

T.C.
S.S.K. ANKARA EĞİTİM HATANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ. DR. SADIK ARDIÇ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE HİPOPNE SENDROMLU OLGULARDA
PLAZMA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA İLTERİŞ BARDAKÇI

ANKARA 2003

Eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve tecrübelerini aktarırken desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Sadık Ardıç'a, tez çalışmamda yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Hikmet Fırıt ve Uyku laboratuvarı teknisyenlerine, pVEGF çalışmasında özverili katkılarda bulunan SSK Ankara Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniği uzman doktorlarından Zeynep Dansuk'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman abi ve ablalarımaya, ağla, Pınar, Zübeyir ve diğer asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine, sekreterimiz Adnan'a, her konuda desteğini esirgemeyen sevgili aileme, kardeşim Murat'a ve Betül'e teşekkürlerimle.

Dr. M. İLTERİŞ BARDAKÇI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu.....	3
Tarihçe	3
Tanımlar.....	4
Epidemiyoloji.....	6
Prevelans	6
Mortalite.....	7
Fizyopatoloji	7
Risk Faktörleri	10
Klinik Özellikleri.....	11
Fizik Muayene	14
İlişkili Hastalıklar.....	15
Tanı Yöntemleri	18
Üst Solunum Yolunun Gösterilmesi	19
Polisomnografi.....	20
Multipl Uyku Latansı Testi	22
Uyanıklığın Korunması Testi.....	22
Tanıya Yardımcı Tetkikler.....	22
Tedavi	23
Tıbbi Tedavi.....	24
Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi	25
Ağız İçi Apareyler	26

Cerrahi Tedavi	27
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.....	28
OSAHS'da pVEGF düzeyi	34
MATERYAL ve METOD.....	36
Çalışma Grupları	36
Kullanılan Gereçler.....	37
pVEGF Düzeylerinin Ölçümü.....	38
Verilerin Analizi	39
BULGULAR	40
TARTIŞMA	45
ÖZET	51
KAYNAKLAR.....	53

GİRİŞ ve AMAÇ

Uyku hayatın en önemli komponentlerinden birini teşkil etmektedir. İnsan ömrünün yaklaşık 1/3'ü uykuda geçer. Bu nedenle uykunun fizyoanatomisi, yüzyıllardır bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. M.Ö. 8. Yüzyılda Hesiod adlı araştırmacı uykuyu “ölümün kardeşi” olarak tanımlamıştır. Shakespeare’ın Hamlet ve Cervantes’in Don Kişot adlı eserlerinde uyku “hayatın geçici süre askıya alınması ve rüya görmek için bir şans” olarak değerlendirilmiştir (23). Bu görüşlerin doğru olmadığı bugün için bilinmektedir.

1929’da Hans Berger insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve uyku ile uyanıklık arasında farklı ritimlerin varlığını ortaya koymuştur (58). Bu gelişme; uyku araştırmalarını hızlandırmış ve ilk kez 1966 yılında Gastaut ve arkadaşları polisomnografiyi kullanarak uyku araştırmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır (15).

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OSAHS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (4).

OSAHS, bugün toplumda %1-5 oranında görülmektedir. Bu yüksek prevalansı ile OSAHS, diabetes mellitus, bronş astması gibi hastalıklardan hiç de az görülmemesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olmaktadır (95, 96). Sağlıklı kişilerde bile uykuda birtakım olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan OSAHS’in sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OSAHS’in en ağır etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir ve bu etkiler miyokard infarktüsü ve uykuda ani ölümle dahi sonuçlanabilir (15, 96).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) 34-36 kilodaltonluk, anjiogenetik, heparine bağlı solubl bir glikoproteindir. Bu sitokin apoptozisi, mitogenezi, vasküler permeability ve tonusu içeren birçok endotelial hücre cevabını düzenler (32, 62).

Hipoksi, VEGF sentezini, VEGF gen transkripsiyonunu ve mRNA stabilizasyonunu kontrol eden ana stimulandır. Hipoksemi dışında sentez hücreler glikozsuz kaldığında ve inflamasyonda uyarılır (32, 43).

VEGF fizyolojik ve patofizyolojik anjiogeneizde ana bir rol oynar. Dolaşan VEGF düzeyi ölümünün kardiovasküler hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda ve malignensilerde diagnostik ve prognostik değer tařıdđđı düşünülmektedir (29, 50).

VEGF, OSAHS'da gelişen kardiyak patolojilerin patogenezinde etkin olduğu düşünülen anjiogenetik bir sitokindir. Biz alışmamızda, plazma VEGF düzeylerinin OSAHS'lı olgularda polisomnografik değerlerle korele olup olmadđđđnı göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

OBSTRÜKTİF UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OSAHS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (4).

Tarihçe:

Uykuda solunum bozukluklarının tarihi, insanlık tarihi kadar eskidir. Claudius Aelianus "Various History" adlı kitabında, M.Ö. 3. yüzyılda, Pontus Heraclia'sı olarak bilinen Karadeniz Ereğlisi'nde yaşayan Kral Dionysius'un obstrüktif uyku apne sendromunun tüm belirtilerini taşıdığı bildirilmektedir. Bu kişinin aşırı şişman olduğu, sık sık uykuya daldığı ve horladığı, uyurken apnelerinin geliştiği, ancak vücuduna iğne batırılarak uyandırılabilirdiği belirtilmiştir. Dionysius'un oğlunun da kendisine çok benzediği tarih kitaplarına geçmiştir (10, 57).

Uyku boyunca nefes almanın periodik kesilmesi, ilk olarak 1919 yılında, William Osler'in genç obez hastalarda kontrol edilemeyen uykuya eğilimle karakterize bir sendromu tanımlamasıyla gündeme gelmiştir (15).

19. yüzyıl başlarında İngiliz yazar Charles Dickens "Pickwick" isimli bir klüpte olanları ve buradaki kişilerin özelliklerini, derlediği "The Posthumous Paper of the Pickwick Club" isimli kitapta yazmıştır. Bu kulüpte hizmetkar olarak çalışan Joe isimli kişide şişmanlık dahil obstrüktif uyku apne sendromunun tüm özelliklerini tarif etmiştir (10, 57, 58).

1956'da Burwell aşırı obezite, alveoler hipoventilasyon, periodik solunum ve patolojik uyku hali olan olgusu için C. Dickens'ın romanında bahsettiği Joe karakterine atfen "Pickwickian sendromu" ismini kullanmıştır (57, 58). Günümüzde ise Pickwickian Sendromu ile obezite-hipoventilasyon sendromlu (OHS) olgular kastedilmektedir (103).

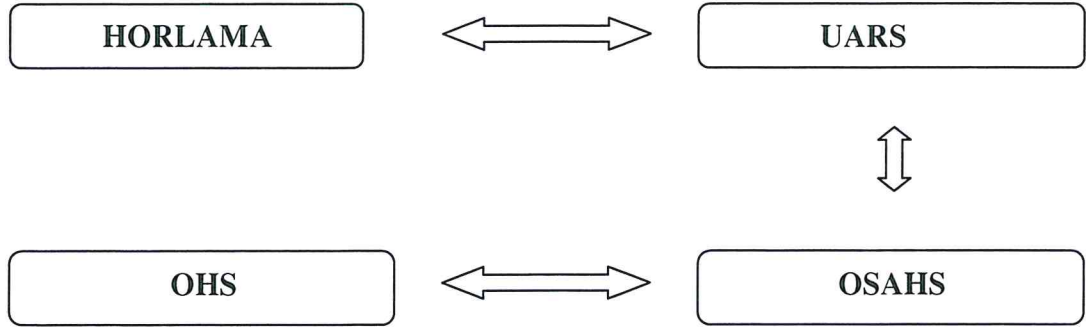
Uyku bozuklukları hakkında en önemli çalışmalar 1957'de Kleitman, Aserinsky ve Dement' in Amerika'da, ardından da Jouvet, Michel ve Mounier' in Fransa'da uykunun REM fazını tanımlamalarıyla başlamıştır. Bunu takiben non-REM / REM

evreleri ayrılmış ve daha detaylı çalışmalar başlatılmıştır (3, 10, 58).

Gastaut tarafından ilk kez 1966 yılında uygulanan polisomnografide bu sendromda tariflenen solunum durmalarının periferik (obstrüktif) tipte olduğu belirtilmiştir. 1967 yılı içinde Jung ve Kuhl Pickwickian sendromu olarak tanımlanan hastalarda uyku sırasındaki solunum özelliklerini tanımlamışlardır (58, 65).

1966 yılında Gastaut, hipersomnolansı ve uyku sırasında sık apneik epizodları olan, obez olgulardan oluşan ilk seriyi yayınlamıştır (15). Guilleminault 1973 yılında bu hastalık için ilk olarak "uyku apne sendromu" ismini kullanmıştır (38).

1984 yılında Lugaresi, horlamanın OSAS'ın başlangıç evresi, ve bu tablonun da komplike hastalığa kadar giden patofizyolojik bir süreç olduğu teorisini ileri sürmüştür (Şekil-1) (65, 88).



Şekil-1 : Uykuda Solunum Bozukluğunun Patofizyolojik Spektrumu

Tanımlar:

Uykuda solunum bozukluklarıyla ilgili en çok tartışma bu konuda yaşanmaktadır. Çünkü tanımlamalarda yorum ve uygulama açısından büyük bir serbestlik bulunmaktadır.

OSAHS ile ilişkili terim ve bozuklukların tanımları aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Apneler üçe ayrılmaktadır (10, 26, 88, 103).

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmaması

Santral apne: Hem hava akımının hem de solunum çabasının olmaması

Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına rağmen devam etmesi

1998'de Boston'da yapılan American Thoracic Society (ATS) kongresinde mikst apnelerin obstrüktif apne olarak değerlendirilmesine karar verilmiştir (2).

Apne indeksi (Aİ): Uyku sırasındaki apne sayılarının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilen değerdir. OSAHS için ilk tanımlama; $AI \geq 5$ veya gece boyunca 30'dan fazla apne ile karakterize bir sendrom şeklinde yapılmıştır (68, 95).

Hipopne: ATS kongresinde hipopne; hava akımında 10 saniye ve daha fazla süreyle en az % 50 azalmayla birlikte oksijen saturasyonunda % 3'lük düşme veya arousal gelişmesi şeklinde tanımlanmıştır (2). Hipopne, apnede olduğu gibi santral yada obstrüktif tipte sınıflanabilmektedir. Ancak bu ayırım klinik çalışmalarda sıklıkla belirtilmemektedir.

Değişik hipopne tanımlamaları aşağıda görülmektedir (74):

- Hava akımında herhangi bir azalma
- Oksijen saturasyonunda (SaO_2) herhangi bir düşme ile birlikte hava akımında %50 azalma
- Hava akımında %50 azalma + SaO_2 'de %4'lük düşme
- Hava akımında herhangi bir azalma + oksijen desaturasyonu veya arousal
- Hava akımında %50 azalma + SaO_2 'de %4'lük düşme veya arousal

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani

geçişlerdir (102). Arousal, apne ve hipopneyi sonlandırır. Bir tür savunma yanıtıdır.

Apne + Hipopne indeksi (AHİ): Uyku sırasındaki apne ve hipopnelerin toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilen değerdir. Bu tanımlama solunum sıkıntı indeksi (SSİ-Respiratory Disturbance Index-RDI) olarak da isimlendirilmektedir (26, 79).

OSAHS tanısı ve ağırlığının belirlenmesinde kullanılan en geçerli kavram AHİ'dir. Ancak AHİ, OSAHS tanısının ekarte edilmesi veya sınıflandırılmasında tek kriter olarak kullanılması sakıncalı olabilir. Nitekim, daha önce AHİ'si 20 ve üzerinde olgular klinik önemi olan olgular olarak değerlendirilirken; günümüzde bu sınırın hastaların mortalite ve morbiditeleri göz önünde bulundurularak 15'e çekilmesi önerilmiştir (99).

Epidemiyoloji:

Prevelans:

OSAHS; her iki cinsten, tüm ırk ve etnik gruplarda, her yaş ve sosyoekonomik düzeyde görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluğudur (70, 96). ABD'de 30-65 yaş grubunda 12 milyon OSAHS'lı olduğu ve bunların da yaklaşık %25'inin orta ve ağır dereceli hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir (70).

1983 yılında prevalans üzerine ilk çalışma Lavie tarafından yapılmıştır. Lavie, apne indeksi 10'dan büyük olgular OSAHS kabul edildiğinde prevalansı %2,7 olarak bulmuştur (61). 1993 yılında Young ve arkadaşları (105) yaptıkları Wisconsin çalışmasında, AHİ'nin >5, >10, >20 oluşuna göre sırasıyla kadınlarda %9, %5, %4; erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi alışılmamış derecede yüksek prevalans düzeyleri saptamışlardır. Ancak bu çalışmada hava akımında %50 azalma yerine, görülebilir azalma hipopne kriteri olarak alınmıştır.

1995 yılında Stradling (95) 80'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını toplayıp AHİ üzerinden değerlendirmiştir. Buna göre OSAHS prevalansı %1 ile 5 arasında değişmektedir.

Ülkemizde OSAHS prevalansı üzerine yapılan çalışmada; habitüel horlaması

saptanan OSAHS'lı olguların prevalansının ülke popülasyonuna uyarlanması sonucu, OSAHS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (54).

Mortalite:

OSAHS, özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel oluşturarak kişilerin morbidite ve mortalitelerini arttırmaktadır. Bu durumun özellikle apne-hipopne sırasında gelişen asfiksi ve arousalların bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Özellikle uykunun REM döneminde ortaya çıkan kardiyak aritmiler, transiyen pulmoner arter basınç değişiklikleri ve post apneik hipoksemilerle hastalar kaybedilmektedir (14, 103).

OSAHS'a bağlı mortalitenin ne oranda görüldüğü konusunda yapılan çalışmalarda yıllık mortalite oranları %2-3 arasında saptanmıştır (15, 40, 100, 103).

Bir çalışmada yaş ortalaması 66 ve AHI'si 10'un üstünde olan 198 olgu 12 yıl süreyle takip edilmiş ve OSAS'a bağlı tahmini mortalite oranının 2.7 olduğu görülmüştür. Bu olgular cohort olgularla karşılaştırıldıklarında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin daha sık olduğu saptanmış ve yaşlılarda sık görülen uykuda "doğal" sayılan ölümlerin uyku ile ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır (14).

