTE olgusu çalışma grubu olarak belirlendi. Çalışmanın akış şeması Şekil 1’de özetlenmiştir.

3.2. Uyku Çalışması

Olgularımızın horlama ve tanıklı apne semptomları sorgulandı. Gündüz uyku hali Epworth Uykululuk Skalası ile değerlendirildi. Tüm olgulara laboratuarda tüm gece full polisomnografi (SomnoMedics: Model: Somnoscreen PSG, Germany) uygulandı. İki kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), 2 kanal çene EMG (elektromyografi), ağız ve burun hava akımı (termistör ve nazal kanülle), toraks ve abdomen hareketleri, vücut pozisyonu, horlama, EKG ve pulse oksimetre kayıtları alındı (> 6 saat). Tüm Kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30’dan fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon eşlik etmesi olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi ≥ 5 olan olgular OSAS kabul edildi.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

3.3. Olguların Değerlendirilmesi

Hastalar AHİ'lerine göre OSAS yok (AHİ < 5), hafif OSAS (AHİ 5-15), orta OSAS (AHİ 16-30) ve ağır OSAS (AHİ > 30) olarak gruplandırıldı. Yine PTE olguları majör risk faktörü olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Venöz Tromboemboli Majör Risk Faktörleri

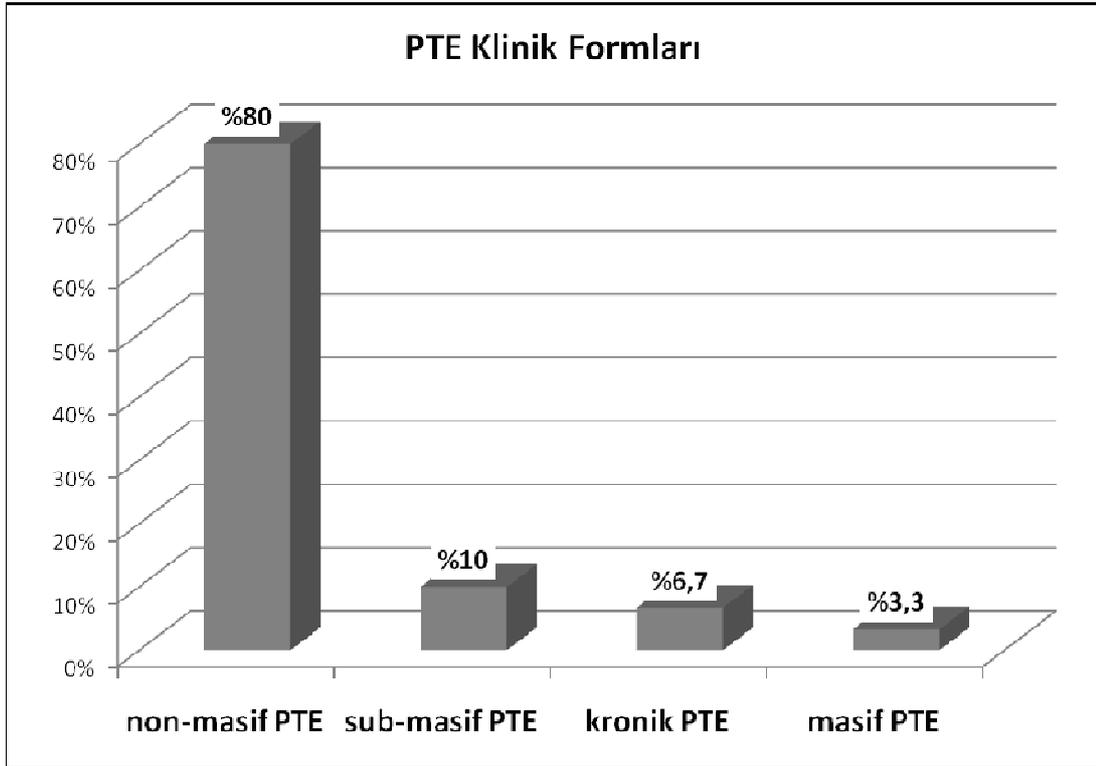
Cerrahi	Majör abdominal / pelvik cerrahi Kalça / diz protezi Postoperatif yoğun bakım
Kadın Doğum	Gebelik ve postpartum dönem
Alt Ekstremit Problemleri	Kırık / travma Felç / spinal kord yaralanmaları
Malignite	Abdominal / pelvik İleri evre / metastatik KT uygulaması
İmmobilite	> 3 gün

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 (Statistical package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında Student T testi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. PE majör risk faktörü olan ve olmayan gruplar için univaryant analizlerde anlamlı çıkan parametrelere göre multivaryant (lojistik regresyon) analiz yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

