



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTİM HASTALARINDA
OBSTRÜKTİF UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU**

Dr. Neşe AKIN

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA

DÜZCE

2007

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASTİM HASTALARINDA
OBSTRÜKTİF UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU**

Dr. Neşe AKIN

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA

Destekleyen Kurum: Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Proje no: 05.07.03.237

**DÜZCE
2007**

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, özellikle hasta hekim iletişimini örnek aldığım; sabır hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, her zaman beni destekleyip yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Peri Meram Arbak'a,

Değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, öğretmekten hiç yorulmayan, enerjisi hiç tükenmeyen, anlayışı ve sabrı ile her zaman çalışmaya teşvik eden; tezimin her aşamasında büyük yardım ve destek aldığım, uyku bilimiyle sayesinde tanıştığım, kendisiyle çalışmaktan gurur duyduğum sevgili tez hocam Yrd.Doç. Dr. Ali Nihat Annakkaya'ya,

Her an, her yerde ve her koşulda bilgi ve deneyimlerini rahatça paylaşabilen, asistanlık eğitim sürecimde her konuda ilgisini ve yardımını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim sayesinde yoğun bakım yaklaşımı edindiğim, yanında çalışmaktan mutlu olduğum sevgili hocam Doç. Dr. Öner Abidin Balbay'a,

Rotasyon eğitimimde katkıları olan Kardiyoloji, Dahiliye ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dallarındaki tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve şanslı olduğumu hissettiğim sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Hayatımın bu noktasına ulaşmam için ellerinden gelen her şeyi yapan sevgili aileme özellikle hekimlik yolunda ilk adımı atmamın sebebi olan canım anneciğime en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Neşe AKIN

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa No</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım	3-5
2.2. Uykuda Solunum	5-7
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu	8-9
2.4. Astım ve Uyku	10-11
2.5. Astım ve Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu	11-12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
3.1. Çalışma Grubu	13
3.2. Astım Tanısı	13
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	13
3.4. Çalışma Düzeni	13-14
3.5. Tanımlar	14-17
3.6. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18-28
5. TARTIŞMA	29-34
6. SONUÇ	35
7. TÜRKÇE ÖZET	36
8. İNGİLİZCE ÖZET	37
9. KAYNAKLAR	38-42
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	43
11. ÖZGEÇMİŞ	44

KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
USB: Uykuda solunum bozuklukları
OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrom
ÜSYRS: Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu
REM: Rapid eye movement
NREM: Non rapid eye movement
OVS: Overlap sendromu
ÜSY: Üst solunum yolu
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı
HAC: Hücrel aşırı cevap
TNF- α : Tümör nekroz faktör- α
IL: Interlökin
IgE: İmmün globulin E
PaCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı
CO₂: Karbondioksit
SaO₂: Oksijen saturasyonu
AC: Akciğer
FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite
V/Q: Ventilasyon perfüzyon oranı
BHR: Bronşiyal hiperreaktivite
NANC: Nonadrenerjik, nonkolinerjik
PSG: Polisomnografi
CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı
GINA: Global Initiative For Asthma
PEF: Peak Ekspiratuar Flow
DLCO: Difüzyon
KBB: Kulak Burun Boğaz
EEG: Elektroensefalografi
EOG: Elektrokülografi
EMG: Elektromiyografi
EKG: Elektrokardiyografi
FEV₁: Forse ekspiratuar volüm 1.saniye
FVC: Forse vital kapasite
AHİ: Apne Hipopne İndeksi
VKİ: Vucut kitle indeksi
SPSS: Statistical pacage for Social Sciences for Windows
SD: Standart deviasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım dünya çapında bir sorundur ve etkilenmiş birey sayısı tahminen 300 milyondur. Değişik ülkelerden verilerde astım prevalansının % 1-18 arasında olduğu gösterilmiştir. ¹ Kalyoncu ve arkadaşları, Türkiye'nin değişik bölgelerinden 210 erişkin kişide astım prevalansını % 6.2 olarak bulmuşlardır. ² Özlü ve arkadaşları Trabzon'da 908 erişkinde son bir yıl içerisinde soğuk algınlığı dışında wheezing prevalansını % 9.9, göğüste sıkışma nöbetini % 12.6 ve nefes darlığı nöbetini % 13.7 olarak bulmuştur. ³ Erkan ve arkadaşları İstanbul'da wheezing prevalansını % 15.8, Saraçlar ve arkadaşları Ankara'da % 21.7 olarak bulmuşlardır. ^{4,5}

Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özellikleriyle tanımlanan bir hastalıktır. Klinik öyküde öne çıkan özellik, sıklıkla öksürüğün eşlik ettiği ve özellikle gece yada sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan tekrarlayıcı hışıltılı solunum, göğüste sıkışıklık hissi ile seyreden nefes darlığıdır. Bu ataklar sıklıkla yaygın fakat değişken hava akımı sınırlanması ile birlikte olup, kendiliğinden veya ilaçla düzelir.

Astımlı hastalarda polisomnografik parametreleri araştırma düşüncesi; KOAH ve astım hastalarında uyku kalitesinin bozulduğu, gece oksijen saturasyonunda belirgin düşüşler izlendiği ve bunun özellikle REM (rapid eye movement) uykusunda belirgin olduğu bilgilerinden doğmuştur. ⁶ Birçok astımlı hastada temel problem uyku bozukluğuna bağlı gün içinde yorgunluk ve gündüz aşırı uyku halinin olmasıdır. Polisomnografide uyku yeterliliğinin azaldığı ve uyku içi uyanıklığın arttığı görülür.

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OSAS) uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. ⁷ OSAS da toplumda astım gibi sık rastlanılan ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde OSAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadınlarda %1.2-2.5 ve erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. ⁸ Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevalansı %1.8 olarak bildirilmiştir. ⁹

“Overlap” terimi birbirleri ile ilişkili olan ve bir araya geldiklerinde farklı özellik gösteren klinik durumlar için kullanılır. Uyku bozukluklarında ise overlap sendromu (OVS), obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OSAS)'nun kronik obstrüktif akciğer hastalığı

(KOAHA), astım, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Burada astım ve OSAS birlikteliği için kullanılacaktır.

Toplumda sık rastlanılan, bireysel ve sosyal önemi olan bu iki sorunun obezite gibi ortak risk faktörleri vardır. Astım semptomlarının gece arttığı bilinen bir gerçektir. Üstelik OSAS'da fizyopatolojinin odak noktası olan üst solunum yollarının astımda da etkilenen önemli bir bölge olması bu iki hastalığın birbirleri üzerine nedensel olabilecek etkileşimini araştırmaya sevk etmektedir.

Bu çalışmada astımlı olgularda OSAS sıklığını ve OSAS'ın astım şiddeti ve kontrol düzeyi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

Astım birçok hücre ve hücreyel elemanların rol aldığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Kronik inflamasyon hava yolu aşırı cevaplılığı (HAC) artışına neden olur ve bu da özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde tekrarlayıcı hışıltılı solunum, nefessizlik, göğüste sıkışıklık hissi ve öksürüğe yol açar. Bu ataklar sıklıkla yaygın fakat değişken hava akımı sınırlanması ile birlikte olup, kendiliğinden veya ilaçla düzelir. Astım dünya çapında bir sorundur ve etkilenmiş birey sayısı tahminen 300 milyondur. Değişik ülkelerden gelen verilerde astım prevalansının %1-18 arasında olduğu gösterilmiştir. ¹

Astımın gelişmesine yol açan ve astım semptomlarını tetikleyen faktörler mevcuttur.

2.1.1. Astımın Gelişmesini Etkileyen Hastaya Ait Faktörler

Genetik faktörler: Bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Atopi çevresel allerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentez edilmesi demektir. Atopik kişilerde astım riski 10-20 kat daha fazladır. Atopik dermatitli, ya da allerjik rinitli hastalarda bronş astımının %40-70 gibi yüksek oranlarda görülmesi de astımda atopinin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. ^{1,10}

Obezite: Obezitenin astım gelişimine yol açan bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezite özellikle şiddetli astımı olan olgularda önemlidir; çünkü astım tanısı ile acil servise başvuran olguların %75'inin obez olduğu bildirilmiştir. ¹¹ Ayrıca morbid obezitesi olan astımlı olguların kilo vermekle semptomlarının ve astım şiddetinin azaldığı bilinmektedir. ¹²

Obez ve normal kilolu erişkinlerde yapılan çalışmalarda leptin seviyeleri ile obezite arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Leptinin allerjik hava yolu inflamasyonunun oluşmasında da etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin leptin tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-12 (IL-12) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını artırır. Astımda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) seviyelerinin arttığı ve allerjene maruziyet devam ettikçe sentezin artmaya devam ettiği ve TNF- α 'nın adhezyon

moleküllerinin salınımını artırarak hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü artırabileceği düşünülmektedir.¹³

Cinsiyet: Erkek cinsiyet çocuklarda astım için bir risk faktörüdür. Ondört yaşından önce astım prevalansı yaklaşık 2 kat daha fazla iken yaş ilerledikçe bu fark azalır. Erişkin kadınlarda astım prevalansı erkeklerden daha yüksektir. Bu farkın nedeni açık değildir.¹

2.1.2. Astımın Gelişmesini Etkileyen Çevresel Faktörler

Allerjenler: Ev içi ve ev dışı allerjenlerin astım alevlenmelerine neden olabildiği iyi bilinmekle beraber bunların astım gelişimindeki rolleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ev tozu akarları (mite), evde beslenen kedi, köpek, mantarlar, küf, mayalar ve hamamböceği ev içi allerjenlerdir. Bunların arasında ev tozu akarları tüm dünyada astım nedenlerinin başında gelmektedir. Polenler, mantarlar, küf ve mayalar ev dışı allerjenlerdir.

Enfeksiyonlar: Günümüzde viral solunum yolu enfeksiyonlarının çocuklarda ve erişkinlerde astım atağını tetiklediği bilinmektedir. Ancak, viral solunum yolu enfeksiyonlarının astımı ortaya çıkaran primer bir risk faktörü olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Mesleksi duyarlılaştırıcılar: İş yeri ortamında bulunan, kişinin sensitizasyonuna neden olan izosiyanat ve platin tuzları gibi maddelerle karşılaşma tek başına astım için önemli bir risk faktörüdür. Erişkin astımlıların %2-15'i mesleksi kaynaklıdır.

Sigara dumanı: Bebeklik döneminde evde sigara dumanına maruz kalan kişilerde solunum yolu enfeksiyonları, bronş hiperreaktivitesi, astım ve diğer solunum sistemi hastalıkları daha sık görülmektedir. Sigara kullanımı astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunun azalmasını hızlandırmakta, astımın şiddetini artırmakta, steroid yanıtını azaltmakta ve astım kontrolünü bozmaktadır.

Hava kirliliği: Sanayileşme ve egzoz gazları dış ortam hava kirliliği yaparken fırınlar, sobalar ve inşaat malzemeleri (boya, vernik vb) iç ortam hava kirliliğine neden olurlar. Oluşan hava kirliliği alerjene karşı kişinin duyarlanmasını kolaylaştırır ve astımın ortaya çıkışında rol oynar.