OSAHS'lı olgularda mortaliteyi artıran bir diğer neden ise bu kişilerin yaptıkları trafik kazalarıdır. Barbe ve ark. İspanya'da, 60 uyku apneli hastayı ve 60 sağlıklı bireyi trafik kazaları yönünden karşılaştırmışlardır. Uyku apneli hastalarda otomobil kazası yapma riskini yüksek bulmuşlardır (9). Gonzales bu konu üzerine yaptığı bir araştırmada uyku apneli hastaların normal popülasyondan 5 kat daha fazla kaza yaptıklarını bildirmiştir. Bu oranı George (34) 2 kat, Findley (31) 7 kat olarak bulmuşlardır.

Fizyopatoloji:

OSAHS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendromdur (4). Stabil olmayan bir üst solunum yolundaki daralma yada kapanma, bir veya birkaç bölgede (Örn. Velofarenks, orofarenks veya hipofarekste) oluşabilir. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal

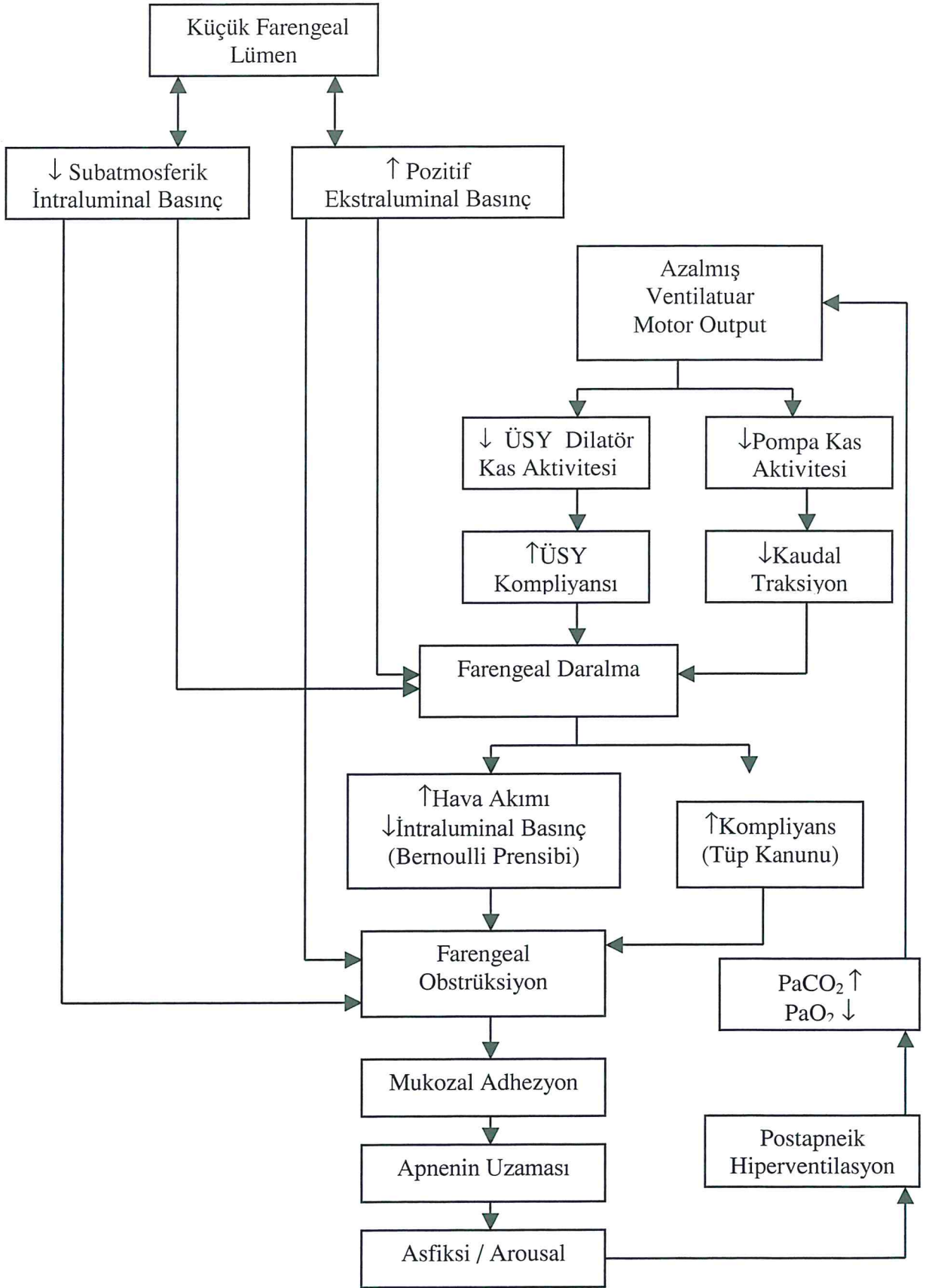
basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatator kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. faktörlerin etkilemesi ile oldukça karmaşık hale gelmektedir. Bu faktörlerin ÜSY obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla birlikte olayın mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (8, 25, 45, 49, 92).

OSAHS patogeneğinde en çok kabul görmüş "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "Starling rezistansı" gibi mekanizmaların birbirini tamamlayıp desteklemesi ile "birleşik teori" oluşturulmuştur.

Birleşik teörinin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur (22, 45).

Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (8, 45).

Farengeal havayolunda daralma farengeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar. Ancak burada anlatılan döngünün nasıl başladığını bilinmemektedir (Şekil-2)(8, 25, 45, 49, 92).



Şekil-2: Uyku sırasında ÜSY obstrüksiyonunun fizyopatolojik mekanizması

Risk Faktörleri:

OSAHS'lı olgularda en yüksek prevalansın erkeklerde ve 40-65 yaş grubundaki obezlerde olduğu bilinmektedir. Prevalansın 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir. OSAHS'a eğilimi arttıran risk faktörleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Yaş
Cinsiyet
Obezite
İrk
Boyun çevresi
Sigara, alkol, sedatif kullanımı
Genetik faktörler
Eşlik eden hastalıklar

Tablo-1: OSAHS'a eğilimi arttıran risk faktörleri

OSAHS'ta prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (68, 95). OSAHS'lı olgularda AHİ yaşla beraber artmaktadır. Bu artış 55 yaşından sonra daha belirgindir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır (79).

OSAHS'ta Kadın/Erkek oranının 80'li yıllarda 1/7-1/8 gibi değerlerde olduğu sanılması nedeniyle bu yıllardaki araştırmaların çoğu erkek popülasyon üzerinde yapılmıştır (95). Oysa 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da yüksek prevalans saptanmış ve her yaş grubu için Kadın/Erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (35, 104, 105).

Obezite OSAHS'a eğilimi arttırmaktadır. OSAHS riski beden kitle indeksi (BKİ)>29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ>40'dan

büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (79, 88). Boyun çevresinin OSAHS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (88). Obezite üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde BKİ ve boyun çevresi değerlerinin OSAHS olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OSAHS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (3).

Irksal ve etnik farklılıkların OSAHS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Ancak Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda AHI'nin beyazlara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bazı ailelerde OSAHS insidansının ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (39). Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (15, 39).

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu enflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromüsküler aktivitesini azaltarak OSAHS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (15, 68, 79).

Eşlik eden hastalıklar: ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromüsküler birçok hastalıkta OSAHS daha sık görülmektedir.

Klinik Özellikleri

OSAHS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gün boyu uyku halidir. OSAHS semptomları fizyopatogenetik olarak ana hatları ile uyku bölünmesi ve hipoksemi sonucu gelişen semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilirler (Tablo-2).

Uyku bölünmesi	Hipoksemi
Gündüz aşırı uyku hali	Kardiyak aritmiler
Yetersiz uyku	Pulmoner hipertansiyon
Bilişsel bozukluklar	Polisitemi
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Sistemik hipertansiyon
Horlama	Miyokard infarktüsü
İmpotans	Serebrovasküler olay
	Ani ölüm

Tablo-2: Fizyopatogenetik mekanizmalarına göre OSAHS semptomları

Horlama; uykuda inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü vibratuar sestir. OSAHS'lı hastaların değişmez semptomudur. Erişkinlerin en az % 20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise % 60'ının horladığı bildirilmiştir (103). 1381 erkek işçide yapılan bir çalışmada horlama %57 saptanmış ve bu horlayan grupta nokturnal apne oranı %4 olarak saptanmıştır (59). OSAHS hastalarında habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri veya yakınlarından öykü almak gerekir (79).

Tanımlı apne; Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apne (tanımlı apne)'dir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler (79, 96, 103).

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH); Uyku sırasında tekrarlayan apneler sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Oluşan hipersomnolans kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bu durum eşler, iş arkadaşları ve işveren tarafından alınacak anamnez ile ortaya çıkarılır. GAUH subjektif bir test olan Epworth uykululuk ölçeği veya objektif testler olan Uyanıklığın Korunması Testi (Maintenance of Wakefulness Test-MWT) ve Multipl Uyku Latansı Testi (Multiple Sleep Latency Test-MSLT) ile kolaylıkla tesbit edilir (1, 37, 51, 79, 88).

Bir çalışmada GAUH olan olgularda OSAHS prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %60 bulunmuştur. Uyku laboratuvarına gönderilen olguların GAUH prevalansı çeşitli çalışmalarda %22-73 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar OSAHS'lı olgularda GAUH'nin sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptom olduğunu desteklemektedir (6).

GAUH'nin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem "Epworth Uykululuk Ölçeği"dir. Epworth uykululuk ölçeği uygulaması basit, geçerliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve öz bildirime dayalı bir ölçektir (1, 88).

Ülkemizde 1999 yılında Ağargün ve ark. (1) tarafından yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında; Epworth uykululuk ölçeği, birincil aşırı uyuması olan hasta grubu ile sağlıklı birey grubu arasında anlamlı bir fark göstermiştir. Çalışmacılar ülkemizde uyku ve uyku bozuklukları ile ilgili yapılacak çalışmalarda genel uykululuk düzeyini ve farklı durumlardaki uykululuk düzeyini ölçmek amacıyla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda üç semptomun birlikte olması belirleyicidir. Köktürk ve ark. (54), OSAHS'da görülen majör semptomlar ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada; yalnızca horlama yakınması olanların %9,4, horlama ve apne şikayeti olanların ise %33,3, her üç semptomu bir arada olanların ise %87,5 olduğunu saptamışlardır.

Kardiyopulmoner semptomlar: Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OSAHS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrı genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabileceği bildirilmiştir (37). OSAHS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir (28, 37, 72, 88).

Nöropsikiyatrik semptomlar: OSAHS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal veya diffüz baş ağrısından yakınır (37, 96).

Epizodik hipoksemi ve uyku bölünmesi, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri gibi "bilişsel bozukluk" olarak nitelendirilen semptomlara neden olabilir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yolaçabilir. OSAHS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler (28, 96).

Fizik muayene:

OSAHS'da hastalığa tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak OSAHS'ın üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında ortak bir çalışma yapılmalıdır.

OSAHS'lı hastaların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. OSAHS için en anlamlı risk faktörlerinden biri olan beden-kitle indeksi hastaların büyük bir kısmında artmıştır. Ancak olguların %40'a yakın bir kısmının da obez olmadığı akılda tutulmalıdır. Bu hastaların boyun çevresinin artmış olduğu fizik muayenede saptanabilir (103).

Hastalarda üst solunum yolu patolojilerine ait; Artmış orafarengal doku (büyük-ödemli uvula, geniş tabanlı posterior tonsiller plika, artmış mukozal katlantılar), uzun-gevşek yumuşak damak ve düşük palatal ark, büyük dil, floppy epiglot, hipertrofik tonsil, lateral farengal bantların kalınlaşması, nasal septum deviasyonu bulguları olabilir (47, 53, 88).

Eşlik eden hastalıkların bulguları da (KOA, hipotiroidi, akromegali) OSAHS tanısına yardımcı olabilir. Çocuk hastalarda gelişme geriliği görülebilir (fasial dismorfî,

kraniofasial anomali, nörolojik hastalıklar, adenoid vejetasyon, hipertrofik tonsil ön planda düşünülmelidir) (37). Polisitemi sıklıkla görülür. %30-50 oranında sistemik hipertansiyon ortak bulgudur. Pulmoner hipertansiyon normalde görülmezken, kronik akciğer hastalığı ve alveoler hipoventilasyon varsa görülebilir. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir (37, 72).

İlişkili Hastalıklar:

OSAHS ile başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin hastalıklar ile nöromusküler hastalıklara kadar birçok hastalık arasında belirgin bir ilişki bulunur. OSAHS bazı hastalıklardan primer olarak sorumlu iken, bazılarında ise eşlik eden hastalığın sadece bir bulgusu şeklindedir.

OSAHS'la ilişkili hastalıklar içinde en sık görülen grubu üst solunum yolu patolojileri oluşturmaktadır. Üst solunum yolu kalibresini daraltan pek çok anatomik bozukluk OSAHS için predispozisyon teşkil eder. Kraniofasial anormallikler, hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon özellikle çocukluk yaş grubunda OSAHS'ın en sık görülen nedenleridir (22).

Shahar ve ark., 2001 yılında kardiyovasküler ve uyku hastalıkları arasında ilişki tespit etmişlerdir. 6424 kişiyi taramışlar ve hastaları yoğun oldukları değerlere göre AHİ'yi 4 gruba ayırmışlardır. Hastaların AHİ değerleri yükseldikçe kardiyovasküler hastalıklarının da arttığını bulmuşlardır. Ayrıca uykuda solunum bozukluğunun koroner arter hastalığından ziyade kalp yetmezliği ve inme ile daha fazla bağlantılı bulunduğunu bildirmişlerdir (93).

Hava yolu obstrüksiyonunun iki ana sonucu vardır. Birinci sonucu; asfiksi, buna bağlı hipoksemi ve ağırlığına göre hiperkapni gözlenebilir. İkinci sonucu da intratorasik basıncın negatif yönde belirgin artmasıdır. Bu iki fizyopatolojik mekanizma sonucu OSAHS'ın kardiyovasküler etkileri görülür (72).

OSAHS'lı olgularda, başlangıçta, intratorasik basınç düşmesi sağ atrial basıncı düşürür. Bu sağ kalbe olan venöz dönüşü artırır. Sonra ventriküler karşılıklı dayanışma mekanizmasının sağ ventrikül volümü artması nedeniyle bozulmasından dolayı interventriküler septum sola şift olur. Bu sol ventrikül kompliyansını, volümünü ve atım

hacmini azaltır. İntratorasik basınçta azalmalar sağ ve sol ventriküllerin transmural basınç farklarının artmasıyla ventrikül geri yüklenmesini artırır. Hem geri yüklenmesinin artması hem de kompliansın düşmesi, sol ventrikül end diastolik basınçta ve sonuçta pulmoner kapiller basınçta yükselmelere neden olur (72). Buraya kadar anlatılan fizyopatolojik süreç OSAHS'a bağlı kardiyovasküler etkilerin temel noktasıdır.