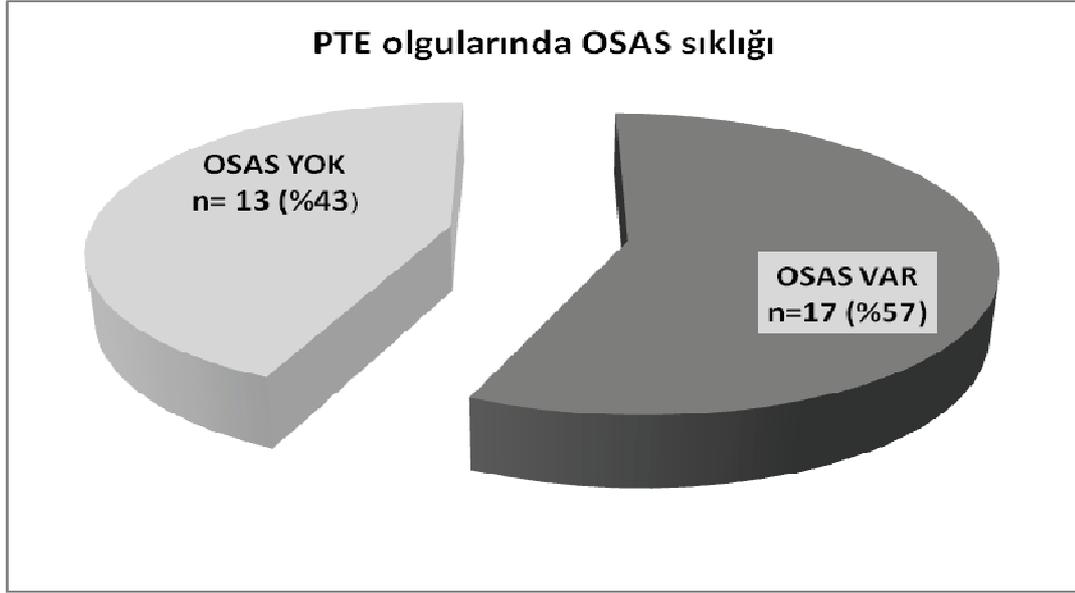
28- 85 yaşları arasında (61 ± 15 , ortalama \pm SD), 14 kadın, 16 erkek toplam 30 olgu çalışmaya dahil oldu.



Şekil 2. Pulmoner emboli olgularının klinik formları

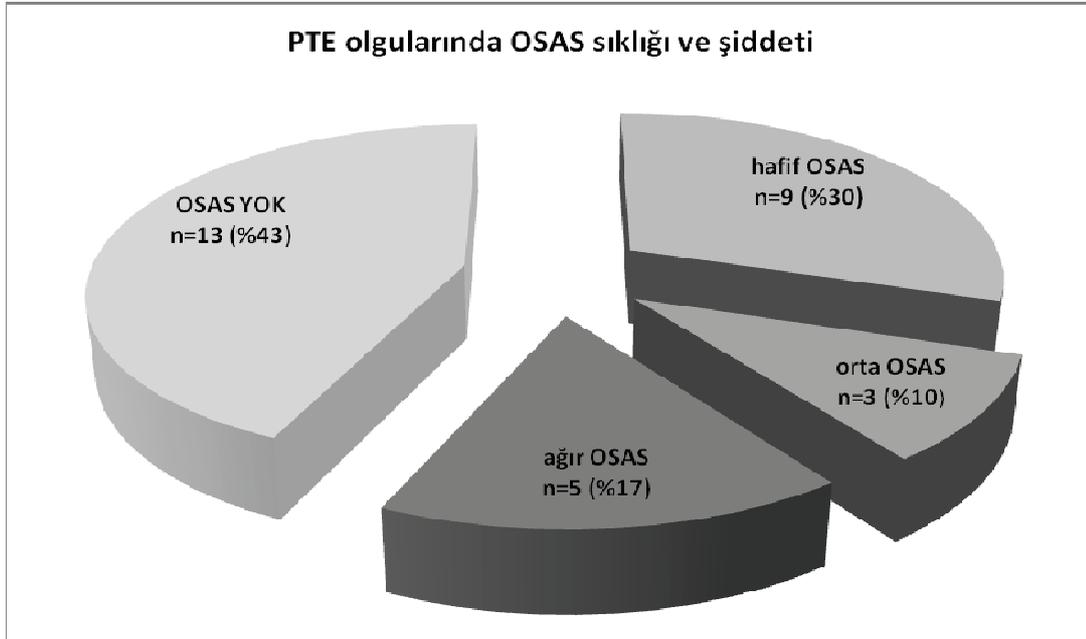
Olgularımız; şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği masif PTE, normal sistemik kan basıncına karşılık sağ ventriküler yüklenmenin (dilatasyon ve hipokinezi) eşlik ettiği submasif PTE, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonlarının normal bulunduğu nonmasif PTE, yeterince rezorbe olmayan pulmoner embolilerden kaynaklanan ağır pulmoner hipertansiyonla karakterize kronik PTE olmak üzere 4 klinik sınıflamaya ayrıldı.

Nonmasif PTE 24 olgu (%80), submasif PTE 3 olgu (%10), kronik PTE 2 olgu (%6,7) ve masif pulmoner emboli 1 olgu (%3,3) mevcuttu (Şekil 2).



Şekil 3. PTE olgularında OSAS sıklığı

Olguların %56,7'sinde (17/30) OSAS tespit edildi (Şekil 3). Orta ve ağır OSAS (AHİ > 15) olanların oranı ise %26,7 (8/30) idi (Şekil 4).



Şekil 4. PTE olgularında OSAS sıklığı ve şiddeti

Tablo 7. PTE olgularında majör risk faktörü olan ve olmayan grubun klinik ve polisomnografik bulgular yönünden karşılaştırılması

	Majör PTE risk faktörü yok n=20	Majör PTE risk faktörü var n=10	<i>P</i> <i>değeri</i>
	Ortalama (SEM)	Ortalama (SEM)	
Yaş (yıl)	66 (2,9)	52 (4,8)	0,015
Kilo (kg)	81 (3)	88 (5)	0,025
BKİ (kg/m ²)	29,4 (1,2)	30,8 (2,1)	0,542
BUN (mg/dl)	21,2(1,7)	14,10 (2,4)	0,023
Hemoglobin (g/dl)	12,7 (0,3)	11,8 (0,5)	0,109
Hematokrit (%)	38,6 (0,9)	36,0 (1,1)	0,108
Polisomnografik Bulgular			
AHI	14,8 (3,7)	21,3 (12,4)	0,525
Desatürasyon indexi	12,2 (3,1)	13,7 (6,8)	0,829
Satürasyon <90 oranı (%)	10 (3)	8 (4)	0,664
Uyku etkinliği (%)	79,6 (3,0)	74,9 (3,7)	0,351
PSG'de horlama (%)	52 (22,6)	28 (7,1)	0,472
Kalp Hızı indeksi	25,0 (9,26)	34,6 (21,6)	0,640
Aritmi indeksi	120,6 (50,8)	40,4 (26,7)	0,294
En uzun desatüras. (sn)	86 (7,1)	76,0 (9,3)	0,414