Beslenme: İşlenmemiş gıda alınımının artması, antioksidan alınımının (meyve, sebze) azalması, doymamış yağ asidi alınımının azalmasının astım gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Allerjik rinit: Nazal mukozanın inflamasyonu ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik bulgulardır. Hapşırma, burun akıntısı, kaşıntısı ve tıkanıklığı rinitin ana semptomlarıdır. Değişen toplumlarda allerjik rinit prevalansı %10 civarındadır. ¹⁴ Astım hastalarının çoğunluğunda rinit öyküsü yada rinit bulgusu vardır ve kronik rinitli hastaların %30'a varan bir oranında astım bulunur ya da gelişir. ^{15,16} Rinit sıklıkla astımdan önce ortaya çıkar ve astımın gelişmesi için bir risk faktörüdür. ^{17,18} Hem astım hem rinit inflamatuvar hava yolu hastalığı olarak kabul edilmektedir; ancak bu iki hastalık arasında mekanizma, klinik özellikler ve tedavi yaklaşımı yönünden bazı farklılıklar bulunmaktadır. Nazal ve bronşiyal mukozadaki inflamasyon benzer olabilirse de, rinitteki burun tıkanıklığı büyük ölçüde hiperemiye bağlı iken, astımda hava yolu düz kası kontraksiyonu baskın roldedir. ¹⁹ Rinit tedavisi astım semptomlarında düzelme sağlayabilir. ^{20,21}

Hava yolu aşırı duyarlılığı: Astımdaki karakteristik fonksiyonel anormallik olan hava yolu aşırı duyarlılığı, astım hastasının hava yollarının normal bir birey için zararsız olan bir uyarana daralmayla yanıt vermesidir. Hava yollarındaki bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara yol açar. Hava yolu aşırı yanıtınlığı inflamasyon ve hava yollarındaki yapısal değişiklikler ile bağlantılı olup, tedavi ile kısmen geri dönüşlüdür. ¹

2.2. Uykuda Solunum

Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinse de, normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem ise solunum sistemidir.

Uyku solunumun kontrolü üzerine etki eder ve solunum dürtüsünde ve mekaniklerinde önemli değişikliklere yol açar. Uyku aracılı değişiklikler normal insanlarda ventilasyon ve gaz değişimi üzerine küçük bir etki yaparken, solunum sistemi hastalığı olanlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler.

Uyku yaklaşık 80 dakikalık NREM (non rapid eye movement) uykusu ile başlar ve bunu 2-10 dakikalık REM dönemleri izler, bu 90 dakikalık NREM-REM uykusu siklusları gece boyunca üç-altı kez tekrarlanır. Başarılı uykusu sikluslarında REM proporsiyonu artar ve NREM evre 3 ve 4 (derin uykusu) azalır. Derin uykusu gecenin ilk saatlerinde daha fazladır. REM uykusu rüyaların, düzensizlik gösteren kardiovasküler ve solunum aktivitelerinin olduğu dönemdir.

Solunum, uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilir. Uyanıklık sırasında her iki sistem de çalışır. Uyanıklık sırasında postural motor nöronların tonik eksitator dürtüsü ile istirahat postural kas tonusu sağlanır. Uyku sırasındaki solunum ise tamamen medulladaki solunum kontrol merkezinin otonomik ritmine bağlıdır.

Uykuda akciğer ventilasyonu azalır, bunun başlıca nedeni tidal volüm azalmasıdır. Tidal volüm ve solunum hızı NREM dönemde stabil, REM döneminde ise düzensizdir. ²² Tablo-1’de bu etkiler özetlenmiştir. ²³

Tablo-1 Uykunun Solunum Üzerine Etkileri

Uykunun Solunum Üzerine Etkileri		
ÖZELLİKLER	YAVAŞ DALGA UYKUSU	REM UYKUSU
Alveolar ventilasyon	Azalır	Değişken
PaCO ₂	4-6mmHg ↑	Değişken
PaO ₂	4-8mmHg ↓	Değişken
Solunum paterni	Periodik ve düzenli	Düzensiz
Diyafragmatik kasılma	Değişiklik yok	Değişiklik yok
İnterkostal kasılma	Değişiklik yok	Azalır
ÜSY kaslarında kontraksiyon	Azalır	Belirgin azalır
CO ₂ 'ye solunumsal yanıt	Azalır	Belirgin azalır
Hipoksemiye solunumsal yanıt	Azalır	Belirgin azalır
Akciğer afferentlerine yanıt	Azalır	Belirgin azalır
Solunum kası afferentlerine yanıt	Azalır	Belirgin azalır

2.2.1. Uykunun Santral Solunum Merkezi Üzerine Etkisi

Özellikle REM uykusunda solunum merkezinin kimyasal mekanik ve kortikal uyarılara duyarlılığı azalır. Uykuda özellikle REM döneminde arteriyel hipoksemi ya da hiperkapniye olan ventilasyon yanıtı azalır.

Solunum kaslarının özellikle REM uykusunda solunum merkezi uyarılarına cevabı azalır. Bu fizyolojik değişiklikler normal insanda herhangi bir klinik öneme sahip değildir. Bir

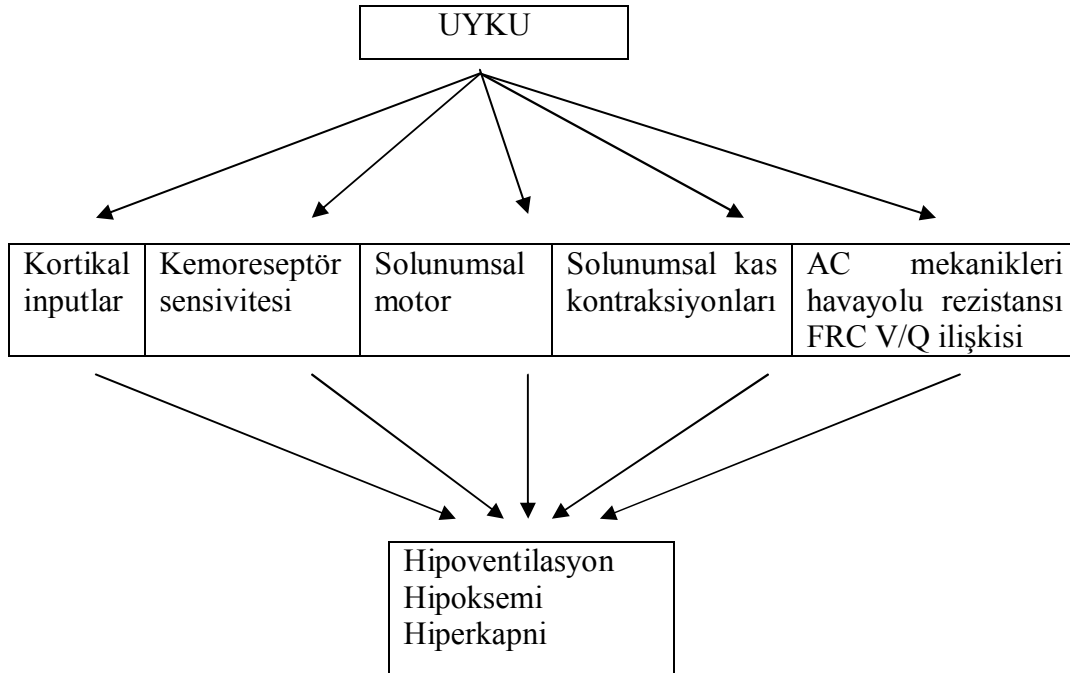
gaz alış verişi bozukluğu yaratmaz, ancak solunum yetmezliği içinde bulunan hastalarda çok belirgin hipoksemiye neden olabilir.

Hava yolu direncine etkisi ise; sirkadiyan etki ile normal insanlarda hava yolu çapında %8 daralma oluşabilir, bu durum solunum sistemi hastalığı olanlarda daha belirgin olabilmektedir.²⁴

2.2.2. Kan Gazlarındaki Değişiklikler

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) 4-6mmHg kadar yükselir, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) 4-8mmHg ve arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2) %1-2 azalır.

Şekil-1 Uykuda izlenen fizyolojik değişiklikler



2.3. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (tablo-2). USB'nın basit horlama ile başlayıp obezite hipoventilasyon sendromuna kadar giden patofizyolojik bir süreç olduğu ileri sürülmekte olup, OSAS ise uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. ⁶

Tablo-2 Uykuda Solunum Bozukluklarının Spektrumu

1-Basit Horlama
2-Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu (ÜSYRS)
3-Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu (OSAS)
4-Santral Uyku Apne Sendromu
5-Overlap Sendromu
6-Obezite Hipoventilasyon Sendromu
7-Uykuda Hipoventilasyon Sendromu

Üst solunum yolu (ÜSY) açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve kabul görmüş “sub atmosferik intralüminal basınç”, “ekspiratuar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output” ve “starling rezistansı” gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile birleşik teori oluşturulmuştur.

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasında etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük faringeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın ÜSY’da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır. ²⁵

OSAS’li hastalarda gözlenen temel semptomlar horlama, gün içi aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir (Tablo-3). ^{7,26} OSAS için gece semptomları gündüz semptomlarından daha anlamlı olup gün içinde izlenen semptomlar daha çok anormal ve yetersiz uykuya bağlıdır. ²⁷

Tablo-3 Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromunun Semptomları

Gece	Gündüz
Horlama*	Uykululuk*
Tanıklı apne*	Yorgunluk
Boğulma hissi	Sabah baş ağrıları
Huzursuzluk	Konsantrasyon güçlüğü
Noktüri	Azalmış libido veya impotans
Gece terlemesi	Depresyon
Reflü	El becerisine azalma
Ağızda sulanma	Kişilik değişikliği

* Majör semptomlar

OSAS'nin en önemli majör semptomlarından biri olan horlama kaba, gürültülü ve kesintilidir. Erkeklerin %35-45'i, kadınların %15-28'inde görülür. Hastaları hekime getiren en önemli semptomdur. Horlama OSAS'lilerin; %70- 95'inde mevcut iken, %6'sında olmayabilir. Boşanmalara bile neden olabilen ciddi bir toplumsal sorundur.

Gündüz aşırı uyku hali OSAS'nun majör semptomları arasında yer alır. Tüm dikkat gerektiren işlerde olduğu gibi araç kullanırken de uykuya dalma nedeniyle trafik kazalarının da sebepleri arasındadır.

Trafik kazası riski, hipersomnolans ile seyreden uyku sorunu olan bireylerde, sağlıklı bireylere göre 2-7 kat fazladır. Kötü ve yetersiz uyku, halsizlik, dikkat azalması, kognitif yetersizlik, iş üretkenliğinde azalma, hata yapma, halsizlik ve dikkatsizliği artırarak kaza yapma riskini artırır.²⁸

Hastalığın en önemli komplikasyonları kardiovasküler sistem üzerinedir. Apne epizotlarına bağlı hipoksemi, sempatik aktivasyonla katekolamin deşarjı, intra torasik negatif basınç artışı gibi nedenlerle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, kalp yetmezliği sıklıkla görülmektedir.²⁹

2.4. Astım ve Uyku

Astım, toplumun en az %5'ini hayatlarının bir döneminde etkileyen bir hastalıktır. Astım semptomlarının gece ortaya çıktığı duruma noktürnal astım denir. Sağlıklı kişilerde de gece boyunca bronkokonstrüksiyon oluşur ama minimal düzeyde olması nedeniyle herhangi bir semptom vermez. Astımlı hastalarda gecenin hava yolu üzerine etkisi, soğuk hava, metakolin veya histaminin etkisi gibidir. Bronşiyal daralma sirkadiyen özellik gösterir ama zamanın gece olmasından bağımsız olarak hastanın uyuyor olması ile de ilişkilidir.