OSAHS'lıların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır ve OSAHS'ın ağırlığı ile ilişkilidir. İdiopatik hipertansiyon tanısı alanların ise %22-30'unun OSAHS'lı olduğu saptanmıştır. OSAHS'lı olgularda obesite, yaş ve alkol tüketiminin sistemik hipertansiyon ile bağlantılı majör faktörler olabileceği gösterilmiştir. Trakeostomi ve nasal CPAP tedavisi ile hipertansiyonun kaybolduğu veya gerilediği gösterilmiştir (12, 21, 56, 71, 72, 73).

OSAHS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar varsa da; koroner arter hastalığı üzerine etkisini ayırmak bilinen ortak risk faktörleri (yaş, obezite, hipertansiyon, v.s...) nedeniyle zordur. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı/ilerlettiği düşünülmektedir (28). Geiser ve arkadaşları, OSAHS'lı olgularda uyku sırasında in vivo trombosit aktivasyonunu saptamışlardır. Onlar, bu aktivasyon artışının OSAHS'lı olgularda görülen kardiyovasküler morbiditeye katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (33). Mekanizması bilinmemesine rağmen, bir çalışmada, OSAHS'lı olgularda plazma fibrinolitik aktivitede azalma gözlenmiştir (78). Ek olarak EKG monitorizasyonu kullanılarak apne epizodları ile miyokard iskemisi arasında sıkı ilişki gösterilmiştir (84).

PSG inceleme sırasında, daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda bile EKG'de iskemik değişiklikler veya anjina tipi semptomlar saptanabilir. OSAHS'lı olgularda ST depresyonu rölatif olarak siktir ve CPAP tedavisiyle azalır. OSAHS'lı olgularda gözlenen sempatik aktivasyonun hipoksemiyle beraber olması ile oluşan kardiyovasküler stresin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (28, 96). OSAHS'lı olgularda koroner arter hastalığı prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, 440 OSAHS'lı olgunun %24,6'sında anjiyografi ile doğrulanan koroner arter hastalığı saptanmıştır (83).

Yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalığı anjiyografi ile doğrulanan 22 hastaya PSG uygulanmış ve 4'ünde (%18) OSAHS saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla diğer risk faktörleri açısından anlamlı fark yok iken, koroner arter hastalığı bulunan grupta OSAHS'ın daha sık görüldüğü bulunmuş ve bunun koroner arter hastalığının gelişimi veya progresyonuna katkıda bulunabilecek önemli bir faktör olduğu kanısına varılmıştır (21).

Yapılan ilk yayımlarda OSAHS'lı olgularda pulmoner hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu bildirilmişse de, yeni yayınlarda pulmoner hipertansiyonun daha az sıklıkla geliştiği bildirilmektedir. Pulmoner hipertansiyonun daha sık olarak eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisi bulunan olgularda olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca bu olgularda, CPAP tedavisi sonrası pulmoner arter basınçlarında düşmeler kaydedilmiştir. Prevalansın %10-20 arasında olduğu yayımlanmıştır. Ağır dereceli OSAHS'lı olgularda bu oran %55'e kadar yükselebilmektedir. Sağ kalp yetmezliğine neden olan pulmoner hipertansiyon ancak %10-15 olguda gözlenmektedir. Bunların çoğu ağır dereceli OSAHS'lı, overlap sendromlu veya obezite-hipoventilasyon sendromlu olgulardır (67, 80, 81). Noninvaziv yöntemler içerisinde pulmoner arter basıncı ölçümünün en iyi yolu doppler ekokardiyografik yöntem ile triküspit regürjitasyon akımının ölçülmesidir (27).

Normal kişilerde non-REM uykusu sırasında serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncın her ikisi de azalır ve REM uykusunda artar. OSAHS'lı olgularda siklik bir paternde intrakraniyal basınç artarken, serebral kan akımı azalır. İntrakraniyal basınçtaki artış, hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon ve apne ile ilişkili sistemik kan basıncındaki ve santral venöz basınçtaki artışlara sekonder gelişir. İntrakraniyal basınçtaki artış OSAHS'lı olguların bir kısmında görülen noktürnal ve sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedenidir. İntrakraniyal basınçtaki artış OSAHS'ın nadir bir klinik prezantasyonu olabilen glokom ile sonuçlanan intraoküler basınç artışına neden olabilir (37, 83).

OSAHS'lı olgularda serebrovasküler kan akımının azalmasına bağlı olarak serebrovasküler olay (SVO) riski de artmıştır. "National Health and Nutrition Examination" verilerine göre 10 yıllık bir izlem sonucu, GAUH ve gece 8 saatten fazla uyku öyküsü olan hastalarda SVO riskinin 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (77, 96).

Entelektüel bozulma, kişilik ve davranış değişiklikleri OSAHS'in iyi tanımlanmış görünümüdür. OSAHS'lı olgulardaki psikolojik testler düşünme, anlama, hafıza ve öğrenme yeteneğinde belirgin defisitler olduğunu göstermiştir. Bilişsel yetersizlik, uykudaki hipoksinin şiddeti ve uyku bölünmesinin derecesi ile ilişkilidir. Hastalığın tedavisi, psikolojik durumu düzeltebilir ve daha az anksiyete ve depresyona neden olur (37, 55, 96).

Libido azalması veya empotans OSAHS ile ilişkilidir. Bu fonksiyon bozukluğunun muhtemelen gündüz aşırı uyku hali veya depresyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (37, 96). Köktürk ve arkadaşları (55) yaptığı çalışmalarında, hafif dereceli OSAS'lı olgularda %53,8, ağır dereceli OSAS'lı olgularda ise %54,5 libido azalması saptamışlardır.

Tanı Yöntemleri:

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek hastalığın prognozu gerekse uygun tedavinin verilmesi bakımından önemlidir. Uyku apne sendromunun tanısında altın standart "polisomnografi" (PSG)'dir (Tablo-3).

1) Klinik Tanı	-Semptomlar -Risk faktörleri -İlişkili hastalıklar -Fizik muayene
2) Radyolojik Tanı	-Sefalografi -BT -MR -Floroskopi -Akustik refleksiyon
3) Endoskopik Tanı	-Nasofarengolarengoskopi
4) Polisomnografi (PSG)	
5) Multipl Uyku Latansı Testi (MSLT) Uyanıklığın Korunması Testi (MWT)	
6) Diğer	-Kan tetkikleri -EKG -SFT -Kan gazları

Tablo-3: OSAHS'de Tanı Yöntemleri

Uyku apne sendromunun tanısında altın standart olan "polisomnografi" (PSG)'nin yeri tartışmasızdır, ancak dünyada ve ülkemizde uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle OSAHS'tan şüphelenilen olguların seçiminde, kesin tanı koydurmasa da PSG öncesi diğer tanı yöntemlerinden de yararlanmak gerekir.

Üst solunum yolunun gösterilmesi:

Sefalometri: OSAHS etyolojisinde önemli yeri olan birçok kraniofasial ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile saptanabilir (91).

Sefalometrik incelemede OSAHS'lı olguların en sık olarak, küçük ve posterior yerleşimli mandibulaya, daralmış posterior hava yoluna, büyük dil ve yumuşak damağa ve inferior yerleşimli hyoid kemiğe sahip oldukları gösterilmiştir (37, 89, 91).

Fırat ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, hyoidin aşağı konumda yerleşmesi apne patogenezinde ve apne derecesinin şiddetlenmesinde en önemli parametre olarak bulunmuştur. Ayrıca dilin özellikle arka kısmının büyük olması veya arkada yerleşmiş olması, maksilla derinliğinin azalması OSAHS'lı grupta anlamlı olarak farklı bulunmuş, beden-kitle indeksi artmış, arka yüz yüksekliği kısa ve kafa tabanı açıları dar olan bireylerin apne gelişimine eğilimli oldukları belirlenmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Üst solunum yolunun nazofarensten larenkse kadar boyutlarını, yumuşak doku ve kemiksel oluşumların kesitsel alanlarını ve komşu dokularla olan ilişkileri hakkında ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak kullanılan, ancak pahalı ve radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir (17). BT çalışmalarının çoğunda OSAHS'lı olgularda üst solunum yolunun özellikle retropalatal bölgede daraldığı tespit edilmiştir. Olguların yarısında dilin normalden büyük ve posterior yerleşimli olması nedeniyle posterior hava yolunun daralmış olduğu gösterilmiştir (89, 91).

Manyetik rezonans (MR): Üst solunum yolunun ve adipöz doku dahil tüm yumuşak dokuların supin pozisyonda aksiyal, sagittal ve koronal kesitsel alan ve hacimlerini en mükemmel şekilde gösterebilen non-invaziv bir tetkiktir (91). Horner ve

ark. (44) aynı kilodaki sağlıklı ve OSAS'lı olguların üst solunum yolu MR incelemelerini karşılaştırdıklarında, OSAS grubunda yumuşak damak, dil ve farenksin destek duvar yapılarında belirgin adipoz doku artışını göstermişlerdir. 1995 yılında ise Schwab ve ark. (90) üst solunum yolunda olan daralmanın yağ yastıklarından değil, lateral farengeal duvarların belirgin olarak kalınlaşmasından dolayı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda üst solunum yolunun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü, uykuda apne sırasında üst solunum yolu ve yumuşak dokularda olan değişiklikleri dinamik olarak görüntüleyebilmesidir (89).

Akustik Refleksiyon: Üst solunum yoluna gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan, radyasyon içermeyen, non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknikle OSAHS'lılarda farenks ve glottisin kesitsel alanlarında belirgin küçülme saptanırken, OSAHS derecesi ile farenksin enine kesitsel alanı arasında korelasyon gösterilmiştir (91).

Nazofarengolarenoskopi: Burundan glottise kadar üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve OSAHS'lı olgulardaki havayolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte radyasyon içermemesi, uyku, uyanıklık ve CPAP tedavisi altında uygulanabilir olması avantajlarıdır (91).

Polisomnografi (PSG):

Uykuda solunum bozuklukları ve diğer uyku bozukluklarını tesbit etmede kullanılan "altın standart" yöntemdir (3, 13). "Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli periyodlarla, genellikle gece boyunca , eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi" şeklinde tanımlanabilir (13).

PSG'de uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametreler birlikte incelenebilir (103). Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler; Elektroensefalografi (EEG), Elektromyografi (EMG - submental), Elektromyografi

(EMG - tibialis), Elektrookülografi (EOG), Elektrokardiyografi (EKG), Oral / Nasal hava akımı, Torako - abdominal solunum hareketleri, Kan oksijen satürasyonu (parmak ucu/kulak memesi), Vücut pozisyonudur.

PSG yapılacak gece hastanın sedatif ilaç, antihistaminik kullanmaması veya alkol almaması gerekir. Bu tür ilaçlar hem apne sayı ve şiddetini artırır, hem de “Periyodik Ekstremitte Hareketi Sendromu (PLMS) ayırıcı tanısını engeller. Çalışma günü ağır fiziksel aktiviteden kaçınılmalıdır. Kahve, çay alınmaması önerilir (13).

OSAHS’da karakteristik PSG bulguları (37):

- ◆ Yüzeysel uykuda artma, derin uyku ve REM uykusu azalma izlenir. Özellikle apne - hipopne sonrası gelişen sık uyanma periyodlarındaki artış göze çarpar.
- ◆ Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80’den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousal’lar saptanır.
- ◆ Klinik önemi olan olgularda $AHI > 20$ ’dir.
- ◆ Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir. Kan oksijen satürasyonu ölçümüyle postapneik ve/veya non-apneik desatürasyon varlığı tesbit edilir.
- ◆ REM uykusu sırasında, apnelerin sıklığının, süresinin, oksijen desatürasyonunun derecesinin ve süresinin arttığı izlenir.
- ◆ Tipik paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenir.
- ◆ Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- ◆ Solunum sesi kaydı yapılmakta ise, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

Bir gecelik PSG sonunda tesbit edilen apne-hipopne indeksine göre OSAHS derecelendirilmesi yapılır (Tablo-4) (99).

AHI	OSAHS DERECEŚİ
< 5	Normal
5 – 15	Hafif
15 - 30	Orta
> 30	Ağır

Tablo-4 : AHI' ye Göre OSAHS Sınıflaması

Multipl Uyku Latansı Testi (MSLT):

Bu test subjektif bir yakınma olan gündüz hipersomnolansını objektif olarak tesbit edip, derecesini belirlemeye yarar. Ayrıca bu test sayesinde OSAHS ile aynı semptomları veren hastalıkların (r: Narkolepsi) ayırıcı tanısı da yapılabilir.

Uyanıklığın Korunması Testi (MWT):

GAUH'ni objektif olarak ortaya koyan uykuya direnci, uykuya eğilimi arttıran ortamlarda uyanık kalma becerisini ölçerek, hesaplayan bir gün içi uygulanan polisomnografik bir prosedürdür. MSLT'nin tersine bu defa hastalardan uyumaması istenir (24, 51).

Tanıya yardımcı tetkikler:

Kesin tanı koydurmasalarda, tanıyı desteklemeleri, OSAHS'ın komplikasyonlarını saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle bu tetkiklerinden yararlanılır.

OSAHS'lı olgularda hipoksiye bağlı eritropoetin yüksekliği nedeniyle polisitemi saptanabilir (48, 75). Ayrıca OSAHS'la ilişkisi bilinen obesite nedenleri, hipotiroidizm ve akromegali de kan tetkikleriyle araŐtırılır.

OSAHS'lı olguların EKG'lerinde aritmiler saptanabilir. Nokturnal aritmiler sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, bradikardi veya taşikardidir. %3 oranında ventriküler taŐikardi gibi daha ciddi ritm bozuklukları veya ani ölümler görülebilir.

SFT OSAHS'lı olgularda normal veya restriktif patern gösterebilir. Bu olgularda OSAHS'la ilişkili olarak iki SFT bulgusu tanımlanmıştır. Bunlar FEF₅₀/FIF₅₀ oranının

>1 olması ve akım-volüm eğrisinde testere dişi paternidir (30).