Majör PTE risk faktörü olan grubun yaş ortalaması daha düşük (66 ve 52, p=0.015) kilosu daha yüksek (81 ve 88 p=0.025) bulundu. Majör risk faktörü olmayan grupta BUN düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. PTE majör risk faktörü olan ve olmayan grupta beden kitle indeksi, hematokrit düzeyi, AHI ve diğer polisomnografik bulgular yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

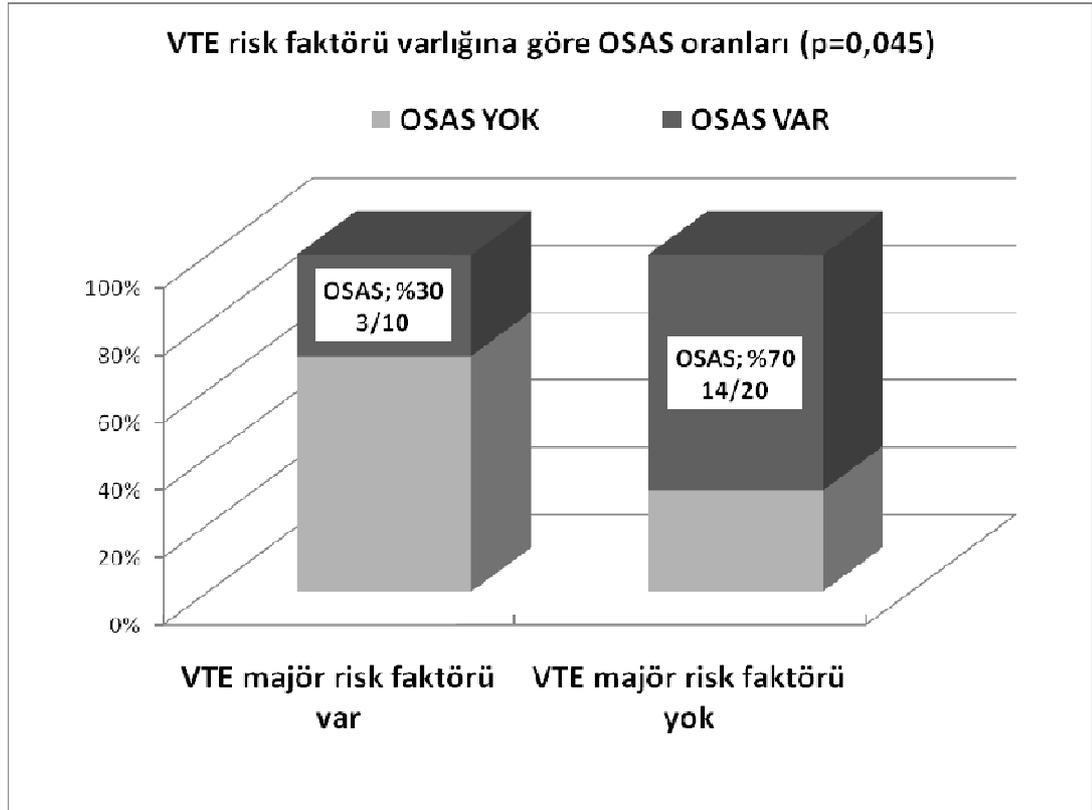
Tablo 8. PTE olgularında majör risk faktörü olan ve olmayan grubun klinik ve demografik bulgular yönünden karşılaştırılması

	Majör PTE risk faktörü yok	Majör PTE risk faktörü var	<i>P</i> değeri
	n=20	n=10	
Cins (kadın/erkek)	9/11 (%45)	5/5 (%50)	0,796
Sigara	5/20 (%25)	1/10 (%10)	0,663
Alkol	1/20 (%5)	-	0,667
OSAS varlığı	14/20 (%70)	3/10 (%30)	0,045
OSAS Semptom varlığı			
Horlama*	10 /20 (%50)	7/10 (%70)	0,297
Tanıklı Apne	2/20 (%10)	2/10 (%20)	0,584
Gündüz uykululuk hali**	2/20 (%10)	2/10 (%20)	0,584
İlaç Kullanımı			
ACE inhibitörü***	5/20 (%25)	1/10 (%10)	0,663
BETA-bloker	-	-	-
Ca-Kanal blokeri	2/20 (%10)	-	0,540
Diüretik	3/19 (%15,8)	1/10 (%10)	0,571
ASA (aspirin)	5/20 (%25)	1/10 (%10)	0,633
Eşlik eden hastalık			
Diabetes Mellitus	2/20 (%10)	3 /10 (%30)	0,300
Hiperkolesterolemi	1/20 (%5)	-	0,567
Hipertansiyon	7/20 (%35)	4/10 (%40)	0,548
Kalp yetmezliği	4/20 (%20)	1/10 (%10)	0,640
KOAH	5 /20 (%25)	1/10 (%10)	0,633
Astım	1/20 (%5)	-	0,667
Hipotiroidi	1/20 (%5)	-	0,667

*Habitual horlama: Hafta en az 5/7 gün horlama, **Gündüz uykululuk hali: Epworth uykululuk skalası > 10, ***ACE; Anjiotensin Converting Enzim

PTE majör risk faktörü olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, OSAS semptomları, eşlik eden hastalıklar (DM, Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Kalp yetmezliği, KOAH, astım ve hipotroidi) ve ilaç kullanımı (ACE inhibitörü, B-bloker, Ca-Kanal blokeri, diüretik ve aspirin) yönünden farklılık yoktu (Tablo 8).