Gece bronkokonstrüksiyon için olası nedenler ve mekanizmalar şunlardır;^{30,31}

- Supin pozisyonu
- Bronşların soğuması
- Yatak odasındaki allerjenler
- Gastroözefagial reflü
- Astım ve horlama
- Parasempatik tonusun artışı
- Nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANC) bronkodilatör tonusun azalması
- Hormonal değişim
- Hava yolu inflamasyonu

Sonuç olarak; noktürnal astım gelişiminin uyku tarafından kontrol edildiği kabul edilmekle birlikte, gece boyunca kolinerjik bronkokonstrüksiyonun artışının ve NANC bronkodilatör tonusun azalışının astım gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Birçok astımlı hastada temel problem uyku bozukluğuna bağlı gün içinde yorgunluk ve gündüz aşırı uyku halinin olmasıdır. Polisomnografi 'de (PSG) uyku yeterliliğinin azaldığı ve uyku içi uyanıklığın arttığı görülür. Bu durum noktürnal astımlılarda, aynı yaş ve eğitim durumunda olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonların daha bozuk olması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle iş ve okul performansları düşüktür.³²

Hastanın astım atakları süresince gece semptomları nedeniyle uyku süreleri azalmıştır. Bir gecelik uyku deprivasyonu bile kemostimülasyonun solunum cevabını anlamlı derecede azaltır. Akut ciddi astımlı hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye solunum yanıtının uyku deprivasyonu nedeniyle azalması hipoksemi ve hiperkapni gelişiminde rol oynar.³²

Astımlı hastalarda uykuda hipoksemi görülebilir, ancak ciddi hipoksemi nadirdir. Hastaların önemli bir kısmında “wheezing” nedeniyle arousal oluştuğunda hipoksemi de

saptanır. Hem aile hekimlerinin hem de acil servislerin verilerine bakıldığında astım ataklarının gündüze oranla geceleri daha sık olduğu görülür.³²

Astıma bağlı ölümler nadir görülmekle birlikte gündüze oranla geceleri daha sık oluşur. Ölümlerin neden geceleri daha çok olduğuna dair birçok açıklama vardır. Örneğin; hastaların uyku sırasında hipoksemi, hiperkapni ve hava yolu direnç artışı nedeniyle duydukları rahatsızlık, uyku deprivasyonu yüzünden daha güçlükle arousal oluşturur ve uyanıklığa yol açar. Gece boyunca hastayı hastaneye götürmek için yardım konusundaki gönülsüzlük ve ihmal de bir faktör olabilir. Aslında pek çok hastada hastanede solunum arresti olmaktadır ama tıbbi yardım için gecikmenin ölümlerin oluşmasındaki etkisi de açıktır.

30,31

2.5. Astım ve Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu

Üst solunum yolu hastalıkları bazı astım hastalarında alt solunum yolu fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bu ilişkinin ardındaki mekanizmalar tam olarak ortaya çıkarılmamakla birlikte inflamasyon, rinit, sinüzit ve nazal poliplerin patogenezinde olasılıkla astımdakine benzer kritik bir rol oynamaktadır.

Astım hastalarının çoğunluğunda rinit öyküsü ya da rinit bulgusu vardır ve kronik rinitli hastaların %30'a varan bir oranında astım bulunur ya da gelişir.^{15,16} Rinit sıklıkla astımdan önce ortaya çıkar ve hem astımın gelişmesi için bir risk faktörüdür hem de astımın şiddetinin ve astımda sağlık kaynakları kullanımının artmasıyla ilişkilidir.^{17,18} Rinit ve astım birkaç risk faktörünü paylaşır: sık rastlanan ev içi ve ev dışı allerjenler, örneğin ev tozu akarları, hayvan tüyü ve kepeği ve daha az sıklıkla, hem burun hem de bronşları etkileyen polenler, mesleki duyarlılaştırıcılar ve aspirin gibi özgül olmayan faktörler.^{33,34,35} Hem astım hem rinit inflamatuvar hava yolu hastalığı olarak kabul edilmektedir; ancak bu iki hastalık arasında mekanizma, klinik özellikler ve tedavi yaklaşımı yönünden bazı farklılıklar bulunmaktadır. Nazal ve bronşiyal mukozadaki inflamasyon benzer olabilirse de, rinitteki burun tıkanıklığı büyük ölçüde hiperemiye bağlı iken, astımda hava yolu düz kası kontraksiyonu baskın rodedir.¹⁹ Rinit tedavisi astım semptomlarında düzelme sağlayabilir.

20,21

Nazal polipler astım ve rinitle ve bazen de aspirin aşırı duyarlılığıyla ilişkili nazal polipler öncelikle 40 yaşın üzerindeki hastalarda görülür. Aspirin intoleransı olan hastaların %36 ila %96'sında polip bulunur ve nazal polipli hastaların %29 ila %70'inde astım

bulunabilir. OSAS'da polip gibi üst solunum yolu patolojileri eşlik edebilir mutlaka kulak burun boğaz muayenesi ile ekarte edilmelidir.

OSAS'ın noktürnal astım patogenezinde rol oynadığı ve OSAS + bronş astımı birlikteliği olan olgularda, uyku apnesinin astım ataklarını provoke edebileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca, OSAS'ın klasik tedavisi olan nazal CPAP tedavisinin de bu hastalarda güvenle kullanılabilceği, üstelik bu tedavinin astım ataklarını, özellikle noktürnal atakları kontrol altına alacağı bildirilmektedir. İlginç olanı, bu birlikteliğin olmadığı OSAS'lı olgularda da bronşiyal hiperreaktivitenin (BHR) olduğu ve hatta bunun CPAP tedavisi ile azaldığı ileri sürülmektedir.^{36,37}

Obstrüktif apne, OSAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi (karotis cisimciklerin stimülasyonu yoluyla refleks bronkospazma yol açabilir), mekanik faktörler (astım atakları üst hava yolu kalibresinde belirgin azalma ile ilişkili olup, bu durum OSAS'lılarda sık görülür) ve vagal stimülasyon (OSAS'lılarda sıklıkla izlenen müller manevrası potent bir vagus stimülatörüdür) gibi birkaç yolla hiperreaktif hava yolu hastalığını provoke edebilir.

Noktürnal bronkokonstrüksiyon, uyku bölünmelerine, hipoksemiye hatta uykuda ani ölüme yol açabilir. Bu nedenle OSAS'a ek olarak astımı bulunan bireylerde arousal sayısı daha yüksek, noktürnal hipoksemi daha ağırdır. Ayrıca, OSAS'a bağlı ÜSY rezistansındaki artışa refleks olarak gelişen bronkokonstrüksiyon, noktürnal astım semptomlarının ağırlaşmasına neden olur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine Ekim 2006 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında başvuran ardışık 50 erişkin astımlı hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Astım Tanısı

Olguların ayırıcı tanıları GINA (Global Initiative For Asthma-2006) kriterlerine göre yapıldı. Tüm olguların ayrıntılı genel ve mesleki anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimyasal tetkikleri, akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri (spirometri ve akım-volüm eğrisi) uygulandı. Ayırıcı tanı problemi olan hastalara DLCO (difüzyon) testi, PEF (Peak Ekspiratuar Flow) takibi, total IgE, cilt testleri yapıldı.

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Sigara içen, DLCO'su düşük olan, oral beta 2 mimetik, teofilin ve ataklar dışında düzenli sistemik steroid kullanan hastalar, akciğer grafisinde infiltrasyonu olan ve başka sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

3.4. Çalışma Düzeni

Astımlı tüm hastalara uyku testi öncesi uykuyla ilgili şikayetlerini, uyku bozukluklarında gelişebilecek olan bulguları belirlemek amacıyla anket formu dolduruldu. Bu anket formu ile hastaların horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi OSAS temel

semptomları değerlendirildi. Gündüz aşırı uyku halini objektif olarak değerlendirmek amacıyla Epworth Uykululuk Skalası kullanıldı. Bu skala ile elde edilen puan 10'un üzerinde ise gündüz aşırı uyku hali olduğu kabul edildi ve tüm hastaların KBB (Kulak Burun Boğaz) muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildikten sonra randevu verilerek bir gece uyku laboratuvarına polisomnografi testi yapılmak üzere çağrıldılar. Laboratuara gelecekleri gün hastalara gün içinde uyku uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecek almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vs) kullanmamaları önerildi. Polisomnografi (Somno-Medics GmbH 8 Co.KG, Nonnengarten 8, D-97270 Kist Germany. Model:Somnoscreen-PSG, Ser-No:0372 CAA5-OJ) ile

- EEG (Elektroensefalografi),
- EOG (Elektrookülografi),
- Çene EMG (Elektromiyografi)
- Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral 'thermistor' ve nasal kanül ile),
- Toraks hareketleri
- Abdomen hareketleri
- Arteriyel oksijen saturasyonu (pulse oksimetre cihazı) ve
- EKG
- Horlama kayıtları (> 6 saat) alındı.

Bütün kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı.

3.5. Tanımlar

3.5.1 Astım Şiddeti

GINA kılavuzuna göre astımın şiddeti semptomların ve hava akımı kısıtlamasının düzeyi ile akciğer fonksiyonlarındaki değişkenliğe göre dört guruba ayrılmıştır

- İntermittan,
- Hafif Persistan,
- Orta Persistan
- Ağır Persistan

3.5.2. Astım Kontrol Düzeyi

Tablo-4 Astım kontrol düzeyi (GINA 2006) ¹

Özellik	Astım Kontrol Düzeyleri		
	Tam Kontrol	Kısmi kontrol	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Yok (haftada 2 kez veya daha az)	Haftada 2 kez den fazla	Bir hafta içinde kısmen kontrol altında olan astımın 3 veya daha fazla özelliğinin bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Var	
Gece semptomları/uyanma	Yok	Var	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (haftada 2 kez veya daha az)	Haftada 2 kezden fazla	
Akciğer fonksiyonu (PEF veya FEV ₁)	Normal	Beklenen ya da en iyi kişisel değerin < 80'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez veya daha fazla	*Bir hafta içinde bir kez

**Herhangi bir hafta içinde alevlenme meydana gelmesi durumunda o hafta, kontrol sağlanamamış bir astım haftası olarak değerlendirilir.*

3.5.3. OSAS Majör Semptomlar

Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Habitüel horlama: Haftanın en az 5 gecesi horlamanın olması

Tanıklı apne: OSAS'lu hastaların eşleri veya yakınlarının gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu tanımlaması

Epworth Uykululuk Skalası: Gündüz Aşırı Uyku Hali derecesini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Kişinin gün içi değişik durumlarda uykuya eğilimini ölçen 8 sorudan oluşur. Skor 0-24 arasında değişir. Skorun 10 ve üzerinde olması gün içi uykuya eğilimin bir göstergesidir (Tablo-5). ³⁸

Tablo-5 Epworth Uykululuk Skalası

EPWORTH UYKULULUK SKALASI				
0=Hiçbir zaman uyuklamam 1=Uyuklama olasılığım az 2=Uyuklama olasılığım orta derecede 3=Büyük olasılıkla uyurum				
	0	1	2	3
1) Otururken ve bir şeyler okurken				
2) Televizyon seyredirken				
3) Herkese açık bir yerde hareketsiz otururken (tiyatro veya bir toplantıda)				
4) Ara vermeden en az bir saatlik bir araba yolculuğunda, yolcu olarak seyahat ederken				
5) Koşullar uygunsa öğleden sonra dinlenmek için uzanınca				
6) Biriyle oturup konuşurken				
7) Alkol alınmamış öğlen yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken				
8) Trafikte birkaç dakika durduğunda sürücü koltuğunda				
TOPLAM SKOR				

3.5.4. Uyku ile İlgili Tanımlar

Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağızda ve burunda hava akımının durmasıdır. Apneler obstrüktif, santral ve mikst tip olmak üzere 3'e ayrılır.

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına denir.

Santral apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasına denir.

Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesine denir.

Hipopne: 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir.

Apne-Hipopne İndeksi: Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen indeks apne-hipopne indeksi olarak adlandırılır.

Arousal: Mikro uyanıklık denilebilen anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Arousal İndeksi: Uykuda görülen arousal sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen indekse verilen isimdir.^{27,39}

OSAS Şiddeti: Apne- Hipopne indeksine (AHİ) göre değerlendirme yapıldığında;

- Normal AHİ < 5
- Hafif Uyku Apnesi: AHİ 5-15 arası,
- Orta Şiddette Uyku Apnesi: AHİ 16-30 arası,
- Ağır Şiddette Uyku Apnesi: AHİ > 30

Total Uyku Süresi ve Uyku Etkinliği: Uygunun kalitesinin objektif bir göstergesidir.