Gündüz oksijenizasyonu ve alveoler ventilasyonu göstermek amacıyla arter kan gazları analizi yapılabilir. OSAHS'lı olguların %5'inde kronik alveoler hipoventilasyona bağlı olarak gündüz hipoksemisi ve hiperkapnisi görülebilir (30).

TEDAVİ:

Hastalığı tesbit ettikten sonra seçilecek tedavi konusunda değerlendirilmesi gereken pek çok kriter vardır (30).

- ◆ Hasta - hekim arasında iyi bir ilişki kurulmalı,
- ◆ Hastanın eğitimi tedavide mutlak şart olmalıdır.
- ◆ Tedavi seçiminde hastanın yaşı, mesleği, yaşam tarzı, AHİ derecesi, üst solunum yolu anatomisi, günboyu uyku halinin şiddeti, kardiyak problemlerin varlığı ve hastanın psikolojik durumu gözönünde bulundurulmalıdır.
- ◆ Bu değerlendirme sonunda tıbbi veya cerrahi yaklaşım önerilir.

Hasta eğitimi şunları içermelidir (7):

1. Kilo vermek, güçlü bir kas yapısına sahip olabilmek için düzenli bir hayat ve egzersiz programı uygulamalı
2. Uyku öncesi, uyku ilaçları, sakinleştirici ve antihistaminik ilaçlardan kaçınmalı
3. Alkol ihtiva eden içeceklerden uzak durmalı
4. Uyumadan 3 saat önce yemek yemeyi bırakmalı
5. Aşırı yorgunluktan kaçınmalı ve düzenli uyumalı
6. Sırtüstü yatmaktansa, yan yatış pozisyonu denenmeli
7. Yatağınızın baş kısmı ayak kısmından 15-20 santimetre kadar yukarıya kaldırılmalı
8. Aynı odada yatan horlamayan kişinin ilk uyumasına izin verilmeli

Tıbbi Tedavi

Risk faktörlerine yönelik yaklaşım

a) Kilo Verme

Obezite, önemli risk faktörlerinden biridir. Cerrahi yöntemle veya diyetle kilo vererek OSAHS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir. Diyetle kilo verme sonucu apne sıklığında azalma ve polisomnografik düzelme bildirilmiştir. Diyetisyen ile 2-5 yıl süreyle zayıflamada başarısız olanlara cerrahi mide küçültme operasyonları yapılabilir (82, 94).

b) Yatış Pozisyonu

OSAHS'lı olguların pijama sırtlarına dikilerek tesbit edilen sert bir cisim (Ör: tenis topu), veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir. Özellikle hafif dereceli OSAHS'lı olgularda bu yöntemle %64-66 oranında gün boyu uyku halinin düzeldiği bildirilmiştir (82).

c) Alkol, Sigara ve Sedatif Hipnotiklerden kaçınma

OSAHS'lı bireylerin alkol kullanımı ile apne şiddeti ve süresinde artış olmaktadır. Bu nedenle OSAHS'lı olguların alkol kullanmaları engellenmelidir (82, 103). OSAHS'lı olguların narkotik ve benzodiazepin gibi sedatif ajanları kullanması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle semptomların artmasına neden olabilir. Aynı şekilde barbituratların kullanılması da olumsuz etki yapabileceğinden, bu ilaçlardan da kaçınılmalıdır (46, 82). Sigara içiminin kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı, kan oksijen saturasyonunu azalttığı ve üst solunum yolu irritasyonu nedeniyle bırakılması gerekir (82).

d) Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

OSAHS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali iş ve trafik kazalarının iyi bilinen bir nedenidir (9, 31). Risk altındaki bu hastalarda risklerin belirlenmesi ve hastaya bildirilmesi çok önemlidir.

e) Eşlik Eden Hastalıkları Tedavisi

OSAHS'ın pek çok hastalıkla ilişkisi vardır. Bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Bu hastalıklarda, hastalığa özgü tedavi verilmesi OSAHS'ı ortadan kaldırmaktadır. Hipertansiyonlu OSAHS'lı hastalara β -blokör veya α -metil-dopa yerine alternatif olarak ACE inhibitörleri önerilir (82).

İlaç tedavisi

Tedavi ya çok sınırlı hastada başarılı olmuş ya da yan etkilerden dolayı daha fazla kullanılamamıştır. Bu konuda en çok denenilen ilaçlar; Medroksiprogesteron asetat, Protriptiline, Teofilin, Fluoxetine hydrochloride, Clonidine, Asetozolamid'tir (46, 82).

Non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi

CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı) Tedavisi

OSAHS'lı olgularda uyku sırasında gelişen üst solunum yolu obstrüksiyonlarının sürekli pozitif basınç verilerek engellenmesi amaçlanarak 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından CPAP adını verdikleri cihaz geliştirilmiştir (97).

CPAP ile uyku boyunca ÜSY açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal olayların oluşumu engellenir. CPAP tedavisi altında uygulanan PSG ile OSAHS'lı olgularda uyku boyunca obstrüktif apne-hipopnelerin ve horlamaların yok olduğu, artmış solunum çabası ve kalp atımlarının normale döndüğü, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı gösterilmiştir. CPAP ile geçirilen ilk gecede arousallar ve uyku bölünmeleri kaybolur, sıklıkla azalmış olan nonREM evre 3-4 ve REM uykusunda artış ortaya çıkar (20, 97).

OSAHS'lı olgularda CPAP tedavisi ile uyku sırasında solunumsal parametreler ve uyku kalitesi düzelir. Böylece hem gece ve gündüz gözlenen semptomların hemde tüm sistemlere yansıyan patolojilerin düzelmesi sağlanır (20, 80).

1997 yılında ASDA'nın yayımladığı CPAP tedavi endikasyonları şunlardır (5):

1. Semptomları göz önüne almaksızın Aİ en az 20 veya AHİ en az 30 olan olgular

2. AHİ en az 10 olan ve gündüz aşırı uyku hali olanlar
3. Solunumsal arousal indeksi en az 10 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan olgular

Bu tedavinin uygun olmadığı durumlar ise; Nasal polip, nasal septum deviasyonu, Obstrüktif tonsiller hipertrofi veya adenoid vejetasyon, Kronik rinit veya sinüzit, Konjenital anomaliler: Mikrognati, retrognati.

Uzun süre CPAP kullanan hastaların cihazı kullanmayı bıraktıklarında başlangıca göre daha az uykuda solunum bozukluğu şikayeti olduğuna dair ön çalışmalar vardır. Ayrıca bu olguların CPAP titrasyonunu azaltmak veya cihazdan tamamen kurtulabilmeleri için mutlaka kilo vermeleri de gerekmektedir (20).

BiPAP (Bifazik pozitif hava yolu basıncı) Tedavisi

BiPAP ilk seçenек tedavi yöntemi değildir. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka bir nedenle CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda denenmelidir. BiPAP, EPAP ve IPAP basınçlarının yanısıra, IPAP'dan EPAP'a geçişte akım tetikleyici ve zaman sınırlayıcı fonksiyonları da sisteminde barındırabildiği için aynı zamanda bir noninvaziv mekanik ventilatör olarak kullanılabilir. Dolayısıyla OSAHS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (KOAHS, restriktif akciğer hastalıkları, obezite-hipoventilasyon sendromu vs.) BiPAP tercih edilmelidir (42).

Ağız içi apareyler

Amaçları, ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansını düşürmek ve ÜSY'nun kollabe olmasına engel olmaktır (69). Ağız içi apareyler, dili önde tutan araçlar ve mandibulayı öne ilerleten araçlar olmak üzere 2 tiptir. Kato ve ark. (52), mandibulanın her 2 mm'lik öne ilerletilmesiyle nokturnal desaturasyon sayı ve ciddiyetinde yaklaşık %20 gelişme saptamışlardır.

Ağız içi aparey endikasyonları:Basit horlama (AHİ<5), kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OSAHS, CPAP

tedavisinin reddeden ya da tolere edilemediği orta/ağır dereceli OSAHS, Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalar (99).

Cerrahi Tedavi

Kilo verme, sedatif ilaç kullanmama, yatış pozisyonu gibi genel öneriler yapılan hastalarda eğer obstrüksiyonun yeri tam olarak saptanabiliyorsa cerrahi tedavi uygulanabilir. Cerrahinin yeri esas olarak “Düzeltilme Cerrahisi” şeklinde olmalıdır. Nasal anatomik düzeltmeler öncelikle olmak üzere cerrahi düzeltmeler yapılır (7, 63).

Trakeostomi ağır OSAHS olguları için CPAP/BiPAP tedavisine alternatif olabilecek tek cerrahi yöntemdir. CPAP’ın yetersiz kaldığı veya tolere edilemediği ağır OSAHS olgularında endikedir. Ayrıca, noktürnal hipoksemisi ile ilişkili belirgin koroner arter ve serebrovasküler hastalığı olanlarda, ağır dereceli obstrüktif hastalığı olanlarda trakeostomi gerekebilir (63).

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

(VEGF)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) 34-36 kilodaltonluk, anjiogenetik, heparine bağlı solubl bir glikoproteindir. Bu sitokin apoptozisi, mitogenezi, vasküler permeability ve tonusu içeren çoklu endotelial hücre cevabını düzenler (32, 62).

VEGF ilk olarak 1983'de tümörlerin vasküler permeabilitesinden sorumlu faktör olarak izole edilmiştir. 1989'da endotelial hücre proliferasyonun ölçülmesinden sonra izole edilmiş ve klonlanmıştır. 1990'da tümörlerdeki TNF tedavisinden sonra endotel bağımlı fibrin oluşumu lokalizasyonunu açıklayan faktör olarak tekrar tanımlanmıştır (19).

VEGF özel bir mitojen, endotelial hücreler için yaşamsal bir faktör olup fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki anjiogenezin anahtar bir düzenleyicisidir. VEGF, embriyonik kas oluşumu, diş üreme bölgelerinde kan damarlarının siklik gelişimi ve yara iyileşmesi sırasındaki kapiller oluşumunun normal gelişimi için gereklidir (50).

Başlangıç çalışmaları sağlıklı yetişkin hayvanlarda akciğerlerin, böbreklerin, kalbin ve adrenal bezlerin VEGF geninin salındığı dominant yerler olduğunu göstermiştir (11). Bugün bütün dokuların büyüme faktörü üretme potansiyeli olduğu varsayılır (50).

Fibroblast growth factor (FGF-4), Platelet-derived growth factor (PDGF), Tumor necrosis factor-beta (TNF- β), Keratinosit büyüme faktörü (KGF), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Interleukin-1 (IL-1), IL-6 ve nitrik oksit gibi çeşitli sitokinler ekstraselüler dokuda spesifik yolla VEGF gene ekspresyonunu uyarır (29, 32, 50). VEGF'nin bilinen 3 reseptörü (VEGFR) vardır. Bunlar Flt-1 (VEGFR-1), KDR (VEGFR-2, Flk-1) ve Flt-4 (VEGFR-3)'tür. VEGF, ilk olarak endotelial hücrelerde baskın üretilen Flt-1, KDR ve Flt-4 tirozin kinaz reseptörlerini yüksek affiniteyle bağlar, KDR hemopoetik stem hücrelerinde, megakaryositlerde, retinal hücrelerde bulunurken Flt-1 ayrıca trofoblastlarda ve makrofajlarda bulunur. Flt-4 dağılımı venlerle ve lenfatik damarlarla sınırlandırılmıştır. Flt-1 ve KDR üretimi VEGF'ninkinden daha az olsa da hipoksiye cevap sırasında artar. VEGF'nin

antiapoptotik ve mitotik fonksiyonlarına KDR arabuluculuk eder (19, 50). VEGF salınımı IL-10 ve IL-13 tarafından inhibe edilir (32).

VEGF'nin mRNA alternatif bağlanmalarından dolayı 121-145-165-183-189-206 aminoasitten oluşmuş en az 6 izoformu vardır. VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ genellikle ilk dominant türlerdir. Fakat birçok dokuda VEGF₁₈₉ görülmüştür. Plasental büyüme faktörü (PIGF), VEGF'nin tamamlanmış ikinci formülüdür (19, 29, 32, 50, 76).

Prostaglandinler, adenosin gibi küçük molekülleri içeren bir grup anjiogenetik faktörün ve transforming growth factor-alfa (TGF- α), basic fibroblast growth factor (bFGF), Transforming growth factor-beta (TGF- β), TNF- α , KGF, PDGF gibi bir çok sitokinin VEGF gen ekspresyon upregülasyonu yaptığı gösterilmiştir (16).

VEGF direkt yada indirekt mekanizmalarla anjiogeneze yol açar. VEGF, bir yandan proliferasyon, göç ve kendi gen ekspresyon paternini değiştirmek için mikrodamarlar yanında uzanan endotelial hücreleri uyarırken, öte yandan da mikrovasküler endotelial hücreleri aşırı geçirgen hale getirir. Böylece anjiogenezi destekleyen ekstrasellüler matrikste çok büyük değişikliklere yol açar ve ekstrasellüler boşluğa plazma proteinleri yayılır. Bu ilkeler tümörlerde, fizyolojik mekanizmalarda ve non-neoplastik patolojilerin bir çok örneğinde anjiogenez ve yeni stroma gelişimini içeren fizyolojik durumlarda geçerlidir (16). Monositlerde VEGF sadece göçü ve aktivasyonu başlatmaz ayrıca granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve IL-4 tarafından başlatılan dendritik hücre başkalaşmasını da engeller (19).

Erken embriyonik gelişim sırasındaki vaskülogenezde merkezi düzenleyici olarak önemi hedefli gen bozulmuş deneyleriyle açıkça gösterilmiştir (32). Hamilelik sırasında VEGF, trofoblastların proliferasyonu, embriyonik damarların gelişimi ve uterustaki hem maternal hem de fetal kan damarların büyümesi için gereklidir (19, 29, 50).

Hipoksi, VEGF sentezini, gen transkripsiyonunu ve mRNA stabilizasyonunu kontrol eden ana stimulandır. Ayrıca VEGF sentezi, hücreler oksijen ya da glukoz açısından yetersiz kaldığında ve inflamatuvar reaksiyonlarda da uyarılır. Yapılan son çalışmalar VEGF'nin hiperlipidemili ve hipertansiyonlu hastalarda arttığını göstermiştir (32, 43).

Deney hayvanlarında ve hasta insanlardaki denemeler, koroner ve periferik arteriyel stenozda VEGF'nin terapötik potansiyelini göstermiştir. VEGF ayrıca, proliferatif retinopati, romatoid artrit (RA), psoriasis ve kanserlerde görülen anormal anjiogenezde de etkilidir. Tümör hücreleri VEGF'yi yapısal olarak fazla salgılama eğilimindedir (50).