Bilinen majör VTE riski olmayan pulmoner tromboembolisi olan hastalarda, VTE risk faktörü olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda OSAS oranları tespit edildi (sırasıyla %70; 14/20 ve %30; 3/10, p=0.045) (şekil 5).



Şekil 5. PTE olgularında majör risk faktörü varlığına göre OSAS oranları

Tablo 9. PTE olgularında majör risk faktörü olan ve olmayan grubun univaryant analizlerde anlamlı çıkan parametrelerle ilgili multivaryant analizi

	Majör PTE risk faktörü			Lojistik regresyon	
	yok n=20	var n=10	P değeri	B	P değeri
Yaş (yıl) ort (SEM)	65 (2,9)	52 (4,8)	0,015^a	0,025	0,634
Kilo (kg) ort (SEM)	81,1 (3,1)	87,9 (5,3)	0,025^a	0,160	0,056
BUN (mg/dl) ort (SEM)	21,2 (1,7)	14,10 (2,4)	0,023^a	-0,319	0,070
OSAS varlığı (n)	14/20 (%70)	3/10 (%30)	0,045^b	3,934	0,049^c

^astudent t testi; ^bKi kare testi; ^clojistik regresyon analizi

Yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde görünür majör risk faktörü olmayan grupta PTE için tek bağımsız risk faktörünün OSAS olduğu tespit edildi (p=0.049, Tablo 9).

Tablo 10. PTE olgularında OSAS varlığına göre klinik ve demografik bulguların karşılaştırılması

	OSAS yok	OSAS var	<i>P</i> <i>değeri</i>
	n=13	n=17	
Cins (kadın/erkek)	7/13 (%53,8)	7/17 (%41,2)	0,491
Sigara	1/13 (%7,7)	5/17 (%29,4)	0,154
Alkol	1/13 (%7,7)	-	0,433
PTE risk faktörü	7/13 (%53,8)	3/17 (%17,6)	0,045
OSAS Semptomları			
Horlama*	5/13 (%38,5)	13/17 (%76,4)	0,035
Tanıklı Apne	-	4/17 (%23,5)	0,113
Gündüz uykululuk hali**	-	4/17 (%23,5)	0,113
İlaç Kullanımı			
ACE inhibitörü***	2/13 (%15,4)	4/17 (%23,5)	0,672
B-bloker	-	-	-
Ca-Kanal blokeri	1/13 (%7,7)	1/17 (5,9)	0,687
Diüretik	1/13(%7,7)	3/17 (%18,8)	0,606
ASA (aspirin)	-	6/17 (%35,3)	0,024
Eşlik eden hastalık			
Diabetes Mellitus	2/13(%46,2)	2 /17 (%11,8)	0,491
Hiperkolesterolemi	-	1/17 (%5,9)	0,567
Hipertansiyon	3/13 (%23,1)	8/17 (%47,1)	0,259
Kalp yetmezliği	1/13 (%7,7)	4/17 (%23,5)	0,355
KOAH	1 /13 (%7,7)	5/17 (%29,4)	0,196
Astım	1/13 (%7,7)	-	0,433
Hipotiroidi	-	1/17 (%5,9)	0,567

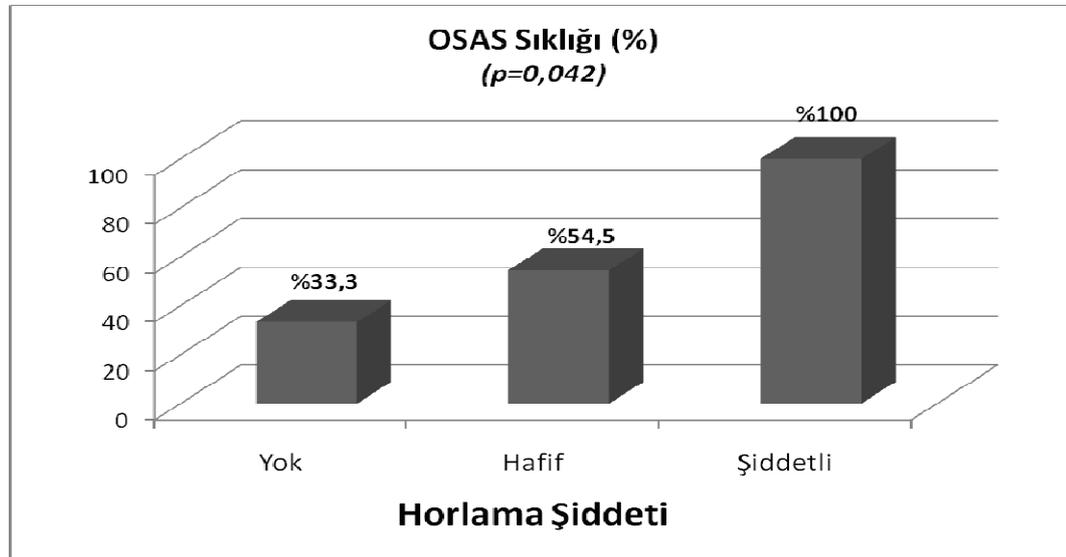
PE risk faktörü olmayan, horlaması olan ve aspirin kullananlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda OSAS tespit edildi (Tablo 10).