Uyku Etkinliği: Uyku Süresi / Yatakta Kalma Süresi

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 10.0 (Statistical package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ikiden çok sayısal veri karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's korelasyon testi yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

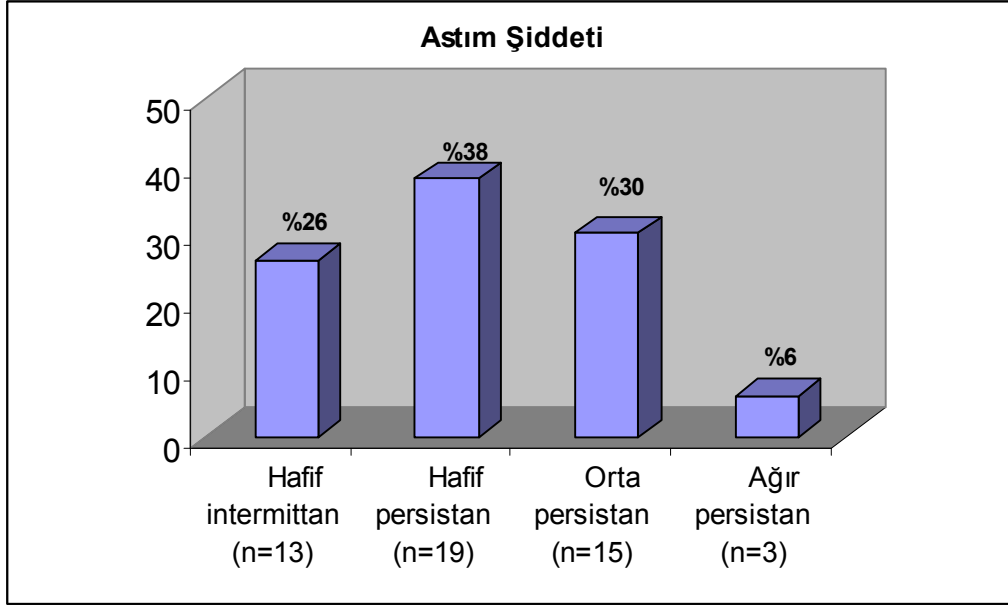
Astımlı 50 olgunun 35'i kadın 15'i erkekti. Olguların demografik ve klinik diğer özellikleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6 Tüm Olguların Genel Özellikleri

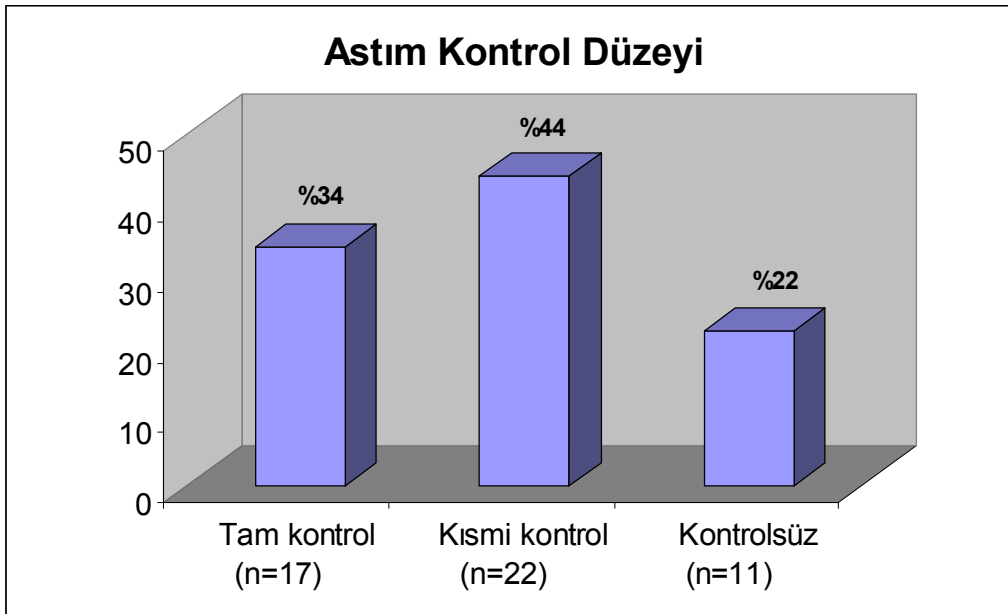
	Ortalama (SD)	Min-Max
Yaş (yıl)	52 (12)	24-77
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	32,5 (7,9)	18.7-62.2
Boyun çevresi (cm)	39,5 (3,5)	34-47
Triseps Cilt Kalınlığı (mm)	21 (8)	8-40
Hematokrit (%)	40,2 (3,4)	33-46.3
FVC (%)	86,5 (20,8)	37-123
FEV₁ (%)	76,0 (23,8)	32-115
OSAS semptom süresi (ay)	35 (41)	0-240
	OLGU SAYISI	%
Cinsiyet		
Kadın	35	70
Erkek	15	30
Alkol	7	14
Hipertansiyon	23	46
Koroner arter hastalığı	7	14
Gastroözofagial reflü	13	26
Allerjik rinit	20	40

SD: standart deviasyon; FVC: Zorlu Vital Kapasite; FEV₁:Zorlu Vital Kapasite 1. saniye

Astım olgularının ağırlık derecesi ve hastalıklarının kontrol düzeyleri Şekil-2 ve 3’de gösterilmiştir.



Şekil-2 Çalışmaya dahil olan olgulardaki astım şiddeti



Şekil-3 Çalışmaya dahil olan olguların astım kontrol düzeyleri

OSAS majör semptomları sorgulandığında olguların %88'inde (44/50) horlama olduğu, %54'ünde ise bu horlamanın habitüel olduğu tespit edildi. Gündüz aşırı uyku hali %46, tanıklı apne %40 oranında idi. Astımlıların %36'sında hiç majör semptom yok iken, %26'sında 3 majör semptom birlikte vardı (Tablo-7).

Tablo-7 Astım Olgularında OSAS Semptomlarının Sıklığı

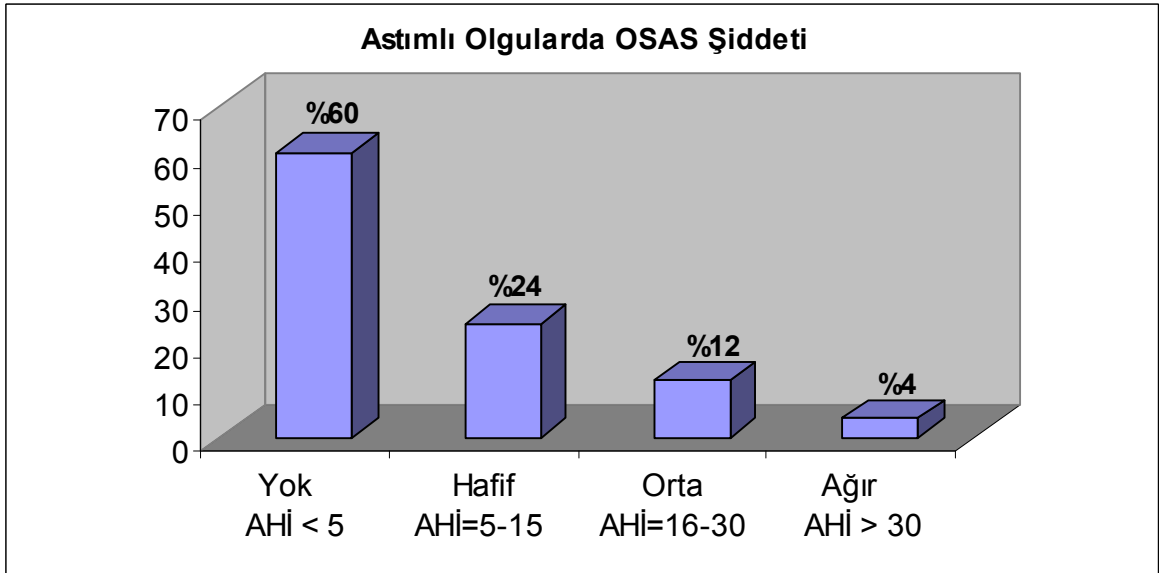
OSAS SEMPTOMLARI	OLGU SAYISI (N=50)	%
Horlama	44	88
Horlama Derecesi		
Yok	6	12
Hafif	12	24
Şiddetli	32	64
Habitüel Horlama*	27	54
Tanıklı Apne*	20	40
Gündüz Aşırı Uyku Hali*	23	46
Majör semptomların birlikteliği		
<i>(habitüel horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali)</i>		
Hiç majör semptom yok	18	36
1 majör semptom var	7	14
2 majör semptom var	12	24
3 majör semptom var	13	26

* majör semptomlar

Polisomnografik çalışma sonrasında 20 astımlı olguda (%40) OSAS tespit edildi (AHI ≥ 5). Astımlı olguların %16'sı (8/50) klinik önemi olan orta ve ağır (AHI > 15) olgulardı (Şekil-4 ve 5).



Şekil-4 Astımlı olgularda OSAS sıklığı



Şekil-5 Astımlı olgularda OSAS sıklığı ve şiddeti

OSAS bulunan ve bulunmayan olguların klinik özellikleri karşılaştırıldığında OSAS olanlarda vücut kitle indeksi, boyun çevresi ve semptom süresi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-8). Yaş ve solunum fonksiyonları açısından OSAS olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo-8 OSAS olan ve olmayan astım olgularının genel özelliklerinin karşılaştırılması

	OSAS VAR	OSAS YOK	<i>P</i>
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	
Yaş (yıl)	54.9 (11.8)	50.3 (13.3)	<i>0.157</i>
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	36.7 (17)	29.8 (5.6)	<i>0.002</i>
Boyun çevresi (cm)	41.6 (2.4)	38.4 (3.5)	<i>0.014</i>
Triseps Cilt Kalınlığı (mm)	22.7 (10.8)	20.7 (8.0)	<i>0.620</i>
Hematokrit (%)	40.9 (3.7)	39.7 (3.1)	<i>0.369</i>
FVC (%)	84.8 (21.8)	87.7 (20.4)	<i>0.647</i>
FEV₁ (%)	80.3 (22.5)	73.1 (24.7)	<i>0.458</i>
Semptom Süresi (ay)	52 (52)	23 (26)	<i>0.004</i>

SD: standart deviasyon; OSAS: Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu; FVC: Forse vital kapasite; FEV₁: Forse ekspiratuar volüm 1. saniye

Yine OSAS olan ve olmayan astımlı olgularda cinsiyet, alkol kullanımı, allerjik rinit ve eşlik eden diğer hastalıklar yönünden anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-9).