VEGF mRNA'nın üretiminin artması ve VEGF protein sentezi tümör anjiogenezinde kritiktir. Tümör hücresindeki özel gen değişimleri normoksik durumlarda bile VEGF'nin aşırı üretimine neden olur. Kondo ve ark. ilk kez; kanserli hastalar için VEGF'yi serumda teşhis belirleyicisi olarak tanımlamışlardır. VEGF'nin artmış serum konsantrasyonları; beyin, akciğer, gastrointestinal, hepatobilier, renal, overian vb. kanserlerde ölçülmüştür; (50).

VEGF tümör yayılımında temel bir rol oynamaktadır. VEGF kan damarlarının geçirgenliğini, plazma proteinlerinin ekstravazasyonunu, stromal hücrelerin invazyonunu, tümörü besleyen ve metastaza neden olacak yeni damar oluşumunu başlatır (32, 50).

VEGF vasküler sızıntıya ve lökosit mobilizasyonuna sebep olarak inflamatuvar sürece katkıda bulunur. Serbest VEGF'nin artmış konsantrasyonları RA, POEM Sendr., Kawasaki Hast.'da içeren birçok çeşit otoimmün ve infeksiyöz inflamatuvar hastalıkta da ölçülmüştür. Bu artışın sadece lökosit ve trombositlerden salınan VEGF ile değil, inflame organlardan sirkülasyona sitokinlerin saçılmasıyla da ilgili olduğu düşünülmektedir (50).

Kalbin iskemisi serum serbest VEGF konsantrasyonlarında akut artışa neden olabilir. Akut miyokard infarktüsünde (MI) hastalara heparin uygulanması VEGF değerlerini birden düşürür. Kronik damar hastalığı ve orak hücre anemili hastalardaki problem olan periferik mikrosirkülasyonların bozulması VEGF konsantrasyonunda artışa neden olabilir. Diabet hastalarında görülen serbest VEGF konsantrasyonundaki artma, azalmış glukoz metabolizmasına veya anjiopatiyle ilişkili periferik hipoksiye bağlıdır (50). Önemli olarak Lip ve ark. (64), diabet yada iskemik retinal ven oklüzyonuna ikincil olarak proliferatif retinopati hastalarının başarılı lazer tedavisinden sonra plazma serbest VEGF'lerinde belirgin bir azalma rapor etmişlerdir.

Anjiogenezdeki anahtar bir mediatör olan VEGF'nin hipoksik durumlarda kardiyak miyositlerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotelial hücrelerde bununla birlikte MI'ı takiben kalp dokularında upregüle olduğu gösterilmiştir. VEGF'nin sirküle olan konsantrasyonu akut MI'dan hemen sonra, inmeden sonra ve siyanotik konjenital kalp hastalıklı çocuklarda yükselmiştir. VEGF'nin invivo dışarıdan uygulanmasının iskemik myokardiyuma kollateral kan akışını arttırdığı gösterilmiştir (60).

Anjiogenezdeki rolü bir yana şu anki çalışmalar VEGF'nin aterojenik sürece kendi başına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (60). VEGF sebebiyle monosit aktivasyonu ve göçü, düz kas hücrelerinin büyümesinin düzenlenmesi, insanlarda koroner ateroskleroz gelişimiyle yakın bir şekilde bağlantılı bulunmuştur. VEGF'ye bağlı hiperpermeabilite yada endotel tabakasındaki sızıntı, fibrinojenide içeren plazma bileşiklerinin kaçabilmesine ve bunların kollajen bazal membran ile temasa geçerek fibrin-jel oluşumunun yükseltgenmesine yol açabileceğini belirtilmiştir (18, 60).

VEGF, aynı zamanda ateroskleroz olsun olmasın komplike olmayan hiperlipidemili hastalarda yüksektir ve lipid düşürücü tedavi ile düşürülebileceği saptanmıştır. Bunun gibi komplike olmayan ve tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonlu hastalar, kontrol hastalarına oranla daha yüksek plazma VEGF konsantrasyonuna sahiptir ve bu yüksek değerler kan basıncının normale getirilmesiyle düşürülebilmektedir (60).

Maloney ve ark. (66), aşırı yüksek rakımlarda hipoksiyle ya da akut dağ hastalığıyla ilişkili olarak, dağcılarının plazmalarında serbest VEGF konsantrasyonlarının artmadığını bulmuşlardır. Dolayısıyla yüksek rakımda çalışan atletlerde ölçülen yüksek serum VEGF konsantrasyonları, hipoksik strese çok immun sistemin aktivasyonuna bağlanmıştır (85). Sigara içmekten kaynaklanan akut doku hipoksisi, artan plazma serbest VEGF konsantrasyonları için ana uyarıcı değildir. Bununla birlikte, siyanotik konjenital kalp hastalıklı çocukların sistemik arterlerinden ve süperior vena kavadan elde edilen serumlarında saptanan yüksek VEGF konsantrasyonları, sistemik hipoksiye cevapta VEGF sentezinin bölgesel uyarılmasını gösterebilir (50).

VEGF fizyolojik ve patofizyolojik anjiogenezde ana rol oynadığından, dolaşan VEGF düzeyinin ölçümü kardiovasküler hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda ve malignansilerde diagnostik ve prognostik değer taşır (29, 50).

VEGF, vasküler permeabilitede ve angiogenizin lokal kontrolünde önemlidir. Farmakoterapotik denemelerde ve genetik mühendisliğinde, vasküler bozulmalarda VEGF ile yapılan anjiogenezi uyarmak için ve tümör yayılımında bu prosesi baskılamak için girişimlerde bulunulmuştur. Bununla birlikte hala sirküle olan bir hormon olarak VEGF'nin rolü ile ilgili bazı sorunlar durmaktadır. Sağlıklı deneklerde serum VEGF'nin plazma konsantrasyonları genellikle çok düşüktür. Bu büyüme faktörünün düşük konsantrasyonları endotelyum ve endotelial bariyerlerden temel transportun sağlanabilirliği açısından önemli olabilir (50).

Plazma VEGF için iki ana depo vardır. Birinci depo kısmını VEGF'yi alan ve vivo yada vitro aktivasyonda bırakan trombositler oluşturur. Bu yüzden VEGF incelemelerinde serum önerilmez. Diğer depo kısmını VEGF'yi bağlayan α_2 -makroglobulin ve sFlt-1 adlı plazma proteinleri oluşturur. Plazmadaki sFlt-1 kısmının VEGF bağlama kapasitesi hamilelik sırasında büyük oranda artar. Malignansilerde ve inflamatuvar hastalıklarda VEGF gen ekspresyonu büyük oranda uyarılır. Genetik olarak tespit edilmiş, tümör hücreleri tarafından aşırı üretilmiş, tümör oksijenizasyonunu geliştirmek için terapotik stratejinin ilgi alanı olan VEGF'nin hipoksi indüklenmiş gen ifadesinden daha önemli olduğu düşünülür. Plazma VEGF ölçümünün kanser hastalarının teşhisinde ve tedavinin görüntülenmesinde artan bir rol üstleneceği beklenmektedir (29, 50).

VEGF'yi ölçmede hücre proliferasyon testleri, reseptör bağlanma değerlendirilmesi veya immunassayler kullanılabilir. Molekülün biyolojik aktivitesi olmadığı bile VEGF'nin antijenik belirleyicilerinin tespit edilmesine rağmen immunassayler klinik kullanımda tercih edilmektedir. ELIZA için rekombinant VEGF reseptör molekülleri kullanılmaktadır. Dolaşımdaki VEGF'yi ölçmeye yönelik bazı değerlendirmeler sadece VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ ölçerken bazıları da bunların toplamını ölçer (50).

VEGFR-1 (sFlt-1) çözünen formları dolaşımdaki VEGF ile etkileşime girer. Total VEGF konsantrasyonu kompetitif bağlanma assayleri ile değerlendirilebilir (Ör: RIA, Fluorometric-ELIZA) (50).

VEGF'ye spesifik monoklonal antikorlarla kaplı tabakanın yer aldığı sandviç

tekniki kullanılarak capture-ELIZA yöntemi ile selektif olarak serbest VEGF tespit edilir.

Farklı değerlendirme metodları ile dolaşımdaki VEGF büyük varyasyonlar gösterir. Sağlıklı bireylerde; Kompatitif-ELIZA ile ölçülen total VEGF konsantrasyonu 3-25 µg/L'dir, RIA ile ölçülen 1 µg/L. Ortalama serbest VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ konsantrasyonları sırası ile 19 ng/L, 42 ng/L'dir. Tüm bu değerler cinsler arası fark göstermez. Plazma ile karşılaştırıldığında serum VEGF_{121/165}'in ortalama değerleri oldukça geniştir, ortalama 10-300 ng/L (50, 101).

Plazma ve serum konsantrasyonları arasındaki fark pıhtılaşma sırasında trombositler ve diğer kan hücrelerinden VEGF salınımına bağlanır. Daha yakın bir gözlemlerle, serum VEGF konsantrasyonu, periferik dokular tarafından VEGF sentezinden ziyade kan trombosit sayımlarını yansıtır. Serum VEGF konsantrasyonları ayrıca pıhtılaşma süresince ve ısı ile artar. Trombositlere ek olarak, lökositlerde VEGF salgılayabilir. Serbest VEGF_{121/165}'in kan hücrelerinde (445 ng/L) ve plazmada (19 ng/L) ayrı ölçümleri serum örneklerinde kan hücreleri kaynaklı VEGF ilişkisinin üstünde durur (41, 50, 101).

VEGF ölçümleri için Sitratl, EDTA'lı yada heparinize plazmalı cam tüpler tercih edilen materyaldir. Kan alındıktan sonra 2 saat içinde plazma -40 ile -80°C arasında dondurulmalıdır. Alternatif olarak kan, trombosit stabilizasyonu için sitrat, teofilin, adenosin ve dipiridamol içeren CTAD tüplerine konulabilir (50).

OSAHS'DA pVEGF DÜZEYİ

OSAHS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (4). Yetişkin nüfusun %1-5'ini etkileyerek genel toplum sorunu olmaktadır. OSAHS'lı olgularda uyku sırasında görülen apneik ve/veya hipopneik olaylara bağlı olarak olguların çoğunda oksijen saturasyonları %50 düzeylerine düşmektedir (95, 96).

Dokuların hipoksiye veya iskemiye karşı önemli fizyolojik adaptasyonel cevabı yeni kan damarı oluşumu olan anjiogenezdir. İskemik doku veya organ, kan desteğini arttırarak azalan oksijen konsantrasyonunu dengeler.

Hipoksi, VEGF sentezini, gen transkripsiyonunu ve mRNA stabilizasyonunu kontrol eden ana stimulandır (43). Sık tekrarlayan apneik epizodlar ve buna bağlı görülen hipoksi nedeniyle OSAHS'lı hastalarda VEGF düzeyi artmaktadır.

Imagawa ve arkadaşları (48), insanların hipoksiye nasıl adapte olduğunu daha iyi anlayabilmek için 106 ciddi OSAHS'lı hastanın hemoglobin, serum eritropoetin ve VEGF seviyelerini ölçmüşlerdir. Sonuçlar geçici hipoksinin hemoglobini arttırdığını göstermiştir. Bunun yanında eritropoetin düzeylerinde az bir artış ve VEGF düzeylerinde büyük miktarlarda artma bulmuşlardır. Ciddi OSAHS'lı olgulardaki VEGF düzeyinin hipoksiye neden olan diğer hastalıklarda görülenden daha fazla olduğu saptanmıştır.

Lavie ve arkadaşları (60), OSAHS'lı hastalarda dolaşan VEGF'nin yüksek konsantrasyon gösterdiğini saptamışlardır. OSAHS hastalarında VEGF düzeyinin aynı yaştaki horlayan ve genç yetişkin sağlıklı katılımcılara oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır. VEGF konsantrasyonunun sendromun ağırlığını gösteren AHİ indeksi ile korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, nCPAP tedavisi sonrası hipoksemisi düzelen hastalarda VEGF düzeyinin de azaldığını bildirmişlerdir.

Gozal ve arkadaşları (36), OSAHS'lı çocuklar ve yetişkinler için VEGF düzeylerini çok az hasta ve hasta olmayan bireylere oranla belirgin bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Ayrıca VEGF konsantrasyonu ile AHİ ve oksijen saturasyonu arasında belirgin bir korelasyon bulmuşlardır. Ve doku oksijen alımının düzenlenmesinde rol

oynadığı sonucuna varmışlardır.

Schulz ve arkadaşları (87), VEGF serum seviyelerinin ciddi hipoksili hastalarda yükseldiğini ve nokturnal oksijen derecesiyle bağlantılı olduğunu saptamışlardır. Bunun, OSAHS bağlantılı kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesini dengelemek için adaptasyon mekanizması olabileceğini bildirmişlerdir.

Teramoto ve arkadaşları (98), OSAHS'lı olgularda serum VEGF seviyelerinin nokturnal hipoksiye bağlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir.

Biz de çalışmamızda, kardiyak morbidite, mortalite ve OSAHS'ın ağırlığı ile ilgili olduğu düşünülen VEGF'nin OSAHS'lı olgularda Polisomnografik değerlerle korele olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda Ocak 2003 – Mayıs 2003 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Grupları

Bu çalışmaya, merkezimize “kendisi bilgilenererek gelen yada başka bir birimden refere edilen” ilk kez ve ardarda başvuran hastalar kabul edildi.

Çalışmaya:

- 1) 25-70 yaşları arasında (Kadın/erkek ayrımı yapılmadan),
- 2) Ortak yakınmaları habitüel horlama, tanıklı apne ve/veya günboyu uyku hali olan,
- 3) Bir gecelik PSG inceleme sonucu apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olan,
- 4) Uyku etkinliği en az %60 veya daha fazla olan olgular dahil edildi.