OSAS olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıklar (DM, Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Kalp yetmezliği, KOAH, astım ve hipotroidi) ve ACE inhibitörü, B-bloker, Ca-Kanal blokeri, diüretik kullanımı yönünden farklılık yoktu (Tablo 10).

Tablo 11. PTE olgularında OSAS semptomlarının varlığına göre PSG'de OSAS bulunma oranları

OSAS Semptomları	N	OSAS görülme sıklığı (%)	P değeri
Horlama*	18	13/18 (%72,2)	0,035
Tanıklı Apne	4	4/4 (%100)	0,113
Gündüz uykululuk hali**	4	4/4 (%100)	0,113
Horlama şiddeti			
Yok	12	4/12 (%33,3)	0,042
Hafif	12	7/12 (%54,5)	
Şiddetli	6	6/6 (%100)	
Semptomların birlikteliği			
Hiç semptom yok	12	4/12 (%33,3)	0,049
Tek majör semptom	14	9/14 (%64,3)	
≥ 2 majör semptom	4	4/4 (%100)	

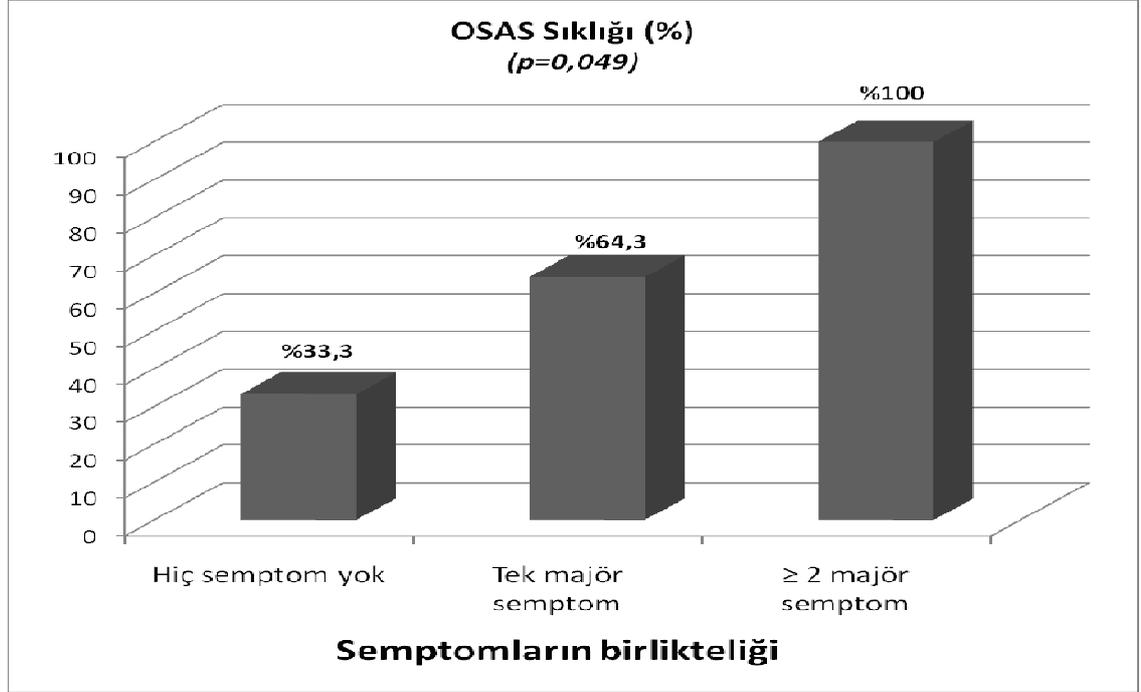
Horlaması olan olguların %72,2 'sinde, tanıklı apne ve gündüz uykululuk hali semptomları olan hastaların tamamında OSAS saptandı.



Şekil 6. PTE olgularında horlama durumuna göre OSAS sıklığı

Horlama şiddeti arttıkça OSAS görülme olasılığı anlamlı olarak artmaktaydı (şekil 6).

Hiç semptomu olmayanların %33,3'de OSAS saptandı. Tek major semptomu olan olguların %64,3 'ünde, iki ve daha fazla semptomu olan olguların ise tamamında OSAS saptandı. (şekil 7).



Şekil 7. PTE olgularında semptomların durumuna göre OSAS sıklığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PTE tanısı alan olgularda OSAS prevalansı toplumdan yüksek bulundu (%57). Klinik açıdan önemi olan orta ve ağır OSAS ($AHI > 15$) oranı da yüksekti (%27). Aynı zamanda bu çalışma OSAS'ın PTE için yaş, kilo ve eşlik eden diğer durumlardan bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

OSAS prevalansı çeşitli çalışmalarda %0,3 ile %15 arasında belirtilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılık büyük ölçüde çalışma metodlarının ve tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar dikkate alındığında, yaklaşık olarak yetişkinlerin %1-5'inde OSAS görülmektedir (15,84,85). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada OSAS prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (16).

OSAS ve akciğer hastalıklarının birlikteliği (overlap sendromu) bilinen ve sık karşılaşılan bir durumdur. KOAH ve OSAS birlikteliği en fazla bilinen ve en fazla çalışma olan gruptur. KOAH'ta OSAS sıklığına dair çeşitli çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiş olmasına rağmen kesin prevalans bilinmemektedir. Bunun nedeni ise, çalışmaların bir kısmında KOAH hastalarında OSAS araştırılırken, bir kısmında da OSAS'lı hastalarda KOAH araştırılmış olmasıdır.