Tablo-9 OSAS olan ve olmayan astım olgularının genel özelliklerinin karşılaştırılması

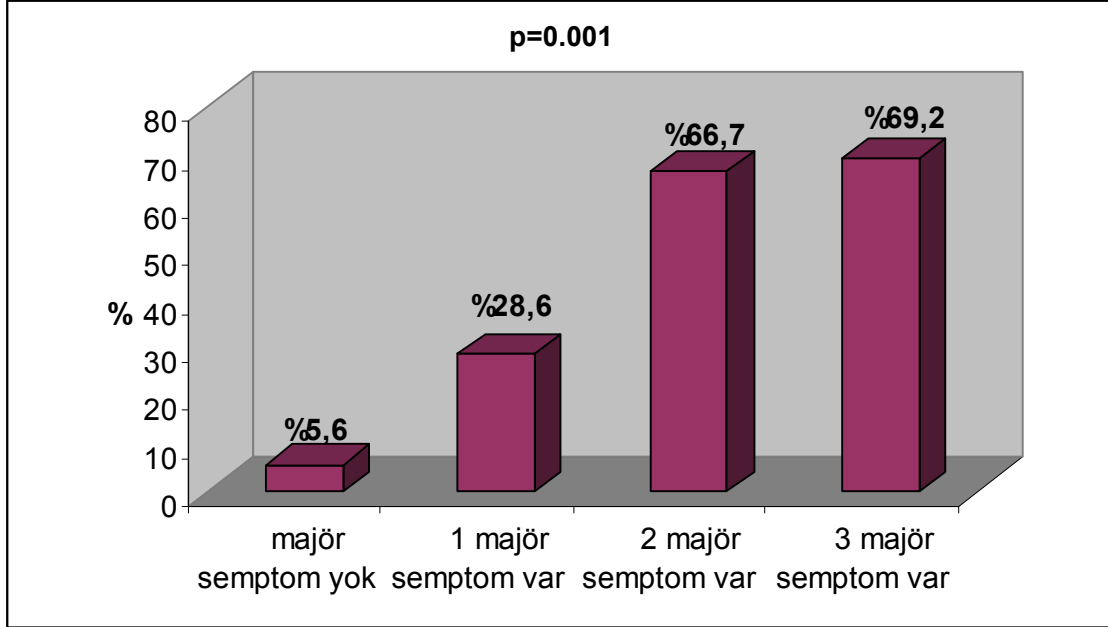
	OSAS VAR	OSAS YOK	P
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Kadın (n=35)	15 (%42.9)	20 (%57.1)	0.754
Erkek (n=15)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	
Alkol			
Var (n=7)	1 (%14.3)	6 (%85.7)	0.219
Yok (n=43)	19 (%44.2)	24 (%55.8)	
Hipertansiyon			
Var (n=23)	11 (%47.8)	12 (%52.8)	0.388
Yok (n=27)	9 (%33.3)	18 (%66.7)	
Koroner arter hastalığı			
Var (n=7)	4 (%57.1)	3 (%42.9)	0.416
Yok (n=43)	16 (%37.2)	27 (%62.8)	
Gastroözofajial reflü			
Var (n=13)	3 (%23.1)	10 (%76.9)	0.197
Yok (n=37)	17 (%45.9)	20 (%54.1)	
Alerjik rinit			
Var (n=20)	8 (%40.0)	12 (%60.0)	0.839
Yok (n=19)	7 (%36.8)	12 (%63.2)	

OSAS bulunan astımlı olguların hepsinde horlama mevcuttu. Diğer bir deyişle hiç horlaması olmayan astımlılarda (basit horlama dahil) OSAS'na da rastlanmadı. Horlama derecesi arttıkça OSAS görülme oranları da anlamlı olarak artmakta idi. Habitüel horlaması, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali olanlarda ayrı ayrı olmayanlara göre OSAS görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti (Tablo-10).

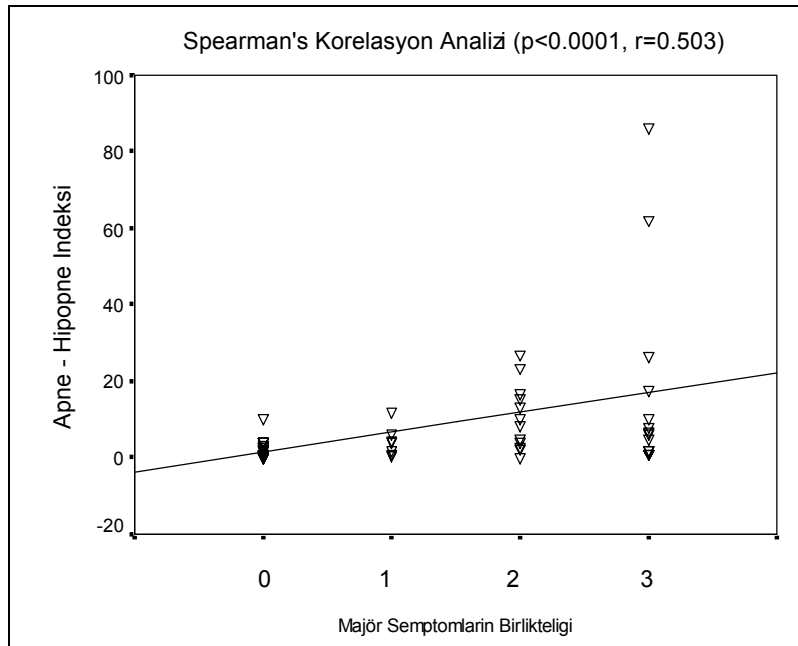
Tablo-10 Astımlı Olgularda Semptomlara göre OSAS oranları

SEMPTOMLAR	OSAS VAR	OSAS YOK	P
	N (%)	N (%)	
Horlama			
Var (n=44)	20 (45.5)	24 (54.5)	0.033
Yok (n=6)	- (0)	6 (100)	
Horlama derecesi			
Yok	- (0)	6 (100)	0.024
Hafif (n=12)	3 (25)	9 (75)	
Şiddetli (n=32)	17 (51.1)	15 (46.9)	
Habitüel horlama			
Var (n=27)	16 (59.3)	11 (40.7)	0.004
Yok (n=23)	4 (17.4)	19 (82.6)	
Tanıklı apne			
Var (n=20)	15 (75.0)	5 (25.0)	<0.0001
Yok (n=30)	5 (16.7)	25 (83.3)	
Gündüz Aşırı Uyku Hali			
Var (n=23)	14 (60.9)	9 (39.1)	0.009
Yok (n=27)	6 (22.2)	21 (77.8)	
Majör semptomların birlikteliği			
Hiç majör semptom yok	1 (5.6)	17 (94.4)	0.001
1 majör semptom var	2 (28.6)	5 (71.4)	
2 majör semptom var	8 (66.7)	4 (33.3)	
3 majör semptom var	9 (69.2)	4 (30.8)	

Majör semptomların hiçbiri yoksa %5.6, tüm majör semptomlar mevcut ise %69.2 oranında OSAS bulundu. Majör semptom birlikteliği arttıkça OSAS görülme sıklığı ve AHI anlamlı olarak artmakta idi (Şekil-6 ve 7).



Şekil-6 Majör Semptomların birlikteliğine göre OSAS oranları

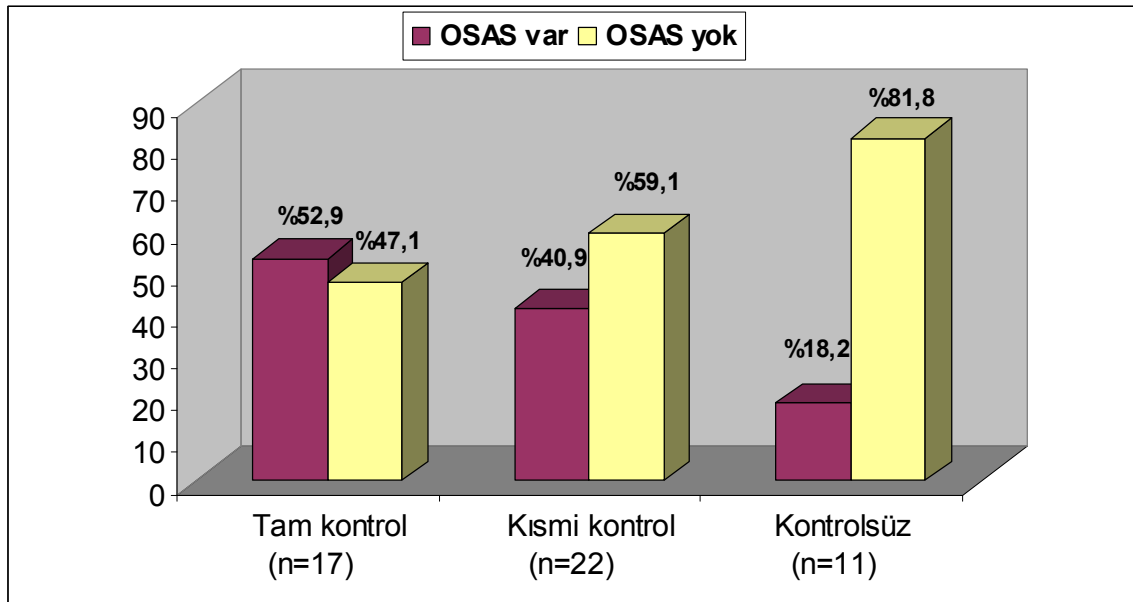


Şekil-7 AHI ile Majör semptomların birlikteliği korelasyonu

Astım şiddetine göre OSAS oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Astım kontrol düzeyi azaldıkça OSAS görülme sıklığı azalmakta idi ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-11 ve Şekil-8).

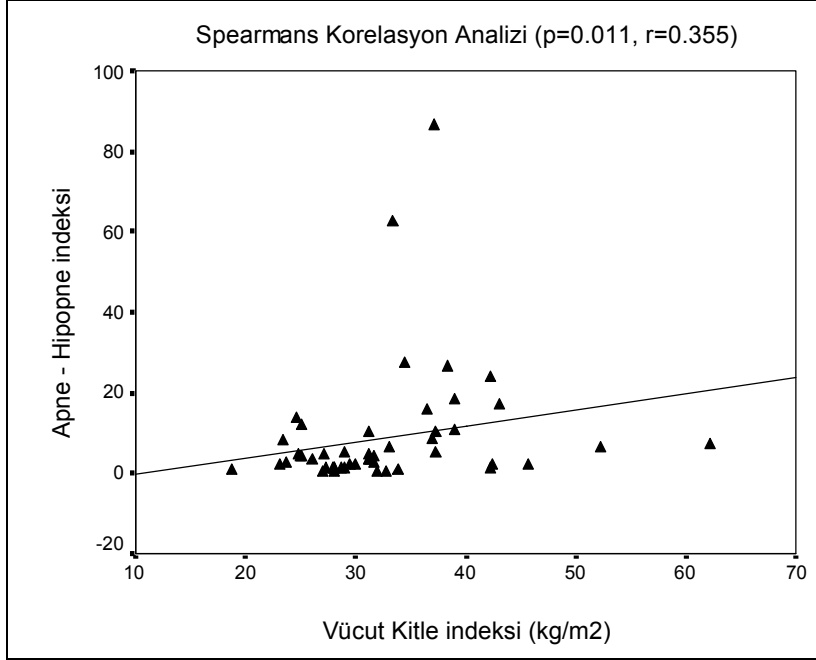
Tablo-11 Astım Şiddeti ve Kontrol Düzeyine Göre OSAS Oranları

	OSAS VAR	OSAS YOK	P
	N (%)	N (%)	
Astım Şiddeti			
Hafif intermittan (n=13)	6 (%46.2)	7 (%53.8)	0.902
Hafif persistan (n=19)	8 (%42.1)	11 (%57.9)	
Orta persistan (n=15)	5 (%33.3)	10 (%66.7)	
Ağır persistan (n=3)	1 (%33.3)	2 (%66.7)	
Astım Kontrol Düzeyi			
Tam kontrol (n=17)	9 (%52.9)	8 (%47.1)	0.185
Kısmi kontrol (n=22)	9 (%40.9)	13 (%59.1)	
Kontrolsüz (n=11)	2 (%18.2)	9 (%81.8)	

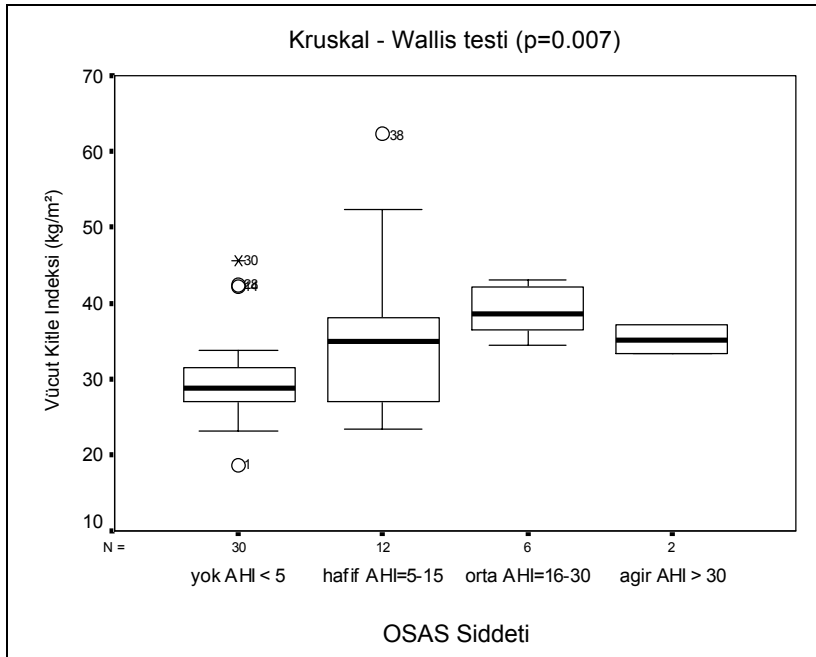


Şekil-8 Astım kontrol düzeyine göre OSAS oranları

Olguların vücut kitle indeksleri arttıkça AHİ ve dolayısı ile OSAS şiddeti anlamlı olarak artmakta idi (Şekil-9 ve 10).

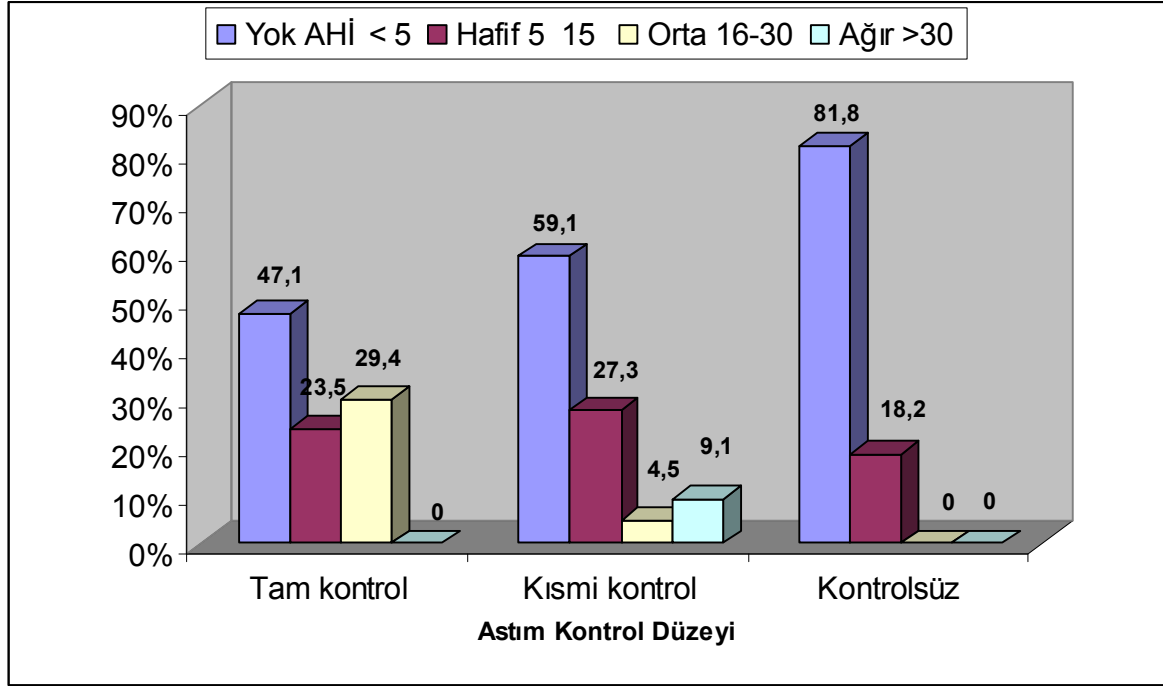


Şekil-9 VKİ ile AHİ korelasyonu



Şekil-10 VKİ ile OSAS şiddetinin korelasyonu

Astım kontrol düzeyi bozuldukça OSAS şiddeti azalmakta idi (Şekil-11). OSAS şiddeti ve astım kontrol düzeyi arasında zayıf bir ters korelasyon tespit edildi ($p=0.05$, $r=-0.279$).



Şekil-11. Astım kontrol düzeylerine göre OSAS görülme oranları ve OSAS şiddeti

Boyun çevresi arttıkça OSAS şiddeti ($p=0.009$, $r=0.486$) ve AHI ($p=0.018$, $r=0.333$) anlamlı olarak artmakta idi. Triseps yağ kalınlığı ile astım şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0.003$, $r=0.563$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; 1- Astımlı olgularda OSAS semptom ve hastalık prevalansı toplumdan çok yüksek bulundu (%40). 2- Dahası klinik açıdan önemi olan orta ve ağır OSAS oranı da oldukça yüksekti (%16). 3- Astımın şiddeti ile OSAS arasında ilişki saptanmadı. 4- Astımın kontrol düzeyi arttıkça OSAS sıklığının ve şiddetinin arttığı gözlemlendi.

Literatürde astım hastalarında OSAS sık olduğu vurgulanmakla birlikte prevalans ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Ancak akciğer hastalıkları ile OSAS birlikteliği (overlapping sendromu) iyi bilinmektedir.^{23,24,40-43} Daha çok KOAH ve OSAS birlikteliği ile ilgili çalışmalar yapılmış olup, KOAH'da OSAS sıklığı %45.8 oranında bildirilmiştir.⁴⁰ Ülkemizde KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda Oguz Köktürk ve arkadaşları %6.1, Oya İtil ve arkadaşları ise %69.7 sıklığında OSAS'nun eşlik ettiğini vurgulanmışlardır.^{41,42} İnterstisyel akciğer hastalıklarında ise OSAS birlikteliğini Müge Aydoğdu ve arkadaşları %64.9 oranında bildirmişlerdir.⁴³ Bu çalışmada ise astımlı olgularda OSAS sıklığı %40 oranında bulundu.

Yaş ve obezite OSAS için tanımlanmış en önemli risk faktörleri arasındadır.⁴⁴⁻⁴⁸ Çalışma popülasyonununun ağırlıklı ileri yaş (ort 52) ve obez (ort VKİ 32) olgulardan oluşması prevalansın yüksek çıkma nedenlerinden olabilir. Çalışmanın yapıldığı yerin Tıp Fakültesi Polikliniği olması ve buraya daha çok kronik ve tedavisi güç olguların başvurusu böyle bir dağılımdan sorumlu olabilir. Yaşlı ve obez olgularda tedavi zorluklarının sık görüldüğü bildirilmektedir.

Öte yandan OSAS erkeklerde (erkek/kadın oranı; 2,5/1) daha sık görülmektedir.⁸ İleri yaş, özellikle post-menopozal dönemde OSAS sıklığının kadınlarda da arttığı bildirilmektedir.^{39,49} Bizim çalışma popülasyonu ise ağırlıklı (%70) kadınlardan oluşmakta idi. OSAS'nu kadınlarda %42.9, erkeklerde %33.3 oranında tespit edildi. Bu fark istatistiksel anlamlı değildi.

Erişkin popülasyonun %20'sini etkileyen hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve kalp yetmezliği gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinden biridir. Sleep Heart Health çalışmasında OSAS ile hipertansiyon arasındaki açık ve obezite, yaş gibi diğer faktörlerden bağımsız ilişki saptanmıştır.⁵⁰ Bu çalışmada OSAS tespit edilen

astımlı hastaların %47.8'inde hipertansiyon eşlik ederken %33.3'ünde hipertansiyon yoktu. Literatürle uyumlu olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı değildi.

OSAS myokard iskemisine eğilimi artıran çok sayıda fizyopatolojik değişikliklere yol açtığı ve koroner arter hastalığı riskini 1.27 kat artırdığı bildirilmiştir.^{51,52} Bu çalışmada hipertansiyonda olduğu gibi koroner arter hastalığı olan astımlılarda OSAS görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olmasa da yüksek bulundu (%57.1 e karşı %37.2).

Genel toplumda olduğu gibi astım olgularında da majör semptomların varlığı OSAS ihtimalini anlamlı bir şekilde artırmaktadır. Maninder Kalra ve arkadaşlarının yaptığı 677 kadını içeren bir çalışmada astım ile horlama arasında kayda değer bir ilişki olduğu raporlanmıştır. Genç atopik kadınlarda habitüel horlama alışkanlığı (haftada 3 gecedan fazla) %20,5 oranında bulunmuş. Danimarka'da 1992 yılında yapılan geniş popülasyonlu epidemiyolojik çalışmada genç kadınlarda görülen habitüel horlama (sadece %9) ile karşılaştırılmıştır.⁵³ Fitzpatrick ve arkadaşlarının yaptığı astmatik hastalarda astımı olmayan hastalara kıyasla horlama prevalansının yüksek olması da Maninder Kalra'nın yaptığı çalışmayı desteklemektedir.⁵⁴ Bu çalışmada astımlı olgularda %88 basit, %54 habitüel horlama gözlemlendi. Hiç horlamaması olmayan (basit horlama dahil) astım hastalarında OSAS'na rastlanmaması hastalığın dışlanmasında önemli bir semptom olduğunu düşündürmektedir. OSAS ile ilişkili çalışmaların neredeyse hepsinde horlamanın OSAS'na eşlik eden en sık semptom olduğu vurgulanmıştır.^{6,7,26} Horlamanın bronkokonstrüksiyonu meydana getiren nöral refleksi stümüle ederek nokturnal astımda rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁵⁵ Bu çalışmada basit horlamanın OAHS tanısında duyarlılığı ve negatif kestirim değeri %100 bulunmuştur (Tablo-4.5). Astım hastalarında uykusuzluğun ve gündüz aşırı uyku halinin yüksek sıklığının nokturnal astım semptomları yanında altta yatan OSAS'na bağlı olabileceği vurgulanmıştır.⁵⁶ Bu çalışmada astımlıların neredeyse yarısında gündüz aşırı uyku hali tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak özgüllüğü ve genel doğruluğu en yüksek olan semptom ise tanıklı apne bulundu (özgüllük %83.3, duyarlılık %75). 2 veya 3 majör semptomun birlikteliğinde ise astımlı olgularda OSAS oranları %70'lere yaklaşmakta idi.

Astım hastalığının önemli bir komponenti olan allerjik rinit (bu seride %40) ve üst solunum yolu inflamasyonu OSAS astım birlikteliğinin önemli bir nedeni olabilir. Xu ve arkadaşları atopi ile VKI arasında ilişki bulmuşlar ve hipotezlerinde astım ile obezite bağlantısı olan kişilerde atopik durumun obeziteyi etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir.⁵⁷ Normal şahıslarda uyku sırasında solunum esas olarak burun yoluyla sağlanır. Burun total respiratuar rezistansın %50'sini oluşturur. Yatar pozisyonda, nasal polipte, akut ve kronik rinitte nazal rezistansta belirgin artış vardır. Bu artış ağız solunumunun tercih edilmesine

neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveolar hipoventilasyon meydana gelir. Ayrıca mevsimsel allerjik rinitte ve septum deviasyonunda da apne ve hipopne görülebilir. ^{31,32} OSAS ile üst hava yolu inflamasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. OSAS'lı çocuklarda Lökotrien (LT) 1 ve 2 reseptörleri önemli derecede yüksektir ve adenotonsiller dokuda LT B4/C4/D4/E4 yüksek konsantrasyondadır. OSAS olmayan tekrarlayan rinitli olgularda adenotonsiller dokuda riniti olmayanlara göre LT B4/C4/D4/E4 daha yüksektir. 16 haftalık LT antagonisti oral kullanımı önemli derecede üst solunum yoluna etkisi ve uykuda solunum bozukluğu şiddetinin düzelmesi ile ilişkili bulunmuştur. Tedavi uygulanmadığında bu düzelmelerin bozulduğu görülmüştür. ^{58,59} Bununla birlikte bu çalışmada allerjik rinit OSAS ilişkisi gösterilememiştir.