Bu kriterlere uymayan:

- 1) Yaşı 25'ten küçük veya 70'ten büyük olgular,
- 2) Kronik solunum yolu hastalığı (KOA, Bronş Astması, vb.) bulunanlar,
- 3) Hipotiroidisi olanlar,
- 4) Class II (progeni) ve class III (retrogeni) çene oklüzyon anormalliği olanlar,
- 5) Önceden horlama şikayetine yönelik operasyon geçirmemiş olgular,
- 6) Uyku etkinliği %60'ın altında olanlar,
- 7) Kanseri bulunan veya kanser şüphesi nedeniyle tarama yapılanlar,
- 8) Kronik inflamatuvar bir hastalığı bulunan veya BK-Sedimentasyon yüksekliğine sahip bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Seçilen olgulara öncelikle OSAHS tanısına yönelik standart bir anket formu ve Epworth Uyku Testi uygulandıktan sonra tüm sistem fizik muayeneleri, solunum fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve sedimentasyon düzeyi, total biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, ASO-RF-C₃-C₄ testleri, EKG, arter kan gazları, PA akciğer grafileri PSG öncesi tamamlandı. Krikotiroid membran seviyesinde boyun çevreleri ölçüldü. Olguların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalara

Doppler Ekokardiyografi yapılarak Pulmoner arter basınçları (PAB) ve sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi. Bütün hastalara KBB kliniği tarafından endoskopik muayene yapıldı. PSG uygulanacağı gün hastalara alkol almamaları, öğleden sonra test uygulanacağı saate kadar uyumamaları ve PSG uygulanacağı günün bir hafta öncesinden itibaren herhangi bir sedatif ilaç kullanmamaları söylendi.

PSG ve laboratuvar tetkikleri sonrası obezite hipoventilasyon sendromu, Üst Solunum Yolu Direnç Sendromu gibi OSAHS dışı uykuda solunum bozukluğu olan olgular, lökositoz, trombositoz, hipotiroidi, malignite, inflamatuvar hastalıklara (Ör. RA,...) sahip olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma ya dahil edilme kriterlerine uyan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 41 erkek ve 8 kadın toplam 49 olgu ve herhangi bir yakınması bulunmayan 12 erkek ve 8 kadın toplam 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Ortak yakınmaları habitüel horlama, tanıklı apne ve/veya günboyu uyku hali olup PSG inceleme sonucu apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olan olgular OSAHS kabul edilerek çalışma programına alındı. Tüm olgulara ve kontrol grubuna öncelikle çalışma ve amacı anlatılarak onayları alındı. Çalışmaya katılan olgulardan ve kontrol grubundan PSG incelemenin ertesi sabahı saat 07:00'da EDTA'lı tüpe 5cc venöz kan alındı. Alınan kan 1 saat içerisinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Her hastadan iki adet 1 cc'lik plazma örneği ayrılarak çalışma yapılincaya kadar -20 derecede saklandı.

Kullanılan gereçler:

Anket Formları

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Uyku Bozuklukları Laboratuvarı anket formu tüm olgulara uygulandı. Bu forma olguların kimlik bilgileri, öz ve soy geçmişine ait bilgileri, OSAHS tanısına yönelik semptom ve bulgular, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

İkinci olarak, subjektif bir test olup gün boyu uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem olan "Epworth Uykululuk Ölçeği" uygulandı.

Polisomnografi

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda bulunan Oxford Medilog SAC-SRI cihazı ile uyku yeterliliğinin (sleep efficiency: uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranı) en az %60 ve daha fazla olmasına dikkat edildi.

Standart ölçüm parametreleri olarak EEG, EOG, EMG(Çene ve tibialis anterior), EKG, torako-abdominal hareketler, vücut pozisyonu, oro-nazal hava akımı, trakeal mikrofön ve pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı.

Uygulanan Yöntemler

Polisomnografik çalışmada apne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımının durması olarak değerlendirildi. Torako-abdominal hareketlerin varlığına rağmen apne varsa "obstrüktif", apne ile birlikte solunum çabası da yoksa "santral", başlangıçta santral tipte olan apne solunum çabası başlamasına rağmen devam ediyorsa "mikst apne" olarak yorumlandı. 1998'de Boston'da yapılan ATS kongresinde mikst apnelerin obstrüktif apne olarak değerlendirilmesine karar verildiğinden dolayı; bizde mikst apneleri obstrüktif apne olarak değerlendirdik. Hipopne ise; hava akımında 10 saniye ve daha fazla süreyle en az %50 azalmayla birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişmesi şeklinde yorumlandı (2).

Kayıt sonrası manuel skorlama ile uyku, solunum ve kardiyak değerlendirme yapıldı. Böylece uyku evrelemesi, solunum paternindeki değişiklikler (apne, hipopne, arousal, vb), kalp hızındaki değişiklikler, aritmilerin varlığı ve PLMS skorlaması kaydedildi.

PSG çalışması sonucu AHI'si 5'den büyük ve obstrüktif/mikst apnelerin toplamı total apnelerin %80'inden fazla olan olgulara OSAHS tanısı kondu.

pVEGF Düzeylerinin Ölçümü

İnsan Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (hVEGF) düzeyleri; hVEGF ELISA testi (BioSource, Nivelles, Belgium) kiti ile çalışıldı.

BioSource hVEGF kiti katı fazlı Sandviç-ELISA yöntemidir. Bu yöntemde hVEGF için spesifik poliklonal antikorlarla kaplı mikropiplaklar kullanılır. İlk inkübasyonda hasta ve kontrol örneklerinde bulunan hVEGF antijenleri antikorlara bağlandıktan sonra hVEGF spesifik monoklonal antikorlar eklenir. Daha sonra eklenen enzim ve substrat ile oluşan rengin miktarı değerlendirilir. Oluşan rengin koyuluğu direkt olarak örnekteki hVEGF konsantrasyonu ile orantılıdır.

Bu yöntemle tespit edilen en düşük değer 5 pg/mL'dir. 15 sağlıklı bireyde yapılan ölçümlerde plazma VEGF değerlerinin 0-120 pg/mL (ortalama: 20 pg/mL) arasında değiştiği gözlenmiştir.

Verilerin Analizi

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak SPSS for windows 10.0 ortamında bilgisayara kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmede Kruskal Wallis Testi ve Mann Whitney-U analizi uygulandı, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Polisomnografik çalışma sonucu uyku süresi ve niteliği yeterli bulunmayan ve AHİ değeri 5'den küçük olan 12'si erkek ve 3'ü kadın toplam 15 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, AHİ değeri 5'den büyük bulunarak OSAHS olarak kabul edilen 34 olgu ve 20 sağlıklı birey üzerinden değerlendirildi.

Çalışmaya kabul edilen OSAHS'lı olguların 5'i kadın (%14,7) ve 29'u erkekti (%85,3). Ortalama yaş $48,7 \pm 10$ ' idi. Beden kitle indeksi (BKİ) $32,7 \pm 5,7$ ' idi. Boyun çevresi (BÇ) $43,8 \pm 3,7$ ' idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı $41,4 \pm 5,8$, BKİ $23,2 \pm 3,6$ ve BÇ $34,4 \pm 2,7$ ' idi. OSAHS'lı olguların ve kontrol grubunda bulunan bireylerin demografik özellikleri tablo-5'de sunulmuştur. Tabloda da görüldüğü üzere hasta ve kontrol grubunda bulunan bireyler arasında beden kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümü değerlerinde fark saptanmıştır.

Tablo-5: Olguların Demografik Parametreleri

	OSAHS	Kontrol	
Olgu Sayısı (E/K)	34 (29/5)	20 (12/8)	
Yaş (ort \pm SD) (sınırlar)	$48,7 \pm 10$ (31 – 67)	$41,4 \pm 5,8$ (26 – 50)	$p > 0,05$
BKİ (ort \pm SD) (sınırlar)	$32,7 \pm 5,7$ (24,8 – 49,9)	$23,2 \pm 3,6$ (18,6 – 33,2)	$p < 0,05$
BÇ (ort \pm SD) (sınırlar)	$43,8 \pm 3,7$ (36 – 51)	$34,4 \pm 2,7$ (30 – 39)	$p < 0,05$

Gündüz aşırı uyku hali bulunan OSAHS'lı olguların beklendiği gibi Epworth Uykululuk Ölçeği sonuçları yüksek olarak değerlendirildi (Tablo-6).

Tablo-6: OSAHS'lı olguların Epworth Uykululuk Ölçeği Sonuçları

	OSAHS	Kontrol
Olgu Sayısı (E/K)	34 (29/5)	20 (12/8)
Epworth (ort \pm SD) (sınırlar)	$13,57 \pm 5,86$ (3 – 24)	$4,57 \pm 2,86$ (1 – 12)

Olgulara uygulanan PSG kayıt süresi ortalama 7 saat olup uyku yeterliliği hiçbir olguda %60'ın altına inmemiştir. OSAHS'lı olgularda gözlenen uyku evre oranlarının değişimi bizim olgularımızda da gözlemlendi. Olguların yüzeysel uyku düzeylerinde artma ve derin uyku ve REM düzeylerinde azalma gözlemlendi. Aşağıdaki tabloda OSAHS'lı olguların polisomnografik inceleme sonuçları görülmektedir (Tablo-7).

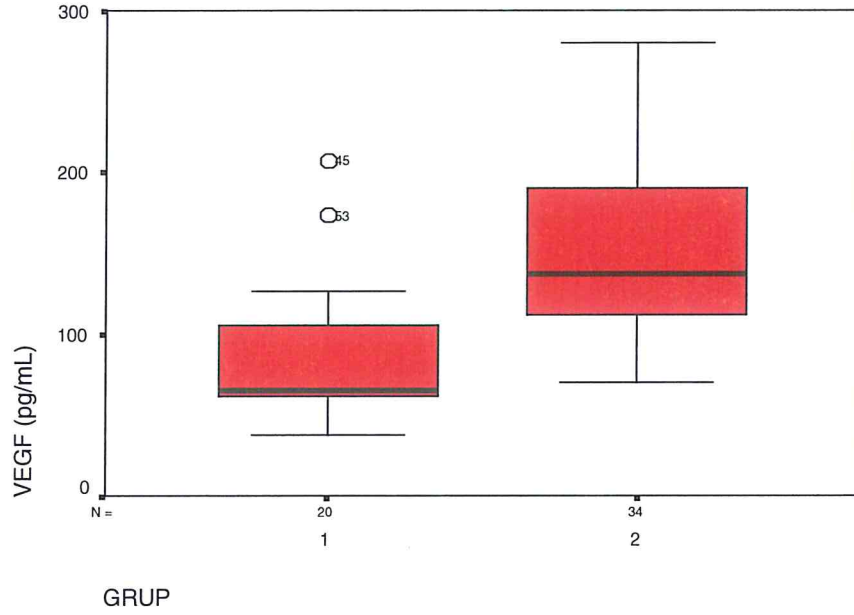
Tablo-7: OSAHS'lı olguların polisomnografik inceleme sonuçları

	Ortalama ± SD	Kontrol ± SD
Total kayıt süresi (dk.)	432,2 ± 55,3	442,4 ± 45,6
Uyku etkinliği (%)	85,4 ± 11,8	92,2 ± 12,3
Evre – 0 (%)	14,4 ± 11,8	10,4 ± 6,2
Evre – 1 (%)	12,0 ± 9,0	8,1 ± 4,2
Evre – 2 (%)	49,2 ± 14,6	50,3 ± 14,6
Evre – 3 (%)	9,6 ± 9,0	6,6 ± 2,2
Evre – 4 (%)	3,2 ± 5,2	14,2 ± 4,7
REM (%)	11,4 ± 8,8	19,1 ± 7,3
nonREM (%)	74,2 ± 12,1	79,5 ± 11,1
Desatürasyon sayısı	198,4 ± 140,0	10,8 ± 3,1
Uyku sırasındaki ort. SaO ₂	89,26 ± 7,19	93,9 ± 2,6
Uyku sırasındaki min. SaO ₂	65,88 ± 13,30	82,1 ± 5,7
AHI	33,1 ± 27,2	1,0 ± 0,7

Çalışmanın ilk amacı olarak kontrol grubu ile OSAHS'lı olguların plazma Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (pVEGF) düzeyleri arasında fark olup olmadığına bakılmıştır ve bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p < 0,001) (Tablo-8), (Şekil 3).

Tablo-8: Grupların pVEGF düzeyleri

	Grup	Sayı	pVEGF (pg/mL)	
Kontrol (ort ± SD)	1	20	86,0 ± 43,9	
				p < 0,001
Hasta (ort ± SD)	2	34	152,4 ± 58,2	



Şekil-3: Grupların pVEGF düzeylerinin Box-Plot grafisiyle gösterilmesi

OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri ile hastalığın ağırlığını gösterdiği kabul edilen AHİ değerleri karşılaştırıldı. Bu iki değer arasında orta dereceli korelasyon saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo-9: AHİ ile pVEGF arasındaki ilişki (N:34)

	PVEGF (pg/mL)	
	r	p
AHİ	0,454	0,007

OSAHS'lı olgular AHİ değerine göre 3 gruba ayrıldı (AHİ: 5,0-14,9=Hafif OSAHS, AHİ: 15-29,9=Orta OSAHS, 30->30=Ağır OSAHS). Hafif OSAHS grubunda 12 olgu, Orta OSAHS grubunda 8 olgu ve ağır OSAHS grubunda 14 olgu bulunmaktaydı. Bu 3 grubun plazma VEGF düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldı. Ağır OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri hafif OSAHS'lı grubun plazma VEGF düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$); fakat diğer gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir (Tablo-10).

Tablo-10: OSAHS gruplarında pVEGF düzeyleri

	Hafif OSAHS	Orta OSAHS	Ağır OSAHS
AHI	5,0-14,9	15-29,9	30- >30
PVEGF	127,2 ± 51,4	134,0 ± 54,4	184,4 ± 53,5

OSAHS'lı olguların desaturasyon sayıları, ortalama saturasyon düzeyleri ve minimum saturasyon düzeyleri ile plazma VEGF düzeyleri karşılaştırıldı. Desaturasyon sayıları ile plazma VEGF düzeyleri arasında orta dereceli korelasyon saptanırken, ortalama saturasyon düzeyleri ve minimum saturasyon düzeyleri ile plazma VEGF değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo-11).

Tablo-11: pVEGF ile saturasyon değerleri arasındaki ilişki (N:34)

	PVEGF (pg/mL)	
	r	p
Desaturasyon Sayısı	0,409	0,046
Ortalama Saturasyon	-0,261	0,137
Minimum Saturasyon	-0,202	0,252

Yine olguların total apne sayısı, obstrüktif apne sayısı, santral apne sayısı, ortalama apne süresi, en uzun apne süresi, apne indeksi (AI), total hipopne sayısı, ortalama hipopne süresi ve hipopne indeksi (HI) ile plazma VEGF düzeyleri karşılaştırıldı. Olguların plazma VEGF düzeyleri ile ortalama apne süresi, total hipopne sayısı, ortalama hipopne süresi, apne indeksi (AI), total apne ve obstrüktif apne sayısı arasında orta dereceli olarak korelasyon saptanmıştır (Tablo-12).