Chaut ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda KOAH ve dolayısıyla overlap prevalansını %11 saptamışlardır (86). Calderon-Osuna ve arkadaşları KOAH'lı olgularda %45,8 gibi oldukça yüksek bir oranda OSAS saptamışlardır (87). Astım ve bronş hiperreaktivitesi olan olgularda OSAS sıklığını % 22-35 arasında bulan farklı çalışmalar mevcuttur (88,89). İntertisyel akciğer hastalıklarında (İAH) uyku sırasında nokturnal desatürasyon yanı sıra OSAS'ın da sık eşlik ettiği gösterilmiştir (90,91).

Pulmoner vasküler hastalıklardan da primer pulmoner hipertansiyon olgularında nokturnal desatürasyon oranı yüksek olmasına rağmen AHI' de artış gösterilememiştir (92).

Çalışmamızda PTE olgularında diğer overlap (KOAİ, astım, İAH) sendromlarında olduğu gibi OSAS sıklığı yüksek oranlarda bulundu.

2000 yılında Hasegawa ve arkadaşları 7 PE olgusuna yaptıkları polisomnografik incelemede orta ve ağır OSAS sıklığını %28,6 saptanmışlardır (93). JAMA'da 2002 yılında editöre mektup şeklinde yayınlanan başka bir çalışmada 68 VTE (58 PTE, 10 DVT) olgusuna yapılan polisomnografik değerlendirmede OSAS prevalansı bizim çalışmamızdan (%57) çok daha yüksek oranda (%84) bulunmuştur. Üstelik %63 vakada AHİ 15' in üzerinde saptanmıştır. Horlama, sabah yorgunluğu, gündüz uykululuk hali, kognitif bozukluk açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. OSAS'lı hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuş, fakat AHİ şiddeti ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde AHİ ile cinsiyet, BMI ve Epworth uykululuk skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Yazarlar bu bulgulardaki çok yüksek OSAS prevalansı nedeniyle venöz tromboemboli ile uyku ilişkili solunum bozuklukları arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (94).

Ambrosetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polisomnografik olarak OSAS tanısı konulan, CPAP tedavisi alan, kalıcı veya geçici risk faktörü olmayan 89 hastanın 3 yıllık takibinde yıllık DVT gelişme oranı %0,8, PTE gelişme oranı ise %0,4 olarak, genel popülasyondan yüksek saptanmıştır (95).

OSAS ve PTE arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma da çok yakın dönemde Matthew ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada PTE ön tanılı 270 olgudan, PTE tanısı konan 71 olgu çalışma grubu ve PTE dışlanan 199 olgu ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Univaryant analizde bizim çalışmamızda olduğu gibi kilo ve OSAS riski PTE'li olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ek olarak erkek cinsiyet, kalıtsal risk faktörü ve kalp yetmezliği ile PTE arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan multivaryant analizde ise erkek cinsiyet, kalıtsal risk faktörü olması ve OSAS riski PTE için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmayı kabul eden olguların sadece %32'sine polisomnografik inceleme yapılmış olup olguların büyük bölümünde OSAS riski Berlin anketiyle belirlenmiştir. Yine bu çalışmada ailesel risk faktörü,

ailede PTE ve VTE öyküsü sorgulanarak belirlenmiş ve trombofili için laboratuvar araştırması tedavi alan hastalara yapılmıştır (96). Bizim çalışmamızda da trombofili laboratuvar araştırması yapılmamış olup görünür majör risk faktörü olmayan PTE olgularında tek bağımsız risk faktörü OSAS olarak saptanmıştır.

Bilindiği gibi PTE risk faktörlerinin temel aldığı nokta endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilité ve alt ekstremitede stazdan oluşan “virshow triadı”dır. Çalışmamız, OSAS’ın VTE için bağımsız risk faktörü olabileceği tezinin üzerine şekillenmiştir. Şimdiye kadar OSAS’ın endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülapatiye ve staza yol açtığına dair pek çok kanıt mevcuttur.

OSAS’da vazokonstüriksiyona yol açan endotelin-1 seviyelerinde artış ve vazodilatasyonda bozulmaya neden olan NO seviyelerinde azalma ile direkt olarak vasküler endotelyal fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir (97). OSAS’da hiperkoagülabilitenin (artmış trombin /anti-trombin 3 kompleksi, fibrin d-dimer, von –willebrand faktör antijeni ile ölçülür) cinsiyet, yaş, BKİ, ortalama satürasyon ve hematokrit düzeylerinden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Yine OSAS’da, artmış nokturnal katekolamin seviyelerine sekonder platelet agregabilitesi arttığı ileri sürülmektedir (98-100). OSAS’lı hastalarda uyku esnasında platelet aktivasyonunda ve agregasyonunda artış olduğu ve bu etkinin nasal CPAP tedavisi ile azaltıldığı gösterilmiştir (101). Ağır OSAS’lı hastalarda artmış platelet aktivasyonunun bir sonucu olarak MPV’in anlamlı şekilde arttığını ve MPV ile AHİ arasında korelasyon olduğu ileri sürülmektedir (102,103).

OSAS ve VTE ilişkisinin hiperkoagülabilité, artmış plazma fibrinojen seviyeleri, platelet aktivasyonu ve azalmış fibrinolitik kapasite ile açıklanabileceği ileri sürülmektedir (11). OSAS’da hemodinamik değişikliklerin akut venöz dönüşde azalmaya ve kronik venöz staza neden olduğu gösterilmiştir (104). Yine OSAS’lı hastalarda KKY’nin sık olduğu bilinmektedir. Yapılan 2 büyük çalışma serisinde sistolik disfonksiyonu olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında uykuda solunum bozuklukları araştırılmış ve 81 hastanın %11’inde ve 450 hastanın %37’sinde OSAS

saptanmıştır (105,106). KKY venöz staza neden olarak PTE etyolojisinde rol oynayabilir.