Astım OSAS ilişkisini açıklayan bir diğer potansiyel mekanizma ise OSAS'ya bağlı üst solunum yolundaki obstrüksiyon ile oluşan intratorasik negatif basınç sonucu meydana gelen gastroözefajial reflünün bronkokonstrüksiyonu indüklemesidir. ^{53,60} Çalışma grubunun %26'sında reflü olmasına rağmen bu ilişki gösterilememiştir.

Obezite hem astım hemde OSAS için tanımlanmış bir risk faktörüdür. ^{57,61} Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997'de VKI:26-30kg/m² olan erişkinleri "kilolu", VKI>30kg/m² olanları ise "obez" olarak tanımlamıştır. ²² VKI 29'un üzerinde olanlarda OSAS riski obez olmayanlara oranla 8-12 kat daha fazladır. Obezitenin üst hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OSAS'li olgular, daha büyük bir dil ve dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir. ⁴⁵ Ayrıca, obez OSAS'li hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir. ⁴⁶ Bu nedenle, santral obezite ile OSAS birlikteliği, anormal üst hava yolu kas fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. OSAS'li hastalarda, kilo kaybından önceki ve sonraki çalışmalar, üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimler olduğunu göstermektedir. ⁴⁷ Zayıflama ile OSAS kliniğinde düzelmeye saptanmaktadır. Burada genel obeziteden ziyade farengeal duvar çevresinde, lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikiminden bahsedilmektedir. MR (Manyetik Rezonans) incelemeleri ile AHI ve biriken yağ miktarı arasında bir ilişki olduğu da ortaya konmuştur. Obez kişilerde zaten azalmış olan akciğer kapasiteleri de indirekt olarak üst solunum yolunu etkilemektedir. Yani özellikle santral obezite üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS eğilimini artırmaktadır. Bu çalışmada hem genel çalışma grubunun hem de OSAS tespit edilen astımlı olguların VKI ve boyun çevresi artmış bulundu.

Obezitenin astım gelişimini sağlayan risk faktörü olduğu da gösterilmiştir.^{11,62} Ayrıca morbid obezitesi olan astımlı olguların kilo vermekle semptomlarının ve astım şiddetinin azaldığı bilinmektedir.¹² Obezlerde leptinler gibi bazı mediyatörler hava yolu fonksiyonunu etkileyerek astım gelişimine katkıda bulunurlar.¹ Leptin adipoz dokuda üretilen bir peptittir. Kortikotropin Releasing Hormon (CRH) salınımını stimüle eder. CRH solunumu stimüle ettiği için leptin solunum kontrolünü etkilemektedir. Leptin kilo, CO₂ üretimi ve yiyecek alımından bağımsız olarak solunum üzerine santral etkilidir. Obez hiperkapniklerde ökapniklere göre serum leptin seviyesi daha yüksektir. OSAS'lı hastaların serum leptin seviyeleri yüksektir ve nazal CPAP tedavisi ile normale iner.⁶³ Serum leptin seviyesinin obezlerde normal kilolulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, obez astımlı olgularda astımı olmayanlara göre de iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁶⁴ Leptinin allerjik hava yolu inflamasyonunun oluşmasında da etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin leptin tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-12 (IL-12) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını artırır. Astımda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) seviyelerinin arttığı ve allerjene maruziyet devam ettikçe sentezin artmaya devam ettiği ve TNF- α 'nın adhezyon moleküllerinin salınımını artırarak hava yolu duvarına inflamatuvar hücrelerin göçünü artırabileceği düşünülmektedir.¹³ IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve yağ dokusundan kaynaklanan IL-6 miktarının dolaşımdaki IL-6 seviyesinin %25'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Astımda üretimi artan IL-6 havayolu remodelinginde rol alır. Ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını artırarak obezlerde inflamasyonun başlamasına neden olur. IL-12'nin esas görevi TH2 diferansiyasyonunu antagonize etmek ve antiviral konak savunmasını başlatmaktır. Genetik olarak IL-12 cevap kapasitesinin azalmasının astımlı çocuklarda hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁶⁵ Bu çalışmada astım şiddeti ile triseps cilt yağ kalınlığı arasında korelasyon bulunmasına rağmen OSAS ile direkt ilişkili görülen VKİ ve boyun çevresi ile astım şiddeti ve kontrol düzeyi arasında bağlantı bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışma grubunun obez ağırlıklı olması olabilir.

OSAS'da sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek serum TNF- α , CRP ve IL-6 düzeyleri olduğu bu değerlerin de OSAS'nin ciddiyeti ile korele olduğu ve CPAP tedavisi ile de serum düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Bu sonuç, hastalığın patogenezinde inflamasyonun önemli rolünü desteklemektedir. CRP önemli bir sistemik inflamasyon belirtecidir. Hem çocuk hem de erişkin OSAS'da yüksek olabilir.^{66,67,68} Ancak yine de CRP düzeyi ve OSAS arasındaki ilişkinin obezite gibi olası diğer faktörlerden bağımsız olarak ele alınıp alınamayacağı net değildir. OSAS'lı hastalardaki TNF- α sekresyonunun sirkadiyen

ritmi sağlıklı kişilerden farklıdır. CPAP tedavisi sonrası bu anormal sirkadiyen patern değişmemektedir. Bu da OSAS patogenezindeki inflamasyondan bağımsız mekanik obstrüksiyonun rolünü göstermektedir.⁵⁷ Öte yandan OSAS artmış bronşial cevapla ilişkilidir bu da astım ataklarıyla ilişkili olabilir. Uyku apne tedavisi PEF ölçümünü düzeltir ve gece astım semptomlarını azaltır. OSAS'da CPAP tedavisinin akciğer volümlerini düzeltmesi uyku esnasında pulmoner kapiller kan akımını azaltması ile ilişkili olabilir ki bu durumun noktürnal astım semptomlarını presipite eden önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.⁶⁹ OSAS ile bağlantılı olan sistemik inflamasyon ve üst hava yolları ödemi astım kliniğini kötüleştirir. Aynı zamanda steroid tedavisi astım hastalarında alkalozis gelişimine yol açar. Alkalozis uyku boyunca daha fazla hipovekilasyona katkıda bulunabilir. Shipley ve arkadaşları Cushing hastalığı ve sendromu olan hastalarda yüksek OSAS prevalansı ve anormal endojen kortikosteroid maruziyeti arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. VKI'inde %10'luk değişiklikler genel popülasyondaki AHI ile bağlantılı bulunmuştur. Kortikosteroid tedavisi ile VKI artışın OSAS'yı kötüleştirdiği veya OSAS oluşturduğu Shipley'in çalışmasında gösterilmiştir.⁷⁰ Kronik veya intermittan sistemik steroid kullanımı küçük bir grup şiddetli astım hastasında üst solunum yolu kollapsına neden olarak OSAS oranını artırdığı gösterilmiş ancak aynı çalışmacılar tarafından bu ilişki kanıtlanamamıştır.^{38,56} İncece, Yigla ve arkadaşları zor kontrol edilen astmatik hastalarda uzun süreli kortikosteroid tedavisi alanlarda, VKI, boyun çevresi ve respiratuar bozukluk indeksi ile astım arasında ilişki bulamamışlardır.⁷¹ Bu çalışmada da şiddetli OSAS'sı olan olguların daha hafif astımlı olgular olduğu gözlemlendi ve olguların hiçbiri düzenli sistemik steroid tedavisi almıyordu. Ancak astımlı hastalarda akut atak sırasında alınan sistemik steroidlerin ve rutin tedavide kullanılan inhale steroidlerin OSAS prevalansının yüksekliğine katkısı olup olmayacağı ileri araştırma konusu olabilir.

Öksürük ve astım, obezite ve OSAS, rinosinüzit ve özefajial reflü arasındaki hipotezsel bağlantılar ve bunların birlikteliği **CORE** sendromu (Cough, **O**bstructive sleep apnea/ **O**besity, **R**hinosinusitis and **E**sophageal reflux) olarak tanımlanmıştır. Tedaviye dirençli astım hastalarında CORE komponentlerinin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.⁵⁷

Auckley ve ark çalışmasında bu çalışmada olduğu gibi astımlı hastalarda normal popülasyon ile karşılaştırıldığında astım şiddetinden bağımsız olarak OSAS daha sık olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Fakat bizim çalışmamızda astımı iyi kontrol altına alınan olgularda OSAS sıklığı ve şiddetinin yüksek bulunması, astım semptomlarının apneleri engellediğini düşündürmektedir. Uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalması, muhtemelen ilgili motor nöronların santral yolla uyarılmasındaki azalma (azalmış santral vent

output) sonucu gelişmektedir.²⁵ Belki de gece astım nedeni ile iyi uyuyamayan olgularda santral ventilatuar output azalması olmamakta ve apneler de görülmemektedir. Kontrolsüz astımda hava yolu darlığına bağlı direnci yenmek için artmış respiratuar motor output ve artmış solunum çabasına eşlik eden torasik kaudal traksiyon sonucu uykuda apneye neden olan üst solunum yollarındaki kollaps engelleniyor olabilir.²⁵ Normalde inspirasyon sırasında üst solunum yolu kalibresindeki artış torasik inspiratuar aktivitenin üst solunum yolu üzerinde kaudal traksiyonu sonucudur. Bu artış torasik aktivite ile orantılı, üst solunum yolu dilatör aktivitesinden bağımsızdır. Kaudal traksiyon trakea ve ventrolateral servikal yapılar aracılığı ile üst solunum yolunu çevreleyen yumuşak dokulara subatmosferik basınç yansıtabilir. Bu da transmural basıncı artırarak farengeal havayolunun dilate olmasını sağlar. Bu mekanizma uyuyan şahıslarda ekspirasyon sonu akciğer volümleri pasif inflasyonla artırıldığında üst solunum yolu rezistansında azalma ve retropalatal havayolu çapının artması ile gösterilmiştir.²⁵ Tüm bunlardan başka astım ve OSAS birlikteliği neden-sonuç ilişkisinden ziyade ortak risk faktörlerinin bir sonucu da olabilir.

6. SONUÇ

Astımda OSAS oranları hastalığın şiddetinden bağımsız olarak çok yüksek bulundu. Özellikle obez ve boyun çevresi kalın astımlı hastalar OSAS semptomları yönünden mutlaka sorgulanmalıdır. Astımlılarda 2 ve daha fazla majör semptom varlığında polisomnografik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Horlamanın olmaması astımda OSAS'nu dışlamada önemli olabilir.

Her iki hastalığın birlikteliğini, etkileşimini ve uzun dönem sonuçlarını ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmada astımlı olgularda OSAS sıklığını ve OSAS'ın astım şiddeti ve kontrol düzeyi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Giriş: Obezite sık rastlanan her iki hastalık içinde ortak risk faktörüdür. Yine üst solunum yollarında anatomik ve fonksiyonel anomaliler ve reflü ortak birlikteliktir. Astım semptomlarının gece arttığı bilinen bir gerçektir. Üstelik OSAS'da fizyopatolojisinin odak noktası olan üst solunum yollarının astımda da etkilenen önemli bir bölge olması bu iki hastalığın birbirleri üzerine nedensel olabilecek etkileşimini araştırmaya sevk etmektedir.

Yöntem: Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ardışık 50 erişkin astımlı hasta (35 kadın/ 15 erkek) çalışmaya alınarak polisomnografi uygulandı.

Bulgular: Astımlı hastalarda OSAS oranı %40 (orta ve ağır OSAS %16) olarak bulundu. Astım şiddetine göre OSAS oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Astımda daha iyi kontrol düzeyi sağlandıkça OSAS görülme sıklığı artmakta idi ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. OSAS bulunan astımlı olguların hepsinde horlama mevcuttu. Habitüel horlaması, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomları olan astımlılarda olmayanlara göre OSAS görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Majör semptomların birlikteliği arttıkça OSAS görülme sıklığı da anlamlı olarak artıyordu. Astımlı olguların boyun çevresi ve vücut kitle indeksleri arttıkça Apne-Hipopne İndeksi ve OSAS şiddeti anlamlı olarak artmakta idi. Triseps yağ kalınlığı ile astım şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Erişkin astım hastalarında normal topluma göre çok yüksek oranda OSAS bulundu. Özellikle obez ve boyun çevresi kalın astımlı hastalar OSAS semptomları yönünden mutlaka sorgulanmalıdır. Astımlılarda majör OSAS semptomu varlığında polisomnografik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Horlamanın olmaması astımda OSAS'nu dışlamada önemli olabilir.

Her iki hastalığın birlikteliğini, etkileşimini ve uzun dönem sonuçlarını ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: astım, uyku apne, obezite, horlama

8. İNGİLİZCE ÖZET

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME WITH ASTHMA PATIENTS

Abstract

Objective and Introduction: Obesity is a common risk factor for two prevalent disorders, namely asthma and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Similarly, anatomical and functional abnormalities of the upper airways and reflux are other associated factors. It is known that symptoms associated with asthma are generally more severe at nights. Moreover, upper airways as the essential area in the pathophysiology of OSAS also constitute the mainly affected region in asthma. Therefore these two different disorders can cause each other as having a mutual pathway in etiology. The objective of this study was to investigate the prevalence of OSAS in patients with asthma and its effect on the severity and the management of asthma.

Material and Methods: The consecutive 50 asthma patients (35 female and 15 male) attending the outpatient clinic of the department of Chest Diseases were included in this study. All of these patients were undergone to Polysomnographic examination.

Results: The overall prevalence of OSAS was 40% in asthma patients. This ratio was 16% regarding the moderate and severe OSAS. However, the prevalence of OSAS according to the severity of asthma were not significantly related. Although the prevalence of OSAS was increased in well controlled asthmatic patients, this relation was not statistically significant. Snoring was observed in all asthma cases with OSAS. Particularly, the prevalence of OSAS was significantly more common in asthma patients having the symptoms of habitual snoring, witnessed apnea, daytime sleepiness than those of not. The incidence of major symptoms was positively correlated with the incidence of OSAS. Similarly, as the diameter of the neck and body mass index in asthma patients were increased, the Apnea-Hypopnea index and severity of OSAS were also significantly elevated. Lastly, the adipose tissue thickness in triceps was positively correlated with the severity of asthma.

Conclusions: The prevalence of OSAS was significantly higher in asthma patients than that of normal adult population. According to our results, obese asthmatic patients or asthma patients with large neck diameter should be investigated for the presence of OSAS symptoms. Consequently, polysomnographic examination must be performed in asthma patients with major OSAS symptoms. On the other hand, the absence of snoring may be criteria to exclude OSAS in asthmatic patients. Further studies are required to explore the long term results of coincidence, relation and cross interaction of these two common disorders.

Key words: asthma, sleep apnea, obesity, snoring

9. KAYNAKLAR

1. National Heart Lung and Blood İnstitute / WHO Workshop Report Global İnitiative for Asthma (GINA) Revised 2006 MCR Vision, inc.
2. Kalyoncu AF, Çöplü L, Emri AS, Selçuk ZT, Kolaçan B et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
3. Özlü T, Çan G. Trabzon'da erişkin popülasyonda astma prevalansı. Türkiye Solunum Araştırmalar Derneği XXIV. Ulusal Kongresi, 8-11 Haziran 1997, İstanbul. Özet kitabı TP27.
4. Erkan F, Dörtbudak Z, Tabak L, Kıyas E, Ece T ve ark. İstanbul'da bir ilçede astma semptom prevalansı. *Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi* 6-10 Mayıs 1996, Nevşehir, Özet Kitabı 56.
5. Saraçlar Y, Çetinkaya F, Tuncer A, Kalaycı Ö. Et al. The prevalance of self-reported asthma and respiratory symptoms in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1997;1(91):461-3
6. Köktürk O: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Uyku Sorunları. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Toraks Kitapları*. Sayı 2, Ekim 2000 167-87.
7. American Sleep Disorders Association. The international Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997:52-8.
8. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. England J. Med.* 1993;328:1230-5.
9. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(2):193-01.
10. Haluk Türктаş, İpek Türктаş. *Epidemiyoloji, Risk fatörleri in Astma*. 1998-Ankara;5-26.
11. Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest* 2003;124:795-02.
12. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, ve ark. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-52.
13. Lassalle P, Gosset P, Delneste Y, ve ark. Modulation of Adhesion Molecule Expression on Endothelial Cells During the Late Asthmatic Reaction: Role of Macrophage-Derived Tumour Necrosis Factor Alpha. *Clin Exp Immunol* 1993;94:105-10.
14. Yavuz S. Demirel Gülfem Çelik. *Alerjik rinitte klinik ve tanı yöntemleri*. Edit. Fuat Kalyoncu. *Bronş Astması ve Alerji Hastalıkları* 1999-Ankara;166-7.
15. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2Pt 1):301-4.

16. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46(12):895-01.
17. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15(1):21-5.
18. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):282-7.
19. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(4):877-83.
20. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and / or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 2:37-40S.
21. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):636-42.
22. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001;25:29-44.
23. Carvana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest* 2000; 117:205-25.
24. Saryal S, Acıcan T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: 333-43.
25. Köktürk O. Obstrüktif uyku apnea sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(3):288-300.
26. Kales A, Cardieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea, I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis.*1985;38:419-25.
27. Kryger Meir H, Roth T, Dmenet WC, Principles and practice of Sleep Medicine:965-79.
28. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.
29. Ahmet Ursavaş ve Ercüment Ege. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar *Anadolu Kardiyol Derg*, 2003;3:150-5.
30. Douglas NJ. Nocturnal asthma. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002:291-8.
31. D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998;19:127-37 .
32. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51(3):333-48.
33. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.
34. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990;1990;65(6):489-95.

35. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalance and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects whith occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(7):1523-5.
36. Köktürk O, Fırat H. Bronchial hyperreactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Diagnosis and treatment of sleep breathing disorder. *Alpes Congres, Grenoble, Fransa* 1998;67(P-69).
37. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 48:273-89.
38. Johns MW, A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1999;14:540-5.
39. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(1):117-26.
40. Calderon-Osuna E, Carmona Bernal C, Arenas Gordillo M, Fuentes Pradera MA. 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.
41. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" Kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44;4,187-91.
42. İtil O, Güllü Z, Öztura İ. Ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Birlikteliği(Overlap Sendromu). *Toraks Dergisi* 2002;3(2):161-7.
43. Aydoğdu M. Çiftçi B. At al. Assesment of sleep with polysomnography in patient intertisyel lung disease. *Tüber ve Torax.* 2006;54(3):213-21.
44. 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;157:144-8.
45. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:339-16.
46. Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity-hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-5.
47. Rubinstein I, Colaptino N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1192-5.
48. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-31.
49. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1394-7.
50. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-36.

51. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, 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.
52. Peled N, Ağabeynader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-9.
53. Maninder Karla, MD. MS, Jocelyn Biagini, MS, David Bernstein MD at al. Effect of asthma on the risk of obstructive sleep apnea syndrome in atopic women. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97;231-5.
54. Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, et al. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain: a community-based survey. *Eur Respir J.* 1993;6:531-5.
55. Nocturnal Asthma: Role of Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Diseases* 1988 :1502-4.
56. Mihaela Teodorescu, Flavia B. Concens, William F.Bria. At al. Correlates of daytime sleepiness in patients with asthma. *Sleep Medicine* 7(2006)607-613.
57. Aiman Kasasbeh, Ehab Kasasbeh, Guha Krishnaswamy. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex –A hypothetical review. *Sleep medicine* (2007)11,47-58.
58. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, Morielli A. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001;138:838-44.
59. Fauroux B. What's new in pediatric sleep? *Pediatr Respir* 2007 March 8(1):85/9.
60. Thorarinn Gislason, Christer Janson, Paul Vermeire. Respiratory Symptoms and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Population-Based Study of Young Adults in Three European Countries. *Chest* 2002;121:158-63.
61. Loreto G. Sulit, Amy Storfer-Isser at all. Associations of Obesity, Sleep-disordered Breathing, and Wheezing in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171:659-64.
62. Francisco Vazquez Nava, Atenogenes H. Associations Between Family History of Allergy, Exposure to Tobacco Smoke, Active Smoking, Obesity, and Asthma in Adolescents. *Arc Broncopneumol.* 2006;42(12):621-6.
63. Tarja Saarestranta ve Olli Polo *Chest* 2002;122; 2165-82.
64. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:523-30.
65. Morahan G, Huang D, Wu M, ve ark. Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet* 2002;360:455-9.

66. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;113:564-9.
67. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
68. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005;111:1978-84.
69. Dennis Auckley, Moayyed Moallem, Ziad Shaman, Masroor Mustafa. Findings of a Berlin Questionnaire survey: Comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Medicine* 10.1016 (2007).
70. Shipley JE, Scheuingart DE, Tandon R, et al. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 1992;15:514-8.
71. Yigla M, Tov N, Solomonov A, et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40(8):865-71.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

10.1. Tablolar

Sayfa no

Tablo-1 Uykunun Solunum Üzerine Etkileri	6
Tablo-2 Uykuda Solunum Bozukluklarının Spektrumu	8
Tablo-3 Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromunun Semptomları	9
Tablo-4 Astım kontrol düzeyi (GINA 2006)	15
Tablo-5 Epworth Uykululuk Skalası	16
Tablo-6 Tüm Olguların Genel Özellikleri	18
Tablo-7 Astım Olgularında OSAS Semptomlarının Sıklığı	20
Tablo-8 OSAS olan ve olmayan astım olgularının genel özelliklerinin karşılaştırılması	22
Tablo-9 OSAS olan ve olmayan astım olgularının genel özelliklerinin Karşılaştırılması	23
Tablo-10 Astımlı Olgularda Semptomlara göre OSAS oranları	24
Tablo-11 Astım Şiddeti ve Kontrol Düzeyine Göre OSAS Oranları	26

10.2. Şekiller

Şekil-1 Uykuda izlenen fizyolojik değişiklikler	7
Şekil-2 Çalışmaya dahil olan olgulardaki astım şiddeti	19
Şekil-3 Çalışmaya dahil olan olguların astım kontrol düzeyleri	19
Şekil-4 Astımlı olgularda OSAS sıklığı	21
Şekil-5 Astımlı olgularda OSAS sıklığı ve şiddeti	21
Şekil-6 Majör Semptomların birlikteliğine göre OSAS oranları	25
Şekil-7 AHİ ile Majör semptomların birlikteliği korelasyonu	25
Şekil-8 Astım kontrol düzeyine göre OSAS oranları	26
Şekil-9 VKİ ile AHİ korelasyonu	27
Şekil-10 VKİ ile OSAS şiddetinin korelasyonu	27
Şekil-11 Astım kontrol düzeylerine göre OSAS görülme oranları ve OSAS şiddeti	28

11. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1973 Tarihinde Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Nazifehatun İlkokulunda, orta öğrenimimi Cebeci Ortaokulunda ve lise öğrenimimi Ankara Lisesi'nde tamamladım. 1990 yılında Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği bölümünü kazandım. Ailemin özellikle annemin isteği ile üniversite sınavına tekrar girerek 1991'de Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. Üniversite eğitimimin üçüncü yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. Tıp Fakültesinden 1997 yılında mezun olarak Yozgat Merkez 1 Nolu Sağlık Ocağına pratisyen hekim olarak atandım. Yozgat'ta 1997-2002 tarihleri arasında farklı sürelerde 112 Acil Servisi, Ana Çocuk Sağlığı ve 1 Nolu Sağlık Ocağında görev yaptım. Eylül 2002 Tıpta Uzmanlık Sınavını kazandım ve 24 Ocak 2003 tarihinden itibaren Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.