Tablo-12: Apne ve Hipopne değerleri ile pVEGF arasındaki ilişki (N:34)

	PVEGF (pg/mL)	
	r	p
Total Apne Sayısı	0,474	0,005
Obstrüktif Apne Sayısı	0,493	0,003
Santral Apne Sayısı	0,259	0,139
Ortalama Apne Süresi (sn)	0,343	0,047
En Uzun Apne Süresi (sn)	0,293	0,093
Aİ	0,441	0,009
Total Hipopne Sayısı	0,354	0,040
Ortalama Hipopne Süresi (sn)	0,391	0,022
Hİ	0,294	0,092

Biz, OSAHS tanısı koyduğumuz 34 olgunun 14 (%41,1) tanesinde pulmoner arter basınç (PAB) yüksekliği saptadık. Pulmoner arter basınç yüksekliği kişinin yaşam kalitesi ve gelişebilecek komplikasyonlar ile direkt ilgili olduğundan, OSAHS'lı olgulardaki yükselmiş plazma VEGF düzeyinin prognoz açısından bir önemi olabilir mi düşüncesi ile plazma VEGF düzeyleri ve pulmoner arter basınç değerlerini karşılaştırdık. Pulmoner arter basıncı yüksek ve yüksek olmayan hastalar arasında Plazma VEGF düzeyleri yönünden bir fark bulamadık. Ayrıca, pulmoner arter basıncı yüksek olguların pulmoner arter basıncı ve plazma VEGF düzeyleri arasında da bir korelasyon saptayamadık (Tablo-13).

Tablo-13: PAB ile pVEGF arasındaki ilişki (N:34)

	PVEGF (pg/mL)	
	R	p
PAB	0,138	0,639

TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OSAHS), bugün toplumun %1-5 arasında değişen prevalansı ile diabetes mellitus, bronş astması gibi hastalıklardan hiç de az görülmemesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir (95, 96). Sağlıklı kişilerde bile uykuda birtakım olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan OSAHS'in sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır (15, 96).

OSAHS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (4). PSG çalışma sonucu OSAHS'in gerek tanısı gerekse ağırlığının belirlenmesinde en çok kullanılan kriter "AHİ'dir". OSAHS'lı olgularda AHİ için belirlenen sınır değer tamamen keyfi olup, çeşitli çalışmalarda 5-20 arasında değişmektedir. Ancak mortalite riskinin artması nedeniyle klinik önemi olan olguların AHİ>20 grubunda yer aldığı bildirilmiştir (99). Bizim OSAHS'lı olgularımızdaki AHİ değeri $33,1 \pm 27,2$ idi ve 19 (%55,9) tanesinin AHİ değeri 20'nin üzerindeydi (Tablo-7).

Obesite ile apne gelişimi arasında belirgin bir ilişki olduğu ve zayıflama ile OSAHS kliniğinde düzelmeye olabileceği bilinmektedir. Obezite, özellikle de 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'a eğilimi arttırmaktadır. Orta yaş grubunda beden kitle indeksi (BKİ)>29 olanlarda OSAS riski obez olmayanlara kıyasla 8-12 kat artmıştır. Özellikle üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ>40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (79, 88). Son yıllarda yapılan çalışmalarda boyun çevresinin OSAHS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı olarak kabul edilmiştir (88). Bizim olgularımızın da BKİ ve BÇ ölçümleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır (Tablo-5).

VEGF, apoptozisi, mitogenezi, vasküler permeabiliteyi ve tonusu içeren çoklu endotelial hücre cevabını düzenleyen bir sitokindir (32, 62). pVEGF düzeyleri başlıca hipokside, inflamasyonlarda, kanserlerde artar. Biz çalışmamızda, OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu

gösterdik ($p < 0,001$) (Tablo-8).

Daha önce yapılan çalışmalarda, kan VEGF düzeyinin hipoksiye bağlı yükseldiğini gösteren deliller vardır. Hipoksi, VEGF sentezini, gen transkripsiyonunu ve mRNA stabilizasyonunu kontrol eden ana stimulandır (43). OSAHS'lı olgularda VEGF konsantrasyonu ve nokturnal hipoksi arasındaki ilişki, tekrar eden aralıklı nokturnal hipoksemik atakların hipoksi duyarlı gen ekspresyonunda artışa ve sonuç olarak yüksek düzeylerde protein üretimine neden olur (60). Hipoksi dışında VEGF düzeyindeki yükselmeye ilişkili olan bilindik en genel koşullar; örneğin, yayılmış kanser, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar bizim hastalarımızda mevcut değildir ve sonuç olarak VEGF konsantrasyonundaki değişikliklerden sorumlu olamazlar.

Biz, OSAHS'lı tüm olgularımızda tekrar eden aralıklı nokturnal hipoksemik atakları saptadığımızı göz önünde bulundurulursa ve pVEGF'yi yükseltebilecek başka bir patolojinin olmadığı düşünürsek pVEGF düzeylerinin tekrarlayan ataklara bağlı olarak yükseldiği ileri sürebiliriz. Bizim bu bulgularımız, Schulz (87), Gozal (36), Imagawa (48), Teramoto (98) ve Lavie'nin (60) sonuçları ile aynıdır.

Schulz ve arkadaşları (87), ciddi gece hipoksemisi bulunan OSA hastalarında, hafif hipoksemi gösteren OSA hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, göze çarpan oranda serum VEGF artışı gözlemişlerdir.

Gozal ve arkadaşları (36), OSAS'lı hem çocuklar hem de yetişkinlerde VEGF düzeylerini çok az hasta ve hasta olmayan bireylere oranla belirgin bir şekilde yüksek bulmuşlardır.

Imagawa ve arkadaşları (48), 106 ciddi OSAS'lı hastanın hemoglobin, serum eritropoetin ve VEGF seviyelerini ölçmüşlerdir. Onların sonuçları geçici hipokseminin hemoglobini arttırdığını göstermiştir. Bunun yanında, eritropoetin düzeyinde az bir artış ve VEGF düzeyinde büyük miktarda artış da bulmuşlardır.

Teramoto ve arkadaşları (98), OSAHS'lı olgularda serum VEGF seviyelerinin nokturnal hipoksiye bağlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Gece boyunca 2 litre/dakikadan O₂ uygulanarak nokturnal hipoksemisi düzeltilen OSAHS'lı olgularda serum VEGF düzeylerinin düştüğünü gözlemişlerdir. Ancak basınçlı hava uygulanımı

OSAHS'lı olgulardaki ne serum VEGF düzeylerini nede O₂ desaturasyonlarını etkilememiştir.

Lavie ve arkadaşları (60), OSAS'lı hastalarda dolaşan VEGF'nin yüksek konsantrasyon gösterdiğini saptamışlardır. OSAS hastalarında VEGF düzeyini aynı yaştaki horlayan ve genç yetişkin sağlıklı katılımcılara oranla önemli ölçüde yüksek saptamışlardır. Çalışmacılar nCPAP tedavisi sonrası hipoksemisi düzelen hastalarda VEGF düzeyinin de azaldığını bildirmişlerdir. Lavie ve arkadaşlarının bu sonucu, bizim ve diğer çalışmacıların saptadığı; OSAHS'lı hastalarda kan VEGF yüksekliğinin nokturnal hipoksemik atakların sonucu olduğu düşüncesini destekleyen bir delil olarak kabul edilebilir.

Biz çalışmamızda, pVEGF düzeyleri ile apne bağıntılı hipoksi arasında ilişki kurmamıza rağmen; gece desaturasyonlarının derinliği ile plazma VEGF düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki saptayamadık. Bu amaçla desaturasyon sayılarına, ortalama saturasyon sürelerine ve minimum saturasyon değerlerine baktık. Desaturasyon sayıları ile plazma VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanırken ($p < 0,05$), ortalama saturasyon düzeyleri ve minimum saturasyon düzeyleri ile plazma VEGF değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$, $p > 0,05$) (Tablo-11). Bu da bize tekrarlayan hipoksemik atakların VEGF salınımı için direkt uyarıcı olduğunu göstermesine rağmen derinleşen hipoksinin VEGF salınımı için ekstra bir uyarıcı olarak görev yapmadığını düşündürmüştür. Bizim aksimize, Schulz ve arkadaşları (87) serum VEGF konsantrasyonu ile OSAHS'daki oksijen desaturasyon derecesinin belirgin şekilde korele olduğunu bildirmişlerdir. Gozal ve arkadaşları da (36) çalışmalarında, serum VEGF düzeyi ile oksijen değerleri arasında korelasyon bulmuşlardır.

Burada ikinci tartışılması gereken konu OSAHS'da hipoksiye bağlı VEGF düzeyini göstermek için plazma ve serum örnekleri açısından fark olup olmadığının belirtilmesidir. Imagawa (48), Schulz (87) ve Gozal (36) VEGF'yi plazmada değil serumda tespit ettikleri için onların değerleri bizim ve Lavie'nin (60) değerlerinden yüksektir. Onlar, kan pıhtılaşması sırasında trombositler ve diğer kan hücrelerinden salınan serum VEGF'yi göstermişlerdir. Ve bu yüzden 2-7 kat artmış VEGF rapor etmişlerdir. Ayrıca onların değerleri periferik dokular tarafından VEGF sentezinden ziyade kan trombosit sayımlarını yansıtmaktadır; direkt hipoksiyi yansıtmayabilir.

Jelkmann'ın yaptığı derleme çalışmada, VEGF düzeylerinin ölçülmesi için plazma kullanılması gerekliliği vurgulanmıştır (41, 50, 101).

Lavie ve arkadaşları (60), çalışmalarında bazı hastaların hipoksiye in vitro yüksek VEGF mRNA senteziyle cevap verirken diğerlerinin çok az yada hiç cevap vermediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 3 hastada derin hipoksiye sekonder yükselmiş pVEGF düzeylerini saptayamadık. Bu kişisel cevap farklılığının; Schultz ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışma da koroner kollateral ağacın boyuyla korele olduğu bildirilmiştir.

Biz plazma VEGF'sinin OSAHS'lı olgularda değerliliğini başka bir açıdan göstermek için plazma VEGF düzeyini hastalığın şiddetini göstermede bugün en çok kullanılan birim olan AHİ ile apne ve hipopne parametreleriyle karşılaştırdık. Plazma VEGF düzeyi ile OSAHS'ın ağırlığını gösterdiği kabul edilen AHİ arasında korelasyon saptadık ($p<0,05$) (Tablo-9). Olgularımızı ASDA'nın önerdiği şekilde AHİ değerine göre 3 gruba ayırdıktan sonra plazma VEGF düzeyi ile tekrar karşılaştırdığımızda; hafif grup ile ağır grup arasında plazma VEGF düzeyleri açısından anlamlı farkın olduğunu gördük. Bu bize ağır OSAHS'lı olgularda daha çok sayıda görülen apne ve hipopnelere bağlı hipoksemik atakların sonucu yüksek plazma VEGF düzeylerini açıklayabilir. Ayrıca, biz plazma VEGF düzeyi ile obstrüktif apne sayısı, total apne sayısı, apne indeksi (AI), ortalama apne süresi, total hipopne sayısı ve ortalama hipopne süresi arasında da korelasyon saptadık (Tablo-12). Bu korelasyonların hepsi tekrarlayan apne bağıntılı hipoksi ile plazma VEGF arasındaki bağlantıyı güçlendirmektedir.

Lavie ve arkadaşları (60), plazma VEGF düzeyi ile OSAHS'ın ciddiyetini gösteren AHİ arasında ciddi bir korelasyon göstermişlerdir. Gozal ve arkadaşları da (36), serum VEGF konsantrasyonları ile solunum dağılım indeksi arasında belirgin bir korelasyon bulmuşlardır.

Biz çalışmayı planlarken, yükselmiş pulmoner arter basınç değişikliğinin plazma VEGF düzeylerine etki edebileceğini düşünerek 14 (%41,2) pulmoner arter basınç yüksekliği saptadığımız olgularda plazma VEGF düzeyinin farklılığına baktık. Bu iki değer arasında korelasyon saptayamadık ($p>0,05$). Pulmoner arter basınç ölçümü için her ne kadar ekokardiyografinin yeri tartışılrsa da; biz, invaziv olmaması nedeniyle

pulmoner arter basınç ölçümü tespitinde ekokardiyografik görüntülemeyi tercih ettik (27). OSAHS'lı olgularda pulmoner arter basınç yüksekliğine neden olduğu ileri sürülen gündüz hipoksemisi ve eşlik eden akciğer hastalığını biz hastalarımızda tespit edemedik. Tüm olgularımızda VEGF'nin nokturnal hipoksemik ataklara bağlı yükseldiğini göz önünde bulundurursak; sadece 14 (%41,2) olgumuzda pulmoner arter basınç yükselmesinin görülmüş olması, bu olgularda pulmoner arter basıncının nokturnal hipoksemik ataklara bağlı değil başka bir fizyopatolojik mekanizmayla yükselmiş olabileceğini söyleyebiliriz. Ve farklı fizyopatolojik süreçlerle yükseldiğini düşündürten bu parametreler arasında herhangi bir korelasyonun görülmemesi şaşırtıcı değildir.

OSAHS'lı olgularda izlenmekte olan kan VEGF yüksekliğinin fizyolojik önemi üzerine kabul edilmiş bir görüş yoktur. Hipoksiye bağlı VEGF salınımının görüldüğü dokular çalışmacılar için teorilerin başlangıcı olmuştur. VEGF'nin, hipoksik durumlarda kardiyak myositlerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotelial hücrelerde bununla birlikte MI'ı takiben kalp dokularında upregülasyona uğradığı gösterilmiştir (60). Biz kendi çalışmamızı irdelediğimizde OSAHS'lı olgularımızda izlenen VEGF salınımının ana kaynağını belirleyemeyiz. Endotelden farklı olarak artmış VEGF üretiminden sorumlu olan yerin OSA'lı tedavi almamış olgularda aktive durumdaki trombositler olduğu spekülasyonu vardır. Bununla birlikte in vitro deneylerde, hipoksiye karşı, trombositlerin belirgin miktarlarda VEGF bırakmadığı gösterilmiştir (87).

Yukarda bahsedildiği gibi hipoksik durumlara bağlı en çok kardiyak cevabın olması OSAHS'lı olgularda iki hipotezi ortaya çıkarmıştır.

Bunlardan birincisi; Lavie ve arkadaşlarının (60) çalışmalarında ortaya attığı görüştür. Onlara göre, şu anki çalışmalar VEGF'nin anjiogenezdeki rolü bir yana atherogenik sürece kendi başına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. VEGF sebepli monosit aktivasyonu ve göçü, düz kas hücrelerinin büyümesini düzenlemiştir ve insanlarda koroner ateroskleroz gelişimiyle yakın bir şekilde bağlantılıdır (18).

İkinci hipotez de, Schulz ve arkadaşları (87) tarafından yapılan çalışmada ileri sürülmüştür. Onlar, sonuçlarının patofizyolojik önemine dikkat edildiğinde;

OSAHS'daki artmış VEGF üretiminin OSAHS bağlantılı kardiyovasküler hastalıkların aciliyetini dengelemek için adaptif bir mekanizma oluşturduğunu hipotezlemişlerdir. Teorik olarak, OSAHS'lı olgulardaki görülen VEGF üretiminin artışı, iskemik ve aterosklerotik vasküler bölgelerde yeni damar oluşumuna yardımcı olabilir. Bu tahmin koroner arter hastalarıyla yapılan VEGF'nin hipoksik indüksiyonuyla kollateral damar oluşumunun korele olduğu bir çalışmayla desteklenmektedir (86). Yine onlar, çalışma sonuçlarının kısmen, OSAHS'daki kardiyovasküler riskin tamamının apne ciddiyeti ile doğrudan bağlantılı olmadığını açıklayan Uyku Kalp Sağlığı Çalışması incelemelerinin bir parçası olabileceğini söylemişlerdir (87).

Bize göre vücutta en belirgin fonksiyonu anjiogenez olan VEGF'nin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunması daha muhtemeldir. Yukarda bahsettiğimiz ve bizimde saptadığımız gibi plazma VEGF düzeyi ağır OSAHS'lı olgularda daha yüksektir. Bu olgularda kardiyak ve diğer komplikasyonların daha fazla görülmesi bir rastlantı olmayabilir. Bir çalışmada gösterilen OSAHS'lı olgularda artmış in-vivo trombosit aktivasyonundan bahsedilmektedir. Çalışmada bu olayın; OSAHS'ın kardiyovasküler sonuçlarını arttırabileceği belirtilmektedir (33). Ayrıca bir çalışmada, mekanizması bilinmemesine rağmen, OSAHS'lı olgularda plazma fibrinolitik aktivitede azalma gözlenmiştir (78). OSAHS'lı olguların büyük kısmının sahip olduğu ileri yaş, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri ateroskleroz gelişimine artmış VEGF düzeyleri ile beraber katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak; biz, toplumun %1-5'ini oluşturduğu kabul edilen OSAHS'lı olgularda plazma VEGF düzeylerini yükselmiş bulduk. Plazma VEGF düzeyleri direkt hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı olan AHİ değeri ile koreleydi. Ağır OSAHS'lı olgularda, kan VEGF düzeyindeki değişiklikler, bu olgulardaki kardiyovasküler patolojilerin gelişmesine etkili olabilmektedir.

ÖZET

Uykuda solunum bozukluğu önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu grup hastalıkların çoğunluğunu ise Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu oluşturmaktadır. OSAHS ile başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin hastalıklar ile nöromusküler hastalıklara kadar birçok hastalık arasında belirgin bir ilişki bulunur. OSAHS bazı hastalıklardan primer olarak sorumlu iken, bazılarında ise eşlik eden hastalığın sadece bir bulgusu şeklindedir. OSAHS'ın sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OSAHS'ın en ağır etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir ve bu etkiler miyokard infarktüsü ve uykuda ani ölümle dahi sonuçlanabilir.

Bu çalışmada, OSAHS'da gelişen kardiyak patolojilerin patogeneğinde etkin rol oynadığı düşünülen VEGF'nin plazma düzeyine bakıldı. OSAHS'lı olgulardaki plazma VEGF düzeylerinin polisomnografik değerlerle korelasyonuna bakıldı.

Sonuçlarımıza göre;

1. OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri kontrol gurubundaki bireylerden yüksek konsantrasyonlarda bulundu.
2. OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri ile AHİ değerleri arasında korelasyon saptandı.
3. OSAHS'lı olgular AASM'nin önerdiği şekilde AHİ değerine göre 3 gruba ayrıldı. Ağır OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri hafif OSAHS'lı grubun plazma VEGF düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir.
4. OSAHS'lı olguların desaturasyon sayıları ile plazma VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptandı, ortalama saturasyon düzeyleri ve minimum saturasyon düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.
5. OSAHS'lı olguların plazma VEGF düzeyleri ile ortalama apne süresi, total hipopne sayısı, ortalama hipopne süresi, apne indeksi (Aİ), total apne ve obstrüktif apne sayısı arasında korelasyon saptandı.

6. Pulmoner arter basıncı yüksek ve yüksek olmayan hastalar arasında Plazma VEGF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; biz, toplumun %1-5'ini oluşturduğu kabul edilen OSAHS'lı olgularda plazma VEGF düzeylerini yükselmiş bulduk. Plazma VEGF düzeyleri direkt hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı olan AHİ değeri ile koreleydi. Ağır OSAHS'lı olgularda, kan VEGF düzeyindeki değişiklikler, bu olgulardaki kardiyovasküler patolojilerin gelişmesine etkili olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz ÜB, Başoğlu C. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin Geçerliliği ve Güvenirliliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1999; 10(4): 261-267.
2. ALA/ATS. International Conference of The American Lung Association / American Thoracic Society. Boston, Massachusetts, USA, 1998.
3. Andrew L, et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20 (6): 423-487.
4. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence,KS: Allen Press Inc, 1997.
5. ASDA. Practice parameters for use the indication polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20(6): 406-22.
6. ASDA. The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20(6): 423-87.
7. Ayyıldız Ö. Horlama ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Polisomnografik değerlendirilmesi, Uvulopalatofaringoplasti ve Devamlı Hava Yolu Pozitif Basınç ile Tedavisi. Uzmanlık tezi, Erciyes Univ. Tıp Fak. Ankara, 2001.
8. Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. Clin Chest Med 1998; 19(1): 21-32.
9. Barbe F, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: An epidemiological and mechanistic study. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 18-22.
10. Barış YI, Obstrüktif uyku apne sendromunun tarihçesi. In: Barış YI (ed). Obstrüktif sleep apne sendromu. Ankara, Kent matbaacılık, 1-4, 1993.

11. Berse B, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 211-220.
12. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289-2295.
13. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technology and Health Care* 1997; 5: 285-305.
14. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78(5); 544-7.
15. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16(2): 210-27.
16. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine 1997; 79: 233-69.
17. Caballero P, Sala RA, Garcia-Rio F, Prados C, Hernan M.A, Villamor J, Sala JLA. CT in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in patients with obstructive sleep apnea syndrome 1998; *Chest* 113: 111-6.
18. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, Brett J, Wang F, Familletti PC, Pan YC, Olander JV, Connolly DT, Stern D. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* 1990 Dec 1; 172(6): 1535-45.
19. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(5): 561-9.
20. Collard PH, Rodenstein Do. CPAP therapy. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 179-204.

21. Çilli A. Koroner arter hastalığında uykuda solunum bozuklukları. Uzmanlık tezi, Gazi Üniv. Tıp Fak. Ankara, 1997.
22. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161-78.
23. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 3-15.
24. Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, Belisle C, Erman MK, Hayduk R, Hosn R, O'Malley EB, Sangal JM, Schutte SL, Youakim JM. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 Nov; 103(5): 554-62.
25. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344 (Sep 3): 653-5.
26. Ekim N. Horlama ve apne. In: Barış Yİ (ed). *Obstrüktif sleep apne sendromu*. Ankara, Kent matbaacılık, 1993; 14-8.
27. Erol Ç. Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografi. *Tüberküloz ve Toraks*, 1993; 41 (özel sayı): 53-55.
28. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax*, 1995; 50: 998-1004.
29. Ferrara N, Smyth TD. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
30. Fırat H. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında sefalometrik değerlendirmenin önemi. Uzmanlık tezi, Gazi Univ. Tıp Fak. Ankara, 1999.
31. Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13(3): 427-35.
32. Frelin C, Ladoux A, D'angelo G. Vascular endothelial growth factors and

- angiogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000 Feb; 61(1): 70-4.
33. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo Platelet Activation Is Increased during Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 2002; 69(3): 229-34.
 34. George C, Nickerson P, Hangly P. Sleep apnoea patients have more automobile accidents. *Lancet* 1987 Aug 22; 2(8556): 447.
 35. Gislason T, Benediktsaottir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension and sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103(4): 1147-51.
 36. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002 Feb 1; 25(1): 59-65.
 37. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 667-677.
 38. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856-58.
 39. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107;1545-51.
 40. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994; 71: 557-73.
 41. Gunsilius E, Petzer AL, Gastl GA. Blood levels of vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Blood* 2002; 99: 393-4.
 42. Habeşoğlu MA. Obstruktif uyku apne sendromu tedavisinde CPAP titrasyon basıncının matematiksel yöntemle belirlenmesi. Uzmanlık tezi, Gazi Univ. Tıp Fak. Ankara, 2002.

43. Harmeý JH, Dimitriadis E, Kay E, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 271-278.
44. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-22.
45. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-9.
46. Hudgel DW. Treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109: 1347-58.
47. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl. Physiol* 1986; 1: 1403-1409.
48. Imagawa S, Yamaguchi Y, Higuchi M, Neichi T, Hasegawa Y, Mukai HY, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Blood* 2001; 98: 1255-57.
49. Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 642-656.
50. Jelkmann W. Pitfalls in the Measurement of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor. *Clin Chem* 2001; 47: 617-23.
51. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000 Mar; 9(1): 5-11.
52. Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T. Dose dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep disordered breathing. *Chest* 2000; 117: 1065-1072.

53. Kletzker R, Bastian RW. Acquired airway obstruction from histologically normal, abnormally mobil supraglottic soft tissues. *Laryngoscope* 1990; 100: 375-9.
54. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45(1): 7-11.
55. Köktürk O, Yeğın D. Obstrüktif uyku apneli olgularda klinik değerlendirmenin tanı değeri. *Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya 2000*; 59 (TP-235)
56. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J of Hypertension* 2001; 19: 2071-2078.
57. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6(4): 555-62.
58. Kuhl W. History of clinical research on the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64 (suppl 1): 5-10.
59. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A380.
60. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P. Plazma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-28.
61. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population. *Sleep* 1983; 6: 312-18.
62. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.

63. Levy P, Bettega G, Pepin JL. Surgical management options for snoring and sleep apnoea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 205-226.
64. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2115-2119.
65. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome - An overview . *Respiration* 1997; 64(suppl 1): 11-14.
66. Maloney J, Wang D, Duncan T, Voekel N, Ruoss S. Plasma vascular endothelial growth factor in acute mountain sickness. *Chest* 2000; 118: 47-52.
67. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews*. 2002 Jun; 6(3): 175-193.
68. McNamara S.G, Grunstein R.R, Sullivan C.E. Obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993; 48: 754-64.
69. Millman RP, Rosenberg CL, Kramer NR. Oral appliances in the treatment of snoring and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1998; 19: 69-75.
70. National Commission on Sleep Disorders Research: *Wake up America: A National Sleep Alert*. (Volume 1), Bethesda, MD, 1995.
71. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, Lohmann FW. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-58.
72. Parish JM, Shepard JW. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990; 97: 1220-1226.
73. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
74. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing:

- Methodology. Clin Chest Med 1998; 19(1): 203-12.
75. Pokala P, Llanera M, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H. Erythropoietin response in subjects with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jun; 151(6): 1862-5.
 76. Poltorak Z, Cohen T, Neufeld G. The VEGF splice variants: properties, receptors, and usage for the treatment of ischemic diseases. Herz 2000 Mar; 25(2): 126-9.
 77. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: A 10-year follow-up from NHANES I. Neurology 1997; 48: 904-11.
 78. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. Sleep. 1995 Apr; 18(3): 188-94.
 79. Redline S, Strohi KP, Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med 1998; 19(1): 1-19.
 80. -Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 152-158.
 81. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, McEvoy RD. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1518-1526.
 82. Sanders MH. Medical Therapy for Sleep Apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 678-693.
 83. -Sanner B, Sturm A, Konermann M: Coronary heart disease in patients with OSA. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121(30): 931-5, (İngilizce özet).
 84. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and

- sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest*. 1997 Feb; 111(2): 387-93.
85. Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries P, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Herold M, et al. Increase in immune activation, VEGF and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. *Immunobiology* 2000; 201: 611-620.
 86. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, Lavie P, Roguin A, Levy AP. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999 Aug 3; 100(5): 547-52.
 87. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
 88. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998; 1617-37.
 89. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment. Radiographic and other techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31(6): 931-68.
 90. Schwab RJ, Grupta KB, Geftter WB, Metzger IJ, Oh E, Getsy JE, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Crit Care Med* 1995; 154: 1106 -16.
 91. Schwab R.J. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* , 1998; 19(1): 33-54.
 92. Schwartz AR, Eisele DW, Smith PL. Pharyngeal airway obstruction in obstructive sleep apnea. *Otolaryng Clin North Am* 1998; 31(6), 911-8.
 93. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered Breathing and

- Cardiovascular Disease. Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; Vol 163. 19-25.
94. Smith PL, Gold AL, Meyer DA, Haponik DF, Bleecker ER. Weight lost mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103(1); 850-5.
 95. Stradling JR. Obstructive sleep apnoea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-689.
 96. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89.
 97. Sullivan CE, Issa FG, Brethon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.
 98. Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, Ishii T, Miyashita A, Matsuse T, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with OSAS. *Intern Med*. 2003 Aug; 42(8): 681-5 (İngilizce Özet).
 99. The Report of American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22 (5): 667-89.
 100. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, Fleury B, Jonquet O, Michard P. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000; 15(2): 326-31.
 101. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Brenchley PEC, Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci* 1998; 94: 395-404.

102. West P, Kryger MH. Sleep and respiration. Terminology and methodology. Clin Chest Med 1985; 6(4): 691-712.
103. Wiegand L, Zwillich C.W. Obstructive sleep apnea. Disease a month 1994; 40(4): 199-252.
104. Young T. Epidemiology of sleep apnea. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing-what explains the gender differences in sleep disordered breathing. Sleep 1993; 16(8): S1-S2.
105. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. Occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Eng J Med 1993; 328: 1230-5.