OSAS ve VTE arasındaki ilişkiyi açıklayamaya yönelik yapılmış çalışma sayısı azdır. Çalışmalar genelde OSAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya yöneliktir (3,107-114).

OSAS'nın kardiyovasküler hastalıklar için risk mekanizmasında; inflamasyon, renin-anjiyotensin sistemi ve oksidatif stres rol almaktadır. Obstüriktif apne-hipoapnelerle karakterize aourosauullar, intratorasik basınç artışı, tekrarlayan hipoksemi ve hiperkapni kardiyovasküler sistemde ani değişikliklere yol açar. OSAS'ın kronik kardiyovasküler hastalıklar patogenezi; sempatik nöronal aktivite artışı, vasküler endotelial disfonksiyonu, oksidatif stresi, inflamasyon ve metabolik disregülasyonu içerir. OSAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkide ileri sürülen diğer bir mekanizma ise koagulabilitede ve sempatik nöronal aktivitede artışla açıklanmaktadır (115). Sonuçta bütün bunlar OSAS ve PTE arasında nedensel bir ilişki olabileceğini desteklemektedir.

OSAS ve serebrovasküler olaylar arasındaki ilişki de diğer kardiyovasküler komplikasyonlarla benzer mekanizmalara dayandırılmıştır.

OSAS sıklığı popülasyonda 45-65 yaşlarında pik yapmaktadır. Ancak 65 yaşından sonra OSAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (24,116). Bizim çalışmamızda PTE vakalarından OSAS görülen grubun yaş ortalaması 65 saptanmıştır. Bunun olgularımızın ileri yaş grubu hastalar olmasıyla da ilişkisi vardır. Ancak bizim çalışmamızda PTE majör risk faktörü olmayan grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ileri yaşın, PTE için asıl risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu kafa karıştırıcı durumu aydınlatmak için yapılan multivariant analizde asıl etkili faktörün OSAS olduğu tespit edilmiştir.

Obezite OSAS için tanımlanmış en önemli risk faktörleri arasındadır. BKİ'i 29'un üzerinde olanlarda OSAS riski obez olmayanlara oranla 8-12 kat daha fazladır (20). Obezite, PTE için de bilinen bir risk faktörüdür. Çalışmamızda OSAS'ın daha sık görüldüğü PTE için bilinen majör risk faktörü olmayan

grupta kilo ortalaması daha düşük bulundu. Bu durum OSAS'ın kilodan bağımsız olarak PTE için bir risk faktörü olabileceğini desteklemekteydi. Ancak bizim çalışmamıza dâhil olan olgularda PTE risk faktörü olan ve olmayan her iki grupta da BKİ'yi 29'un üzerinde saptandı. Yani çalışmaya dahil olan grup nispeten obez vakalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamızda PTE risk faktörü olmayan grupta, risk faktörü olan gruba göre BUN düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Ancak ortalama BUN değeri normalin üst sınırında olup klinik önemi olan düzeylerde değildi. Bu durumun grubun yaş ortalamasının yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Böbrek fonksiyon bozukluğunda PTE riskinin artmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur (117,118). Yaptığımız multivaryant analizde PTE risk faktörü olmayan grupta BUN değerinin literatürle uyumlu olarak PTE için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterildi.

Çalışmamızda PTE risk faktörü olan ve olmayan grupta cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı yönünden fark saptanmadı. Çalışma gurubunda oral kontraseptif kullanım öyküsü olan yoktu.

OSAS'da en sık bilinen semptomlar horlama, gündüz uykululuk hali ve tanıklı apnedir. Horlama OSAS'da en sık görülen semptomdur. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir. Horlaması olanlarda yüksek OSAS prevalansı olmasına rağmen pozitif kestirim değeri % 63, negatif kestirim değeri % 56'dır.(119). Bizim çalışmamızda horlaması olan olguların literatürle benzer şekilde %72,2 'sinde OSAS saptandı.

Çalışmamızın birden fazla kısıtlılığı vardır. Çalışmamızdaki major kısıtlılık olgularımızın hiç birine kalıtsal PTE risk faktörleri açısından laboratuvar tetkiki yapılmamış olmamasıdır. Olgularımızda kalıtsal pulmoner emboli risk değerlendirmesi sadece anamnezde aile öyküsü sorgulanarak yapılmıştır. Ancak olgularımızın hiçbiri kalıtsal PTE risk faktörü araştırılması önerilen özel grubun özelliklerini taşımıyordu.

Diğer bir kısıtlılık da vaka sayısının nispeten azlığıdır. Bunun önemli nedenlerinden biri de PTE vakalarının büyük bir kısmının polisomnografik incelemeyi reddetmesi ve bir kısmının mortal seyretmesiydi.

6. SONUÇ

PTE'si olan olgularda OSAS oranları toplumdan çok daha yüksek oranda bulundu. Üstelik klinik önemi olan orta ve ağır OSAS olgu oranı da yüksekti. Çalışmanın sonuçları OSAS'nın PTE için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Görünür majör risk faktörü olmayan PTE olgularında OSAS semptomlarının sorgulanması gerektiği kanaatindeyiz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Punginathn Dorasamy Pulmonary Hypertension Clinic Hamilton Health Sciences, McMaster University, Therapeutics and Clinical Risk Management 2007; 3 (6) 1105-1111.
2. Köktürk O, OSAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46 (2): 193-01.
3. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
4. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–2041.
5. Yelda Turgut Celen1, Yuksel Peker 1, 2, *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 168-75.
6. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki, Hideko Minoguchi, Naruhito Oda, Akihiko Tanak, Mayumi Yamamoto, Shin Ohta, Christopher P. O'Donnell, and Mitsuru Adachi, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 175. pp 612–617, 2007.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De ROSAS M,. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
8. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Malillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107 (1Suppl.): 3S- 9S.
9. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiplecause mortality data. *Ann Intern Med* 2003; 20: 21-4.
10. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Task force report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-366rn *Med* 2003; 20: 21-4.
11. Von Kanel R, Dimsdale JE, Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003; 124: 1956-67.
12. Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I, obstructive sleep apnea and cardiovascular disease *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
13. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 (2): 295-300.

14. Kapur V. Control of breathing in the respiratory system. Seattle: ASUW Press, 2008.
15. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
16. Köktürk O, OSAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46 (2): 193-01.
17. Prof. Dr. İrfan Papila, Dr. Engin Acioğlu Klinik Geliflim 18 (1) - (42-50) 2005.
18. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in communitydwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (8): 893-900.
19. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 84 (23): 3015-3021.
20. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (1): 117-126.
21. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
22. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10 (10): 1075-1084.
23. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1394-1397.
24. McNamara S. G, Grunstein R. R, Sullivan C. E. Obstructive sleepapnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763).
25. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
26. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics* 2009; 10 (2): 119-126.
27. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
28. Bloom J, Kalternborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988; 93: 678-683.
29. Köktürk O. *Toraks Derneği Kıs Okulu* 2007; 85-100.
30. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119-124.
31. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
32. Tsai AW, Cushman M, ROSASmond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.

33. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93
34. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
35. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187–95.
36. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903–8.
37. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128; 1593-600.
38. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
39. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
40. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
41. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 163S-171S.
42. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I4-I8.
43. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
44. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
45. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
46. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
47. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
48. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.

49. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
50. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
51. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128: 3568-71.
52. Piccioli A, Falanga A, Baccaglioni U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.
53. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
54. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
55. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
56. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.
57. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
58. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
59. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
60. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (supplA): 18-27).
61. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-34.
62. Okumus G, Kıyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.
63. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
64. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.

65. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
66. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
67. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
68. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Result of a French Multicentre Registry, *Eur Heart J* 18: 685-691, 1997.
69. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-21.
70. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
71. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
72. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
73. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
74. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
75. Sevitt S, Gallaher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-89.
76. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
77. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
78. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
79. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.

80. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
81. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-696S.
82. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guidelines (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
83. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29: 2276–315.
84. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 1): 608-613.
85. James M. Parish, MD, and Virend K. Somers, MD, PHP *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (8): 1036-1046.
86. Chauat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151: 82-6.
87. Calderon-Osuna E, Carmona Bernal C, Arenas Gordillo M, et al. A comparative study of patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999 Dec; 35 (11): 539-43
88. Kokturk O, Firat H. Bronchial hyperreactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Diagnosis and treatment of sleep breathing disorders. *Alpes Congres, Grenoble, Fransa* 1998; 67 (P-69)
89. Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, Alotaibi A, Shaikh S, Bahammam AS. *Prim Care Respir J.* 2009 Dec; 18 (4): 328-30.
90. Calverley PMA. Sleep in cystic fibrosis, interstitial lung disease, and other respiratory disorders. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep.* London: WB Saunders, 2002: 323-32.
91. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. *Chest.* 2009 Sep; 136 (3): 772-8. Epub 2009 Jun 30.
92. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. *Chest.* 2001 Sep; 120 (3): 894-9).
93. Hasegawa R, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Sleep apnea syndrome in patients with pulmonary thromboembolism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 342-3.
94. Research letter Study funded in part by Association pour le Développement et l'Organisation de la Recherche en Pneumologie (ADOREP), Paris, France. *JAMA,* May 22/29, 2002—Vol 287, No. 20).
95. Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1858–60.

96. Matthew D. Epstein, MD 1, 2, 3; Leopoldo N. Segal, MD4; Sherin M. Ibrahim, DO2; Neil Friedman, RN, RPSGT1; Rami Bustami, PhD5
SLEEP, Vol. 33, No. 8, 2010 1069.
97. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 409-15.
98. Von Kanel R, Le DT, Nelesen RA, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (8): 1445–1451.
99. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16 (4): 648–652.
100. Eisele I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51 (1): 188–195).
101. Bokinsky G, et al. 1995. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest*, 108: 625–30.
102. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, Akkaya A. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010 Nov; 70 (7): 497-502. Epub 2010 Sep 20.
103. Brækken SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *J. Thromb Haemost* 2009; 8: 157-62).
104. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 175-93.
105. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97 (21): 2154–2159.
106. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (4): 1101–1106.
107. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283 (14): 1829–1836).
108. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2 (8607): 397.
109. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345 (8957): 1085–1087
110. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118 (3): 591–595.
111. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into

- pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32 (2): 293-297.
112. Koehler U, Glaremin T, Cassel W, Feuring M, Pomykaj T, Schafer H, et al. [Nocturnal ventricular arrhythmia in patients with sleep apnea and suspected coronary heart disease]. *Med Klin (Munich)* 1993; 88 (12): 684–690.
 113. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275 (20) 1557–1562.
 114. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27 (2): 252–259.
 115. Shamsuzzam AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–1914.
 116. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-689.
 117. Mossey RT, Kasabian AA, Wilkes BM, et al. Pulmonary embolism: Low incidence in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1646–1648.
 118. Rotter W, Roettger P. Comparative pathologic-anatomic study of cases of chronic global renal insufficiency with and without preceding hemodialysis. *Clin Nephrol* 1973; 1: 257–265.
 119. Acar A, Obstürktif Uyku Apne Semdromlu Olgularda Klinik Değerlendirmenin Tanı Değeri, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD.