

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL ÇEKMECE BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
APNE-HİPOPNE ENDEKSİ İLE BİR ENDOTEL
DİSFONKSİYONU GÖSTERGESİ OLAN SERUM
ENDOCAN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SERKAN YAZAN

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2016**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL ÇEKMECE BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
APNE-HİPOPNE ENDEKSİ İLE BİR ENDOTEL
DİSFONKSİYONU GÖSTERGESİ OLAN SERUM
ENDOCAN SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.SERKAN YAZAN

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

DOÇ. DR. HAMDİ PÜŞÜROĞLU

DOÇ. DR. ÖZGÜR AKGÜL

TEŞEKKÜR

T.K.H.K. Çekmece Bölgesi Genel Sekreteri ve Kurucu Başhekimimiz Sayın

□ Prof. Dr. İhsan BAKIR'a,

Hastane Yöneticisi ve Başhekimimiz Sayın

□ Doç. Dr. Korhan ERKANLI' ya,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve yardımını gördüğüm değerli hocalarım, Kardiyoloji Eğitim Görevlilerimiz

□ Doç. Dr. Aydın YILDIRIM,

□ Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK ve

□ Doç. Dr. Hüseyin AKSU'ya,

Artık kliniğimizde olmayan değerli hocalarım

□ Prof. Dr. Nevzat USLU ve

□ Prof. Dr. Mustafa Kemal EROL' a,

Kardiyoloji eğitimimde büyük katkıları olan, bilimsel çalışmalarda desteklerini esirgemeyen, kliniğimiz uzmanları, ağabeylerim

□ Doç. Dr. Özgür AKGÜL ve

□ Doç. Dr. Hamdi PÜŞÜROĞLU' na,

Asistanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan sevgili ağabey ve ablalarım, kliniğimiz uzman hekimleri'ne,

Bu tezi yazmamda değerli bilgilerinden yaralandığım Göğüs hastalıkları uzmanımız

□ Uzm. Dr Ayfer UTKUSAVAŞA 'a

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde görev yapan tüm branşlarda ki değerli eğitim görevlileri, doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına,

Ve her şeyden önce;

Beni bugünlere özveri ile getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili

□ Annem Zeynep YAZAN ' a ve

□ Babam Mehmet YAZAN 'a

Tüm yaşamım boyunca maddi, manevi desteklerini esirgemeyen değerli

□ Kardeşim Hakan YAZAN ve

□ Gülşen AYDIN ' a

Teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apne-Hipopne endeksi ile Bir Endotel Disfonksiyonu Göstergesi Olan Serum Endocan Seviyesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç:Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Endocan endotelyal disfonksiyonunu gösteren bir markıdır. Endotel disfonksiyonunun nedenlerinden biride OUAS dır. Biz bu araştırmada OUAS lı hastalarda apne-hipopne endeksi ile serum Endocan seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve yöntem: Horlama şikayeti olan ve uyku apne sendromu ön tanısı ile uyku poliklinliğine başvuran ardışık 179 hasta çalışmaya alındı . Koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara polisomnografi testi uygulandı. Apne - Hipopne (AHI) endeksi 5 in altında olanlar kontrol grubu olarak alındı. (n=39) AHI si 5 in üstünde olan hastalar OUAS grubuna alındı. OUAS grubundaki hastlar hafif (AHI >5) (n=43) orta (AHI 15-30)(n=42) ve ciddi(AHI >30)(n=55) olarak 3 gruba ayrıldı

Sonuç: hs-CRP ve serum endocan seviyeleri ciddi OUAS lı hastalarda belirgin yüksek saptandı .(p=0.008-p=0.015) Endocan seviyesi OUAS ve AHI skoru ile korelasyon gösterdi(r=0.272, p<0.001; r=0.260, p<0.001) Multipl cox regresyon analizi sigara ve serum endocan seviyesi OUAS ın şiddetinin göstergesi olarak saptandı(p=0.007,p=0.002)

Anahtar Kelimeler:Endocan,Obstrüktif uyku apne sendromu, Apne-Hipopne endeksi

SUMMARY

Assesment of Relationship between Endocan ve Apne-Hypopne Index in Obstructive Sleep Apne Patients

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) and endothelial dysfunction are associated with cardiovascular risk factors and development of atherosclerosis Endocan is endothelial dysfunction marker. In this article, we investigated the relationship between Endocan and Apnea –hypopnea index in OSA patients.

Methods: A total of 179 patients with snoring complaints were included in the study. All patients were administered polysomnography and based on the results, the participants were allocated to the control group if their apnea-hypopnea index (AHI) was <5 ($n=39$) and in the OSA group if their AHI was ≥ 5 ($n=140$). The OSA group was classified as having mild ($\text{AHI}=5-15$) ($n=43$), moderate ($\text{AHI}=15-30$) ($n=42$) or severe OSA ($\text{AHI}\geq 30$) ($n=55$).

Results: hs-CRP and Endocan levels were significantly higher in the severe OSA group ($p=0.008$, $p=0.015$, respectively). Endocan was positively correlated to OSA and AHI score, ($r=0.272$, $p<0.001$; $r=0.260$, $p<0.001$, respectively). Multiple Cox regression analysis showed that smoking, and endocan levels were predictors of OSA severity. ($p=0.007$, $p=0.002$, respectively)

Conclusion. Endocan levels were found to be associated with AHI in OSA patients. Therefore,

Endocan can be used as a risk stratification marker among OSA patients.

Key Words: Endocan, obstructive sleep apnea, Apnea-hypopnea index

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1. 1. NORMAL UYKU.....	1
1. 2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	2
1. 2. 1. Tarihçe	2
1. 2. 2. Epidemiyoloji	2
1. 2. 3. Fiziopatoloji	4
1. 2. 4. Tanım	9
1. 2. 5. Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular.....	12
1. 2. 6. Tanı Araçları.....	16
1. 2. 7. Tedavi	21
1. 2. 8. OUAS Sonuçları.....	31
2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU.....	36
2. 1 .Normal Endotel ve Fonksiyonu.....	36
2. 2. Endotel Disfonksiyonu.....	37
2. 3. ENDOCAN.....	43
3. MATERYAL VE METOD.....	46
3. 1. GİRİŞ.....	46
3. 2. HASTA SEÇİMİ VE METOD.....	47
3. 3. ENDOCAN SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ.....	47

3. 4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	52
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	53
7. SONUÇ.....	54
8. KAYNAKALAR.....	55

SİMGE VE KISALTMALAR

AASM : American Academy of Sleep Medicine

ACS : Akut Koroner Sendrom

AF : Atrial Fibrilasyon

AI : Apne İndeksi

AHI : Apne Hipopne İndeksi

ALS : Amyotrofik Lateral Skleroz

ARDS : Alveolar Respiratuar Distres Sendromu

ASDA : American Sleep Disorders Association

ATP : Adenozin Trifosfat

BPAP : Bilevel Positive Airway Pressure

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CRP : C Reaktif Protein

DM : Diabetes Mellitus

DVT : Derin Ven Trombozu

ECM-1 : Endotelial Hücre Spesifik Molekül 1 (Endocan)

EDHF : Endotel Kaynaklı Hiperpolarize Edici Faktör

EDRF : Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

EEG : Elektroensefalografi

E/I : Ekspiryum İnspiryum Oranı

EKG : Elektrokardiyografi

ELAM : Endotel Lökosit Adezyon Molekülü

EMG : Elektromyografi

EOG : Elektrookülografi

EPC : Endotel Progenitör Hücre

EUS : Epworth Uykululuk Skalası

ET 1 : Endotelin 1
HT : Hipertansiyon
HIV : Human Immunodeficiency Virus
ICAM-1 : İntraselüler Adezyon Molekülü
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KHD : Kalp Hızı Değişkenliği
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCP : Monosit Kemoatraktan Faktör
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS : Multiple Skleroz
NO : Nitrik Oksit
NOS : Nitrik Oksit Sentaz
NREM : Non-Rapid Eye Movement
OSS : Otonom Sinir Sistemi
OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAH : Periferik Arter Hastalığı
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PGI : Prostoglandin I
PHT : Pulmoner Hipertansiyon
PKC : Proteinkinaz C
PSG : Polisomnografi
REM : Rapid Eye Movement
RRIV : R-R interval değişkenliği
SDY : Sempatik deri yanıtı
SVO : Serebrovasküler Olay
TFPI : Doku Faktör Yolu İnhibitörü
TNF Alfa : Tümör Nekrotizan Faktör
TXA2 : Tromboksan A2
UPP : Uvulopalatofaringoplasti
VEGF : Vasküler Endotelial Büyütücü Faktör
vWF : Vonwillebrant Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: NREM ve REM Uyku Dönemlerinin Özeti.....	1
Tablo 2:Klasik OUAS Kriterleri.....	10
Tablo 3:Pozisyonel OUAS Kriterleri.....	10
Tablo 4: REM Bağımlı OUAS Kriterleri.....	11
Tablo 5: UARS Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 6: OUAS a Eğilimi Arttıran Risk Faktörleri.....	14
Tablo 7: OSAS ın Semptom ve Sonuçları.....	15
Tablo 8: Standart Polisomnografi Parametreleri.....	18
Tablo 9: OUAS Sınıflaması.....	19
Tablo 10: PAP Tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri.....	25
Tablo 11: PAP Cihazlarının kabul-red nedenleri.....	26
Tablo 12: Endotelden Sekrete Edilen veMetabolize Edilen Moleküller.....	37
Tablo 13: Endotel Disfonksiyonunda Artan ve Azalan Faktörler.....	38
Tablo 14: Endotel Disfonksiyonu ile İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Olaylar.....	38
Tablo 15: Endotel Disfonksiyonunda Dolaşımda Artan Belirteçler.....	43

Tablo 16: NO Bağımlı Vazoaktiviteyi Ölçen Testler.....	43
Table 17. Çalışma grubunun özellikleri	49
Tablo 18: Serum endocan seviyelerinin diğer değişkenlerle korelasyon analizi.....	51
Tablo 19: OUAS şiddetinin Multivariate cox regresyon analizi.....	51



1. GENEL BİLGİLER

1. 1. NORMAL UYKU

Fizyolojik ölçütlere göre uyku, NREM (non rapid eye movement) ve REM (rapid eye movement) olmak üzere iki bağımsız evreye ayrılır. NREM uykusu, EEG (elektroensefalografi) ölçütlerine göre kendi içinde dört evreye bölünür.

NREM ve REM uykuları dönüşümlüdür ve yaklaşık 90 ile 100 dakika süren döngüler içinde birbirlerini takip ederler.

Tablo 1: NREM ve REM Uyku Dönemlerinin Özeti

UYKU DÖNEMİ	UYKU ZAMANI
<i>NREM Uyku</i>	<i>%75-80</i>
<i>-Evre 1</i>	<i>%3-8</i>
<i>-Evre 2</i>	<i>%45-55</i>
<i>-Evre 3</i>	<i>%3-8</i>
<i>-Evre 4</i>	<i>%10-15</i>
<i>REM Uyku</i>	<i>%20-25</i>
<i>Tonik Evre</i>	<i>Sürekli</i>
<i>Fazik Evre</i>	<i>Aralıklı</i>

NREM uyku süresi yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin %75-80'nini oluşturmaktadır. Uyku süresinin yaklaşık %3-8'ini oluşturan evre 1 NREM uykuda, uyanıklıkta karakteristik olarak hakim olan alfa ritmi (8-13Hz) azalarak bir epokun (örneğin,monitör hızı 10 mm/saniye hız ile kayıt yapan polisomnografi kağıdındaki 30 saniyelik kısım) %50'sinden daha azında izlenir hale gelir ve yavaş teta (4-7 Hz) ve beta (13 Hz'den fazla) ritimlerinin karışımı izlenir.Elektromiyografik aktivite yavaşça azalır, yavaş döngüsel göz hareketleri kayıt edilebilir. Evre 1 NREM uykusunun sonuna doğru verteks keskin dalgaları izlenir. Evre 2 NREM uyku,evre 1 NREM uykunun yaklaşık 10-12 dakika sonrasında başlar. Evre 2 NREM uykunun tipik EEG bulguları, uyku içcikleri (12-18 Hz, daha sıklıkla 14 Hz) ve verteks keskin dalgaları ile karışmış K kompleksleridir. EEG kayıtları teta aktivitesi ve %20'den az olmak üzere delta (4Hz'den az) dalgalarını içerir. Evre 2 NREM yaklaşık 30-60 dakikada sonlanır. Evre 3 NREM süresince delta dalgaları epokun %20-50'sini oluşturur. İlk REM

uykusu, uyku başlangıcından yaklaşık 60-90 dakika sonra saptanır. REM uykusu toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. EEG, EMG ve elektro-okülografik özelliklerine dayanarak REM uykusu tonik ve fazik olmak üzere iki evreye bölünür. Desenkronize EEG, büyük kas gruplarının hipotoni ya da atonisi ve monosinaptik ve polisaptik reflekslerin baskılanması tonik evrede görülen özelliklerdir. Fazik REM uykusu tüm yönlerde doğru hızlı göz hareketleri, aynı zamanda kan basıncı ve kalp hızında fazik değişimler, düzensiz solunum, spontan orta kulak kas aktivitesi ve dil hareketleri ile karakterizedir. REM uykusu süresi içinde birkaç apne ve hipopne periyodu izlenebilir (5).

1. 2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

1. 2. 1. Tarihçe

Bilimsel anlamda uyku apne sendromunun tanımlanması ilk kez 1956 yılında Sidney Burwell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Burwell ve arkadaşları gündüz aşırı uyuklayan, şişman bir vakayı Pickwickian sendromu olarak tanımlamışlardır (6,7). Pickwickian terimi ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yazılan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da kullanılmıştır. Bu kulübün çaycısı Joe 'nun oturduğu yerde uyukladığı, horladığı, uykudan zor uyandırıldığı, siyanotik, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği olduğunu bildirmiştir. William Osler, 1906 yılında yazdığı "Principles and Practice of Medicine" isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan bahsetmiştir ve hastaların çoğunun Pickwick Paper'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir.

Avrupa'da 1965 yılında Pickwick sendromlu hastalara birbirinden bağımsız olarak uyku kaydı yapan Fransa'da: Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya'da ise: Jung ve Kuhlo uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır(7). Gastaut ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda üst solunum yolu obstrüksiyonunun uyku apne sendromunun en sık nedeni olduğunu göstermişlerdir (8).

Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılmıştır. Holland'ın tanımına göre; polisomnografi, gece boyunca uykuda

bir çok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasını belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir (7).

Lugaresi ve Kuhl 1970 yılında trakeostominin faringeal obstrüksiyonu by pass ederek obstrüktif uyku apnesi için önemli bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (7). Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında nazal CPAP kullanımına başlanması ise obstrüktif uyku apne tedavisini tümüyle değiştirmiştir (8).

1. 2. 2 Epidemiyoloji

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak $AHI > 5$ alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali semptomuna ek olarak laboratuvar da uyku solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (9). Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OUAS prevalansı erkeklerde %3.1-%7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında bulunmuştur

İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) OUAS prevalansının arttığı tahmin edilmektedir . Ancak yaş ile OUAS prevalansı arasındaki ilişki sanıldığı kadar basit değildir. AHI 'ye göre yapılan karşılaştırmalarda yaşlılarda daha sık bozukluk saptanmakta, ancak bunun gündüz aşırı uyku hali sonucu gelişen morbidite ve mortalite ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Huzurevinde 65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %62 bildirilmiştir (10). Ancak, yaşın tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hastalığın yaşla birlikte artışı 65'in üstündeki yaşlarda 65 yaş altındaki kadar belirgin bulunmamıştır (11). Bu durum OUAS hastalarının OUAS bulunmayan kişilerden daha sık ölmeleri veya hastalığın yaşla birlikte azalması ile açıklanabilir. Ancak OUAS'ın ölüme sebep olduğu veya yaşla gerilediği hakkında kanıt yoktur. Yaşlılarda rastlanan OUAS'ın vücut kitle indeksi, bilişsel bozukluk ve hipertansiyonla ilişkisi orta yaş grubundaki kadar belirgin değildir . Yaşlılarda horlama bildiriminin orta yaş grubuna göre azaldığı fark edilmiş, olası açıklama için yaşlı hastaların horlamasına tanıklık edebilecek olan yatak arkadaşlarının sağ kalımlarında azalma ve yaşlılarda artan santral apnesıklığı öne sürülmüştür (12).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu insidansı ile ilgili bilgiler daha çok AHI 'deki değişimi bildirmektedir. Wisconsin kohortundaki 282 kişinin 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde AHI ortalaması 2.6'dan 5.2'ye çıkmıştır (13). Artış cinsiyetle ilişkisiz, yaş, habitüel horlama ve obezite ile ilişkil bulunmuştur. Cleveland'daki benzer bir kohort çalışmada başlangıçta AHI 'si 5'in altında

olan 286 kişinin 5 yıllık izleminde AHİ ilk izlemde 5'in altındayken ikinci izlemde 15 veya üstüne çıkma insidansı-katılım oranına göre düzeltilmiş olarak- %7.5/5 yıl (kaba hız olarak erkeklerde %15/5 yıl, kadınlarda %8.2/5 yıl) olarak hesaplanmıştır (14). Uyku ve Kalp Sağlığı Araştırması (The Sleep Heart Health Study) içinde solunum bozukluğu 5 yılda ortalama $\pm$ SD olarak erkeklerde 3.4 $\pm$ 12.4 kadınlarda 2.2 $\pm$ 9.0 artmıştır (15). İlk PSG'de AHİ 5'in altında olanlar içinde ikinci PSG'de AHİ 15'in üstüne çıkma insidansı erkeklerde %11.1/5 yıl, kadınlarda %4.9/5 yıl; ilk PSG'de AHİ 15'in üstünde olanlar içinde ikinci PSG'de AHİ 5'in altına inme insidansı erkeklerde %7/5 yıl, kadınlarda %8/5 yıl bulunmuştur (16). Her iki cinsiyette de kilo artışı ile RDI artışı, kilo azalmasıyla görülen RDI azalmasından fazla olmuştur.

Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yükselen erkek/kadın OUAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1-3/1 düzeylerine inmektedir (17). Cinsiyete bağlı farklılık kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az sıklıkla başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az sıklıkla düşünmelerinden kaynaklanabilir. Yatak arkadaşları kadınlardaki horlama ve boğulur gibi olma semptomlarını daha az bildiriyor da olabilir. Menopoz öncesi kadınlarda OUAS sıklığının erkeklerden az olması seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır . Ancak seks hormonları (östrojen ve progesteron) verilen OUAS hastası erkek ve postmenapozal kadınlarda AHİ'de azalma izlenmemiştir. Cinsiyete bağlı OUAS prevalansı açıklamak için mesleki ve çevresel etkenler, üst solunum yolu yapısı, yağ dağılımı farklılıkları ileri sürülmüş, ancak bunlarla ilgili kesin kanıt bulunmamıştır. Üst solunum yolu açıklığını sağlamada önemli olan serotonin reseptör polimorfizmi ile ilgili bir araştırmada (27 OUAS, 162 kontrol grubu) erkeklerde kadınlara göre daha kısa süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen LL daha sık, daha uzun süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen SS ise daha az bulunmuştur (18).

Etkin bir tedavi varken klinik çalışma ile karşılaştırma yapıp bir grup hastayı tedavisiz bırakmak etik değildir. Ancak etkin tedavinin (basınç tedavisi) öncesindeki hastaları da içeren bir çalışma bu konuda önemli bilgi sağlamıştır. OUAS tanısı ile 1982-1992 arasında alınan, 1996'yadek izlenen 444 hastalık bir kohortta tedavi olarak cerrahi (n=88), kilo verme (n=134), CPAP (n=124) verilmiş, 98 hasta tedavi edilmemiştir. Sonuçta 49 hasta ölmüş, Cox regresyon analizinde mortalite tedavi edilenlerde edilmemişlerden az bulunmuştur . Mortalite genel toplumlakarşılaştırıldığında tedavi edilmemişlerde fazla bulunmuş, tedavi ile düşmüş-genel toplumdan farksız bulunmuştur. Yaşa göre yapılan tabakalı analizde mortalite 50 yaş altındakilerde artmış bulunmuştur.

1. 2. 3. FİZYOLOGİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi/ reoksijenizasyon ve *arousal*'lar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OUAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (19). OUAS patogenezi tümüyle anlaşılamamış olsa da OUAS'lı hastalarda hava yolunun kapanmasına ilişkin temel anatomik özellikler bilinmektedir (20). Bu bölümde ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunan çeşitli patofizyolojik faktörler ve bu faktörlerin nasıl OUAS oluşturdukları anlatılacaktır (21).

1. 2. 3.1 Anatomik Faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olma eğilimli müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokulardan oluşan farenksin, insanlarda -diğer memelilerden farklı olarak-en üst (burun) ve en alt (larenks) uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Bu nedenle farengeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ile çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesine bağlıdır (22).

- **ÜSY Konfigürasyonu**

Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmenti nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks (retropalatal segment), yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmenti de hipofarenks olarak isimlendirilmektedir . Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/ retropalatal bölgede meydana gelmektedir .

- **Nazal Obstrüksiyon**

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar / vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OUAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım rezistansında artış meydana gelmektedir. Bu koşulda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuvar güdü basıncı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ÜSY rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon varlığında, nöromüsküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı, ağzın açık kalması ile farengeal hava yolunun stabilize olduğu, yüzey geriliminin arttığı da gösterilmiştir (23).

- **ÜSY Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı**

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın kaudal traksiyonu, farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına -ÜSY rezistansının azalmasına-, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır (24). Üstelik, OUAS'lılarda akciğer hacim bağımlılığı kontrollere göre daha fazladır (25).

- **Hava Yolu Uzunluğu**

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OUAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OUAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir.

- **Yerçekimi/Vücut Pozisyonu**

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OUAS'ın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır. Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır. Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonunda kötüleşmektedir.

- **Dinamik ÜSY Kollapsı**

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif intralüminal basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Hava yolu kollapsı birkez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder . Sonuç olarak, anatomik açıdan bakıldığında, dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır.

1. 2. 3. 2. Mekanik Faktörler

- **Faringeal Kollapsibilite**

Normal insanlarda ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir, sonuçta ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç, hava yolunun kollabe olmasını sağlar. Kollabe olma eğiliminde olan segmentte (farenks) basınç ve akım ilişkisini açıklamada Starling-resistör modeli kullanılmaktadır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (Pcrit) olarak tanımlanmaktadır ve

OUAS’lılarda daralmış ÜSY kalibresi ile uyumludur . Bu segmentteki basınç gradienti, segmentin üst (Pupstream -Pus-) ve alt kısımlarındaki (Pdownstream -Pds-) basınç farkıdır (Pus- Pds). Pus ve Pds, Pcrit’in üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır, Pcrit, Pds’in üzerinde fakat Pus’ın altında olduğu zaman kollapsible segmentte hava akımı sınırlanması bulunmaktadır. Eğer Pcrit, Pus’ının üzerinde ise hava akımında tam kollaps vardır . Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için çeşitli epidemiyolojik risk faktörleri Pcrit etkilemektedir. Obezite, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma ile hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Zayıflama ile Pcrit’de azalma meydana gelir ve Pcrit değişikliğinin şiddeti OUAS’daki iyileşme ile ilişkilidir.

- **Yüzey Gerilimi**

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OUAS’lılarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir.

- **ÜSY İnflamasyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OUAS’da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. ÜSY’de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikledoku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve/veya fibroze neden olmaktadır. OUAS’lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY’deki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliansında değişikliklere neden olmaktadır.

1. 2. 3. 3. Nöromüsküler Fonksiyon

- **Motor Fonksiyon**

Üst solunum yolunda hava yolu kalibrasyonunu etkileyen 20’den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar hava yolunun açıklığını idame ettirmek için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır . kasının aktivitesinde 2 kontrol yolu önemlidir. Bunlar; 1) negatif lüminal basınca yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kasının aktive olması, 2)

medulladaki respiratuar nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50-100 ms önce aktive ederek, inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunun açıklığının sağlanmasıdır . Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Yani uyanıklık sırasında ÜSY kasları, hava yolu açıklığını sağlayabilirken, uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir. Uyanıklık sırasında OUAS'lı hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış bulunmaktadır. Uyku başlangıcı ile de OUAS'lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OUAS'da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalmameydena geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'de kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir . Sonuçta, farengeal anatomi ile uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki ilişki OUAS patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir.

- **Negatif Basınç Refleksi**

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında, negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör stimulusudur. Negatif lüminal (subatmosferik) basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY'de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleks olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleks, NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta ya da kaybolmaktadır . Çeşitli yayınlar, ÜSY'deki ya da kaslardaki duyuşal sinirlerin hasarına bağılı olarak farengeal kasların negatif basınç refleks yanıtının bozulduğunu göstermektedir.

- **Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere kıyasla Pcrit'in daha yüksek olduğu (yani hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğı), daha düşük nöromüsküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromüsküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir.

- **ÜSY Nöropatisi**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için katkıda bulunan faktörlerden birisi de bozulmuş ÜSY afferent nöral fonksiyon sonucunda; intralüminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. OUAS'da ÜSY duyuşal bozukluğun, farenkste bozulmuş mekanosensitivite olduğu ve OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(26). Horlama ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon, OUAS'da bulunan ÜSY nöropatisinin nedenleridir.

- **Kas Denervasyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ÜSY nöropatisinin efferent komponenti de kas denervasyonudur. OUAS'da ÜSY kas örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kas denervasyon bulguları olan, liflerde atrofi ile lif çaplarında değişiklikler gösterilmiştir (27). Dahası, OUAS'da aktif denervasyon olduğunu düşündüren, nöral hücre adezyon molekülü olan, denerve kas hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen bir subsarkolemmal proteinin, OSAS'lı hastaların ÜSY kas dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur.

- **ÜSY Kas Fonksiyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda değişmiş nöromekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizma, ÜSY dilatör kaslarının kontraktıl fonksiyonunun bozulmasıdır. OUAS'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. İskelet kaslarının böylesi bir duruma tipik yanıtı, lif fenotipinde modifikasyondur. Bu modifikasyon ile iskelet kas lifleri yorgunluk dirençli tip I liflerinden, glikolitik özellikli, artmış güç oluşturan ama yorgunluğadirençli olmayan tip II liflerine kayar. Böylece OUAS'da kas kontraktilesi korunsada yorgunluk artmaktadır. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, sonuçta kontraktilete fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir. Lokal olarak artan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres kas disfonksiyonunu indükleyebilir. İlginç olarak hasara karşı adaptasyon dengesi, kas disfonksiyonu olan hastalar arasında oldukça değişkendir, bazılarında adaptasyon yanıtı çok önemli rol oynarken, diğerlerinde önemsiz olabilmektedir .

1. 2. 4. TANIM

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS); Uluslar arası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD-2); 2. ana başlık olan uykuda solunum bozukluklarının içinde 7. ve 8. alt başlıklar olarak erişkin ve çocuk obstrüktif uyku apnesi şeklinde yer almaktadır (28). Yakın zamana kadar OUAS tek bir klinik tablo gibi kabul görmüş, apne ve hipopnelerin pozisyonla, uyku evreleri ile ilişkisi gözardı edilmiş, dolayısıyla tedavi yaklaşımları da yetersiz kalmıştır. Ancak son yıllarda farklı klinik özelliklerinin tanınması ve özellikle PAP tedavisindeki gelişmeler sayesinde, OUAS'ın farklı klinik tipleri tanımlanmış ve bu tablolara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. Bugün için OUAS; standart, tek bir klinik tablo değildir. Bugüne kadar kabulgören, pozisyon ve uyku evreleri ilişkisini hesaba katmadan, yalnızca total apne-hipopne indeksi (AHI) değerine bakarak tanı koyduğumuz OUAS tablosu, klasik OUAS olarak kabul edilebilir (29). Bu bölümde OUAS'ın farklı tiplerinin tanım, tanı kriterleri ve tedavi algoritması sunulmuştur. Güncel literatürde yer alan bilimsel yaklaşımın yanı sıra, doğru ve yanlışlarıyla ülkemiz gerçeği olan Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) uygulamalarından da bahsedilmiştir. Son bölümde yer alan genel tedavi prensipleri ise; ERS gibi ciddi bir kuruluş tarafından hazırlanmış ve geniş bir literatür incelemesi sonucu OUAS tedavi

yöntemlerinin kanıt düzeylerine göre değerlendirildiği rapordan alınmıştır (30).

1. 2. 4. 1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Klasik Tip)

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu tanımda apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır .

Tanı kriterleri: OUAS’da altın standart tanı yöntemi “Polisomnografi”dir. Kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler Tablo 2 ’de görülmektedir. Kliniği (+) olgu olarak kastedilen; başta horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali vb. OUAS semptom ve bulgularının bulunmasıdır. Klinik özellikler bir başka bölümde anlatılmıştır. Yalnızca klinik bulgularla tanı koyma olasılığı %50-70 arasındadır. Tek başına AHİ değerine bakarak OUAS tanısı konulmasının ve hastalık ağırlığının belirlenmesinin de ne derece doğru olduğu tartışma konusudur. Çünkü 10 saniyelik bir apne veya hipopne ile, 110 saniyelik bir apne veya hipopne benzer kabul edilmektedir. Oysa verdikleri hasarın benzer olmadığı açıktır. Aynı şekilde, bir çok raporda hastalık tanımlanırken yalnızca apne veya hipopne değil, tüm solunumsal olaylar (Solunum çabası artışına bağlı arousal-RERA vb.) tanıma dahil edilmekte, bu durumda beklenenin üstünde olgu OUAS tanısı almaktadır (31).

Tablo 2:Klasik OUAS Kriterleri

Kriterler:
• Kliniği pozitif olgularda AHİ >5 olması ve solunumsal olaylarda solunum çabası eşlik etmesi • Kliniği negatif olgularda AHİ >15 olması ve solunumsal olaylarda solunum çabası eşlik etmesi • Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

1. 2. 4. 2. Pozisyon Bağımlı OUAS (Pozisyonel OUAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan (Total- AHİ>5) bir olguda, nonsupin-AHİ’nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin-AHİ’nin nonsupin-AHİ’den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (Tablo 3) (32).

Tablo 3:Pozisyonel OUAS Kriterleri

Kriterler
• Total AHİ>5 • Nonsupin-AHİ<5

- Supin-AHİ>Nonsupin-AHİ (En az 2 kat veya daha fazla)

1. 2. 4. 3. REM Bağımlı OUAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan (Total- AHİ>5) bir olguda, NonREM-AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, REM-AHİ'nin NonREM-AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (Tablo 4) (33-34).

Tablo 4: REM Bağımlı OUAS Kriterleri

Kriterler
• Total AHİ>5 • NREM-AHİ<5 • REM-AHİ>NREM-AHİ (En az 2 kat veya daha fazla)

1. 2. 4. 4. Pozisyon ve REM Bağımlı OUAS

Pozisyon ve REM bağımlı OUAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHİ değeri REM döneminde+supin pozisyonda (REM+Supin-AHİ) yatarken görülmektedir (34).

1. 2. 4. 5. Üst Solunum Yolu Rezistansı (Direnci) Sendromu

Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi başınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. ICSD- 2'de ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OUAS'ın bir paterni olarak tanımlanmıştır. Tablo 5'de yer alan ilk 4 kriterin mutlaka birarada bulunması ile tanı konur ve PAP titrasyonu gecesinde yüksek basınçların saptanması ile hem tanı desteklenir, hemde tedavi basıncı titre edilmiş olur (35-36).

Tablo 5: UARS Tanı Kriterleri

Kriterler
• GAUH (+) • AHI<5 • RERA>10 • ODI<5 • PAP tedavisine yanıt

1. 2. 4. 5. Kompleks Uyku Apne Sendromu (Comp-SAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı nedeniyle PAP tedavisi uygulanan bazı olgularda, PAP tedavisi sonrası daha önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne- Stokes (periyodik) solunum paterninin meydana gelmesi veya var olan santral apnelerin artması ile karakterize bir klinik tablodur. Dolayısıyla ilk tanı gecesi değil, tedavi sonrası konulan bir tanıdır. Ağızıçi araç ve cerrahi tedavi sonrası, olgu sunuları şeklinde de olsa benzer tablonun yayınlanması nedeniyle, ileride Comp-SAS tanımının yalnızca PAP tedavisi değil, “OUAS tedavisi sonrasında....” şeklinde değişmesi muhtemeldir (37).

1. 2. 4. 6. Gizli OUAS (Occult OUAS)

Klinik olarak OUAS düşünülen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG’nin pozitif bulunması durumudur. OUAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir. Azımsanmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir (38).

1. 2. 4. 7. Overlap Sendromu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH’la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OUAS+KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır. ICSD-2’de; “4-Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” başlığı altında, “11-Pulmoner parenkimal veya vasküler patolojiye bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” ve “12-Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi” alt başlıkları tanımlanmıştır. İlk bakışta bu tanımlar overlap sendromunun karşılığı gibi görünüyorsa da, bu tanımlar için OUAS varlığı gerekli değildir. Dolayısıyla yeni sınıflamada overlap sendromunun tam karşılığı bulunmamaktadır (39).

1. 2. 5. RİSK FAKTÖRLERİ VE KLNİK BULGULAR

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUAS’a

eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri erkek cins ve obezitedir. OUAS'a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 6'de sıralanmıştır. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (40-41). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı sanılmaktadır (42). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir (43). Obezite, OUAS'a eğilimi artırmaktadır. OUAS riski BKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir. Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (44). BKİ ve boyun çevresi değerlerinin hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OUAS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (45). Diğer risk faktörleri içinde erkek cinsiyet, sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı sayılabilir. Bloom ve arkadaşlarının (46), Arizona'nın Tucson kentinde yaptıkları çalışmada, 2187 kişilik erişkin toplumda horlamanın önemli bağımsız risk faktörünün erkek cins ve özellikle 40-64 yaş arası erkekler olduğu, obezitenin, sigara içmenin, akşamları düzenli alkol kullanmanın ve uyku ilacı ya da sedatif kullanmanın risk olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sigaranın bırakılmasının horlama riskini ileri derecede azalttığı gösterilmiştir. Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Redline ve arkadaşları (47), Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç zencilerde OUAS riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (48). Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (49).

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (50). Yaşla birlikte erkek ve kadınlarda üst havayollarının kesitsel çapının azaldığı ve erkeklerde sırt üstü yatıldığında hava yollarının kapanabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (51). Ferguson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS'li hastaların şişman olanlarda üst solunum yolu kesitsel çapının azaldığı, şişman olmayanlarda kraniyofasiyal anormalliğin olduğu, ara grupta ise hem kraniyofasiyal anormallik hem de üst solunum yolu kesitsel yüzeyin azaldığı bildirilmiştir. Çok özel anatomik anormallikler çocukluk çağında görülen klinik durumlardır. Özellikle adenotonsiller büyüme, fasiyal dimorfizm, ya da mandibuler anormallikler örneğin Robin sendromu ve Treacher Collins sendromu gibi.

Mikrognati özellikle OUAS ile birlikte. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posteriyor farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik anatomik bozukluklar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür, bu akromegaliyi de içerir (52).

1. 2. 5. 1. Klinik Özellikler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları: Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur (53). OUAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile uyku bozukluğuna bağlı ve sistemik semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

Tablo 6: OUAS a Eğilimi Arttıran Risk Faktörleri

Risk Faktörleri:
• Şişmanlık • Yaş • Erkek cins • Irk • Sigara, alkol, sedatif kullanımı • Eşlik eden hastalıklar • Genetik faktörler

• **Horlama**

Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşimeilişkin sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir (54). Sıklıkla doktora başvurma ilk sebebidir. Genellikle sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkar. Horlama iki hastalık grubunda belirgindir: Üst solunum yolu rezistansı sendromu (UARS) ve OUAS.

Horlamaya sebep anatomik nedenler (büyük tonsil, adenoid vejetasyon, septal deviasyon, vb.), obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, cinsiyet, yaş, hipotroidi ve akromegali gibi klinik durumlar olabilir. Olguların %5-10'unda daralma kimi zaman tam tıkanmayla (apne) sonuçlanabilir. Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık arousal (EEG uyanmaları) nedeniyle uykunun tekrarlayan parçalanmasına (fragmentasyon), dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nöro-kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında her zaman horlama (haftada en az 5 gece ya da daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü almak gerekir (55)

- **Tanıklı apne**

Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir (56).

- **Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)**

Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, *arousal*'lar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (57). Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur (58). GAUH toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir (59). Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir. Gündüz Aşırı Uyku Hali solunumsal uyku hastalıklarında sıklıkla görülmekle birlikte, insomni, narkolepsi, yetersiz uyku, idiopatik hipersomni, vardiya çalışması nedeniyle düzensiz uyku, uykuda periyodik ekstremit hareketleri, hipnotik ve sedatif kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi durumlarda da görülür .

Gündüz Aşırı Uyku Hali subjektif bir test olan Epworth uykululuk ölçeği veya objektif testler olan MWT ve MSLT ile kolaylıkla tespit edilir (60). OUAS'lı olgularda GAUH sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptomdur (61). Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama+tanıklı apne+GAUH) OUAS için belirleyicidir. Horlamayla birlikte apne gelişmemesine rağmen solunum zorluğuna bağlı gelişen uykuda *arousal*'ların varlığı ve gündüz aşırı uyku hali olması durumunda UARS'den bahsedilir. Ayrı bir klinik durum olmasına karşın OUAS'a benzer sonuçları olması nedeniyle mutlak tedavi edilmelidir .

- **Kardiyopulmoner semptomlar**

Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OUAS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrının genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabileceği bildirilmiştir. OUAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OUAS'lı hastalarda 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 (62).

Tablo 7: OSAS ın Semptom ve Sonuçları

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
-----------------------------------	---------------------------------

• Horlama • Tanıklı Apne • Gündüz Aşırı Uyku Hali • Yetersiz Uyku • Bilişsel Bozukluklar • Karakter ve Kişilik Değişiklikleri • İmpotans	• Kardiyak Aritmiler • Sistemik Hipertansiyon • Myokard Enfarktüsü • Serbrovasküler Olay • Pulmoner Hipertansiyon • Polisitemi • Ani Ölüm
--	---

• **Nöropsikiyatrik semptomlar**

OUAS'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 ya da diffüz baş ağrısından yakınır (63). Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete ya da depresyona yol açabilir. OUAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler .

• **İnsomni**

Uykuda solunum bozukluklarındaki insomni şikayetinin primer insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve *arousal* nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder. Özellikle santral uyku apneli hastalar ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu şikâyet yaygındır. OUAS'da ise hastalığın ağırlığına göre insomnia şikayetinin ağırlığı değişebilir. Hastanın düzensiz gece yatmaları, geç saatlerde egzersiz yapması, öğleden sonra ya da gece kafein alması, yatakta televizyon seyretmesi ya da işten direkt uykuya gitmesi uygunsuz uyku hijyenine bağlı insomniye neden olacaktır

• **Uykuda Gözlenen Anormal Hareket ve Davranışlar**

Uyku sırasında gelişebilecek anormal hareket ve davranış bozuklukları eş ya da oda arkadaşı tarafından hekime iletilir (64). Hasta gece aniden kalkar, çılgık atar ve uyandırıldığında hatırlamaz. Bu durum uyku teröründe gözlenir. Uykuda gelişen apnelerde ise benzer şekilde boğulma hissi ile ya da gürültülü ses çıkararak panik halde uyanabilir. Bu durumun hekim tarafından uyku teröründeki anormal davranıştan ayırt edilmesi gerekir . Hasta uyku sırasında rüya görürken rüya içeriği ile ilintili çeşitli hareketler yapar. Bu durum yatakta eşi ya da arkadaşına saldırıya bile dönüşebilir. Normalde REM uykusunda kas atonisi olması gerekirken anormal hareketlerin var olduğu bu duruma REM uykusu davranış bozukluğu denir. OUAS'da bazen hasta yakınları tarafından tariflenen apne sonrası anormal hareketler ise uykunun her evresinde görülebilir. Ayırıcı tanıda polisomnografik tetkik yeterlidir . Gastro-özofagial reflü'ye bağlı olarak gece boyunca göğüs

ağrısı, öksürük ve göğüs sıkışması hasta tarafından tariflenebilir. Bu durum özellikle intratorasik basıncın daha da negatifleştiği apne sonrasında sık izlenir. Hasta göğüs sıkışması ile birlikte nefes darlığı da tarifliyorsa kardiyak iskemi akla gelmelidir .

1. 2. 6. TANI ARAÇLARI

Tanıda, hasta ve hasta yakınından ayrıntılı klinik öykü almak önemlidir. Hastanın gündüz uyukluluğunu değerlendirmede, EUS önemli bir metoddur. Hem klinik öyküsü destekleyen hem de EUS'dan 10 ve üzeri puan almış hastaları OUAS olarak isimlendirebilmek için laboratuvar çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar basit bir oksijen saturasyonu ölçümünden, solunum derinliği, hızı ve ritmi ve nazal hava akım ölçümüne kadar pek çok testi içerir. Eğer bu çalışmalarda anlamlı bulgular saptanırsa hastalara bir uyku merkezine gönderilerek polisomnografi yapılması önerilir (65). OUAS tanısı için " altın standart " tanı yöntemi olan "polisomnografi" (PSG) "Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi" şeklinde tanımlanabilir. OUAS tanısında en çok kullanılan yöntem polisomnografidir. Polisomnografi dışında bazı anketlerde tanıda yol göstermektedir

1. 2. 6. 1. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG), başta uykuda solunum bozuklukları olmak üzere pek çok uyku bozukluklarını saptamak için kullanılan kayıt ve metot tekniklerinin genel ismidir. PSG ile uyku sırasında çok sayıda fizyolojik parametre, genellikle bütün gece boyunca, devamlı olarak belli bir periyotta ve eşzamanlı olarak kayıt edilir. Günümüzde PSG OUAS ve diğer uyku bozukluklarının tanısında altın standart testtir.

PSG genellikle tüm gece boyunca, 6-8 saat süreyle yapılmalıdır. Uyku odaları kızılötesi kamera ve ses kayıt sistemi içermelidir. Teknisyen uyku odasındaki hastayı görebilmeli, duyabilmeli ve iletişim kurabilmelidir. Uyanıklık ve uyku sırasındaki fizyolojik değişiklikler günümüzde bilgisayara kaydedilmektedir. Günümüzde, veriler bilgisayara kaydedilir. Uyku evreleri, uyanıklık ve fizyolojik olayların tanımlanması ise elde skorlanır.

OUAS uyku sırasında tekrarlayan tam ya da kısmi üst solunum yolu tıkanmasına bağlı gelişen, anormal solunum olayları ile karakterize bir sendromdur. Oronazal hava akımının en az 10 saniye süreli tam olarak durması (apne) yada kısmi olarak durması (hipopne) olarak tanımlanır. Apne ve hipopneler kısa süreli uyku bölümleri (arousal) ve oksijen desaturasyonlarına neden olur.

Horlama, uykuda nefes durması, gündüz uyku hali OUAS şüphesi uyandırır, ancak kesin tanı PSG ile konur. PSG’de tüm gecede oluşan toplam apne-hipopnenin uyku saati başına bölünmesi ile elde edilen apne-hipopne indeksi (AHI) 5 ise OUAS tanısı konur.

Tanısal gecenin ardından tedavi endikasyonu olan OUAS hastalarına pozitif hava yolu basıncı tedavisi (PAP) önerilmektedir. Sürekli hava yolu basıncı (CPAP) genellikle tedavide yeterli olmaktadır. CPAP basıncı, hastanın ikinci bir gece uyku laboratuvarında kalarak PSG eşliğinde belirlenir.

Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler aşağıda görülmektedir.

Tablo 8: Standart Polisomnografi Parametreleri

Parametreler
• Elektroensefalografi (EEG) • Elektrokülografi (EOG) • Elektromyografi (EMG - submentalis) • Oro-nasal hava akımı • Torako-abdominal hareketler • Oksijen satürasyonu • Elektrokardiyografi (EKG) • Elektromyografi (EMG - tibialis) • Vücut pozisyonu

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1,2), derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar.

Oro-nasal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torakoabdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar.

Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar.

Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi,

ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur.

EMG tibialis ile, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır .

OUAS' da karakteristik PSG bulguları

• Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma izlenir.

• Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar saptanır.

• Klinik önemi olan olgularda AHI > 15' dir.

• Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.

• REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.

• Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.

• Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.

• Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

• **OUAS' ın polisomnografik sınıflaması**

Apne-hipopne indeksi 5'den büyük olgular OUAS olarak kabul edilirler. Bu kriterler dikkate alınarak yapılan sınıflama aşağıda görülmektedir.

Tablo 9: OUAS Sınıflaması

AHI	OUAS Derecesi
5<	Basit horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

• **Polisomnografi Endikasyonları ve Kontraendikasyonları**

* Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanısında

- Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)

- Santral uyku apne sendromu (CSA)

- Cheyne-Stokes solunumu (CSR)

- Alveoler hipoventilasyon sendromu

- Üst hava yolu rezistans sendromu (UARS)

* Pozitif hava yolu basıncı (PAP) titrasyonunda

* OUAS tedavisinde yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında

* OUAS tedavisinde kullanılan ağız içi araçlara alınan cevabı değerlendirmede

*PAP tedavisi sırasında kilo kaybı (vücut ağırlığının %10 azalması)

*PAP tedavisi sırasında kilo alma (vücut ağırlığının %10 artması) ve semptomların tekrarı.

* PAP tedavisine başlangıçta cevabın iyi olmasına rağmen semptomların yeniden ortaya çıkması. (OUAS ve narkolepsinin bir arada olması)

PSG'nin kontrendikasyonu yoktur. Hastaya PSG kararı verilirken kar ve zarar oranları iyi hesaplanmalıdır. Pacemaker ve defibrilatörler PSG kontrendikasyonu oluşturmamaktadır ancak uyku laboratuvarında kontrol edilmesi önerilmektedir.

1. 2. 6. 2. Polisomnografi Dışı Tam Yöntemleri – Anketler -

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tanısında altın standart yöntem PSG'dir. Bir çok hastalıkta olduğu gibi OUAS için de klinik ve laboratuvar bulgular ile bunlara dayalı anketler yol gösterici olabilir. Standart anketler PSG için doğru hasta seçiminin yanı sıra bilimsel çalışmalarda ortak dil kullanımı açısından da yarar sağlar. Uyku ile ilgili anketlerde, uyku kalitesi, uyku bozukluğu semptomları, uyku bozukluğu risk faktörleri ve uyku sorunlarına bağlı olası komplikasyonlar sorgulanmaktadır. Uyku merkezlerinin kendi geliştirdiği anketlerin yanında kabul görmüş uluslararası anketler de bulunmaktadır.

• Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder (66).

Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları:

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken
2. Televizyon seyrederken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı,...)
4. Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken
5. Öğleden sonra uzanınca
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
7. Birisi ile konuşurken
8. Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik...)

Epworth uykululuk testinin Türkçe validasyon çalışması yapılmış ve Türkçe versiyonunun

gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir.

- **Stanford Uykululuk Ölçeği**

Stanford uykululuk ölçeği ise gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir. Gündüz uyku hali en hafif 1 ve en ağır 7 olmak üzere derecelendirilmiştir (67).

1. Aktif ve sürekli uyanık hissetmek
2. Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil, işe konsantre olabiliyor
3. Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil
4. Bazen dalgın
5. Dalgın ve hareketleri yavaşlamış
6. Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor
7. Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gib

- **Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği**

Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir (68).

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları:

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?
5. Geçen ay kötü uyuduğunu ifade etme sebebi ve miktarı
6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?
7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?
8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?
9. Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için nasıldı ?

- **Berlin Anketi**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir (69).

1. 2. 7. TEDAVİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)'nın tedavisini ağız içi araç uygulamaları, cerrahi tedavi, CPAP ve diğer PAP tedavileri oluşturmaktadır. Bunlar içinde en etkili yöntem; AHI'nin 5/sa altına inmesine neden olan, OUAS semptomlarında ve sonuçlarında belirgin iyileşme sağlayan CPAP uygulaması olmasına karşın uyum oranlarının düşük olması, araştırmacıları OUAS tedavisinde kullanılabilecek ilaçla ilgili çalışmalara yöneltmiştir (70). Ayrıca spesifik tedavi modaliteleri ile birlikte, hastalık ciddiyetine bakılmaksızın her hastada uygulanması gereken bazı davranışsal değişiklik önerileri vardır. Bu bölümde, önce OUAS'da farmakolojik tedaviden söz edilecek, ardından risk faktörlerine yönelik genel önlemler anlatılacaktır.

1. 2. 7. 1. Farmakolojik Tedavi ve Genel Önlemler

- **Farmakolojik Tedavi**

İlk seçilecek tedavi olan PAP cihazlarını hastaların %20'si baştan reddeder, kullananlarda da uzun dönemde uyum oranları %50'ler civarındadır. Bu nedenle, alternatif tedavi arayışlarına girilmiş ve uyku apne hastalarında etkili Farmakolojik tedaviyi iki gruba ayırabiliriz: İlk grupta obstrüktif olayları tetikleyen veya arttıran ve kaçınılması gereken ilaçlar, ikinci grupta ise obstrüktif olayları azaltan ve tedavide kullanılabilecek ilaçlar sayılabilir (71). İkinci gruptaki ilaçlar çeşitli mekanizmalarla OUAS şiddetini azaltabilirler. Bunlar arasında; üst havayolu dilatör kas tonusunun, solunum dürtüsünün ve uykuda kolinerjik tonusun artırılması; REM uykusunun, havayolu rezistansının ve üst havayolu yüzey geriliminin azaltılması sayılabilir (72).

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalara herhangi bir ilaç yazarken doktorların OUAS tanısı konusunda bilgi sahibi olması gereklidir. Benzodiazepinler, narkotik ajanlar ve kas gevşeticilerden kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar, üst havayolu dilatör kas aktivitesini azaltarak uykuda solunum bozukluğunu arttırabilirler. Yapılan çalışmalarda OUAS tanılı hastalarda özellikle kullanılmaması önerilen ilaçlar; baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketiapin, metadon, morfin, zolpidemdir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHI'yi arttırdığı bildirilmiştir (73).

Bazı ilaçların OUAS tedavisinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, bunlar genellikle kısa süreli ve olgu sayısı az olan ilaç çalışmalarıdır. Farmakolojik tedavinin OUAS'ta önerilmesi için elimizde henüz yeterli kanıt yoktur. Tedavide etkisi araştırılan bazı ilaçlar aşağıda belirtilmiştir

*Uyku sırasında üst havayolu tonusuna etki eden ilaçlar: Protriptilin, paroksetin, mirtazapin, ondansetron, buspiron, fizostigmin, donepezil, L-triptofan, kannabinoidler, fluoksetin

*Solunum dürtüsüne etki eden ilaçlar: Aminofilin, teofilin, asetazolamid, nalokson, naltrekson, doksapram, almitrin

*Vazoaktif ilaçlar: Klonidin, silazapril, mibefranil

*Üst havayollarına etkili topikal ilaçlar: Flutikazon, ksilometazolin, fosfokolinamin, salmeterol, surfaktan, topikal lubrikant

*Seks hormonları: Östradiol ve progesteron (postmenapozal tedavide) Tiroid hormonu: Tiroksin (hipotiroidi tedavisinde)

*Somatostatin: Oktreotid (akromegali tedavisinde)

*Diğerleri: Sabeluzol, riluzol, kafein, nikotin, modafinil, armodafinil

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, OUAS tedavisinde kullanılabilecek, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen saturasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır. İnternal veya eksternal nazal dilatatörlerin de herhangi bir yararı gösterilememiştir. İlaç tedavilerinden yalnızca hipotiroidi saptandığında tiroid hormonu verilmesi ve akromegali varlığında somatostatin uygulaması önem taşımaktadır. Rinit ve/veya adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst havayolu obstrüksiyonu olan, hafif-orta OUAS tanılı çocuk hastalarda intranasal steroid kullanılması önerilmektedir. Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil ve armodafinil ise OUAS tanısı ile CPAP tedavisi verilen ve tedavi uyumu iyi olmasına karşın gündüz uykululuğu süren hastalarda önerilmektedir . Ayrıca uyku apne sendromuna sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, diabetes mellitus, gastroözofagiyal reflü gibi hastalıkların tedavi edilmesi, OUAS ciddiyetini azaltmasa da, mutlaka önerilmektedir.

• Davranışsal Değişiklikler

Uyku apne hastalarında sık görülen gündüz uykululuk nedeniyle kaza riski 7 kat artmıştır. Hastaların trafik, iş ve ev kazaları konusunda uyarılması gerekmektedir. Özellikle araba kullanan veya mesleği şoförlük olan hastalara tedavi başlayana kadar araba kullanmamaları tavsiye edilmeli ve polisomnografi randevuları erkene alınmalıdır (74). Ayrıca hastalara gece uyumalarını zorlaştıran veya engelleyen her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaları, diğer bir deyişle uyku hijyenine dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir. Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi arttırarak OUAS riskini 3 kat arttırmaktadır. Alkol kullanımı ise üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltır, arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle, OUAS ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara sigara ve yatmadan önce alkol kullanmamaları söylenmelidir.. Orofaringeal egzersiz yapılması veya Aborjinlerin kullandığı üflemleri bir çalgı olan didjeridu çalınması ile horlama ve AHI'de azalma bildiren çalışmalar olsa da, tedavide önerilecek kadar kanıt bulunmamaktadır. Benzer şekilde, hipoglossal sinirin veya genioglossus kasının elektriksel stimülasyonla uyarılmasının solunumsal olaylar üzerindeki etkisi

tartışmalıdır .

- **Pozisyon Tedavisi**

Supin pozisyonunda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %50-60 kadarında supin AHİ, lateral pozisyonundan en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır. Non-supin pozisyonunda AHİ değeri 5/sa altında olan hastalar dikkate alındığında dahi pozisyonel OUAS prevalansı %35 civarındadır. Genç, OUAS ciddiyeti ve beden kitle indeksi daha düşük olan hastalarda pozisyonel OUAS olasılığı daha fazladır. Supin yatarken solunumsal olayları daha uzun, oksijen desatürasyonları ve horlaması daha belirgin, arousalları daha sık ve uzun olan bu hastalar, pozisyon tedavisinden yarar görürler. Bu amaçla kullanılabilecek en basit yöntem, tenis topu tekniğidir. Hasta, yatarken giydiği atletine cep dikerek veya cep içeren bir kuşak takarak içine tenis topu koyar. Morbid obez hastalarda beysbol topu veya uzun, vertikal bir cep içine yerleştirilmiş üç-dört tenis topu kullanılabilir. Böylece uyurken sırt üstü yattığında topu hissederek rahatsız olacak ve yan dönecektir. Pozisyon tedavisi için sırta takılan sırt çantası benzeri araçlar, yelekler, pozisyonel alarmlar ve özel yastıklar da kullanılabilir (75) (Şekil 1). Pozisyon tedavisinin etkinliği 30 yıldır bilinmesine karşın bu konuda randomize kontrollü ve uzun dönem izlem yapılmış çalışmalar yoktur. Pozisyon tedavisi ile AHİ'de iyileşme olduğu gösterilmiş fakat karşılaştırmalı çalışmalarda PAP kadar etkili olmadığı bulunmuştur. Ayrıca uzun dönemde tedaviye uyum oranları düşüktür. Bu nedenle, pozisyon tedavisi tek başına değil, diğer tedavilerle birlikte kullanılmalıdır (76).



Şekil 1 : Pozisyon Tedavisi

- **Kilo Verme**

Obezite, OUAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHİ’de %30’luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHİ’yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve bariyatrik cerrahiye içeren bu programlar için endokrinolog, cerrah, diyetisyen ve fizyoterapistin de işin içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (77). Hastalara yalnızca egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmesi uzun dönemde minimal kilo verilmesine neden olduğundan, tedaviye “çok düşük kalorili diyetler” eklenmelidir. Bu yöntemlerle kilo veremeyen hastalara farmakolojik tedavi verilebilir. Bu amaçla, iştahı baskılayan sibutramin ve bir lipaz inhibitörü olan orlistat kullanılmaktadır. Sibutramin, uyku apneli hastalarda en çok çalışma yapılmış, oral olarak uygulanan, serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparak erken doymayı sağlayan anti-obezite ilacıdır. Son zamanlarda yan etki olarak ciddi kardiyovasküler olaylara neden olduğu bildirildiğinden, kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü OUAS’ta kullanımı uygun değildir. Gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat ise diyetteki yağ absorpsiyonunu %30 oranında azaltarak etki eder. Uyku apne hastalarında kullanılabilecek, elimizdeki tek ilaçtır, fakat bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bariyatrik cerrahi, konvansiyonel yöntemlerle kilo veremeyen morbid obezler ile BKİ>35 kg/m² olup obeziteye bağlı ek hastalığı (OUAS gibi) bulunan hastalara önerilmektedir. Bu amaçla, malabsorbsiyona sebep olan intestinal by-pass işlemleri ve biliopankreatik diversiyon, yanı sıra mide hacmini küçülten horizontal gastropласти, gastrik bant ve vertikal stapler gastropласти yapılabilir. Laparoskopik olarak uygulanabilen ve düşük perioperatif mortalitesi olan bariyatrik cerrahi girişimlerden sonra BKİ’de 15 kg/m² azalma ve buna paralel olarak AHİ’de 36 olay/sa düşme olduğu gösterilmiştir (78).

1. 2. 7. 2. PAP Tedavisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tedavisi seçenekleri içinde PAP tedavisi, 1981 yılından itibaren PAP cihazlarının prototipi olan CPAP cihazının icat edilmesiyle başladı. Tüm hastalara önerilecek “genel önlemler” haricinde, “PAP cihazları” OUAS tedavisinde halen en önemli ve etkin yöntemdir.

Uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tüm PAP tekniklerinde amaç; üst solunum yolunun (ÜSY) uykuda açık kalmasını sağlamak, solunumu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Cihazların ÜSY’nin kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece

“iyileştirici cihaz” etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur (79-80). Bu sebepten dolayı, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin $>70\%$ olması ve kullandığı gecede >4 saat kullanmasıdır (81-82). Özellikle, hastaların cihazı ilk 1-3 ay içinde kullanımı ile cihaza daha adapte oldukları ve daha fazla kompliance artışı gösterdikleri bildirilmiştir (83). Tablo 1’de cihazları kabullenme ve reddetme nedenleri görülmektedir (84).

Tablo 10: PAP Tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri

➤ CPAP	➤ BPAP – ST
➤ Auto CPAP	➤ AVAPS
➤ BPAP	➤ SERVO- VENTİLATÖR
➤ Auto BPAP	

Tablo 11: PAP Cihazlarının kabul-red nedenleri

Kabul nedenleri	Red nedenleri
➤ Hastalığın ağırlığı ile orantılı olması ➤ Gündüz aşırı uyku halinin olması ➤ Kişinin semptomatik fayda görmesi	➤ Nazal konjesyon ➤ Klostrfobi ➤ UPPP operasyonu geçirmiş olması ➤ Gündüz aşırı uyku halinin olmaması ➤ Semptomatik fayda görmemesi ➤ PAP cihazının bazı yan etkilerinin ortaya çıkması



Şekil 2: CPAP cihazının pozitif basınç vererek üst solunum yolutıkancıklığını açması

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tedavisinde PAP tekniği halen önemini korumaktadır. OUAS hastalarında ilk seçenek olarak CPAP denenmelidir. Basınç intoleransı olma durumunda, veya ek hastalıkların olması halinde BPAP tercih edilebilir. Pozisyonel ve REM bağımlı OUAS saptandığında APAP cihazları tercih edilebilir. Santral uyku apne sendromu, UPPP operasyonu geçirmiş olanlarda veya hipoventilasyon varlığında APAP kullanılmamalıdır.

Hipoventilasyon varlığında öncelikle BPAP cihazı kullanılmalıdır. Beraberinde santral apneler oluşuyorsa kompleks uyku apne sendromu veya *Cheyne Stokes* Solunum varsa, öncelikle BPAP-ST cihazları denenmeli, başarısız olunma durumunda ise ASV mod'lu cihazlar kullanılmalıdır. EF oranı <%40 olan konjestif kalp yetmezlikli hastalarda *Cheyne Stokes* Solunumu saptandığında doğrudan ASV modlu cihaz uygulanır. Nöromusküler ve/veya göğüs duvarı deformitelerine bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi hastalarında sabit bir tidal volüm ayarlanamıyorsa, AVAPS cihazları kullanılır. BPAP endikasyonu olup sürekli değişken basınç gereken hastalarda ve standart BPAP basıncını tolere edemeyen hastalarda, obezite-hipoventilasyon sendromlu hastalarda Oto-BPAP denenebilir. PAP tedavisi kullanacak hastanın yakın takibi yapılmalı, olası her problem çözümlenmeye çalışılmalıdır.

- **PAP kullanımında olası sorunlar ve çözümleri (85);**
- Klostrofobi : Sakinleştirici medikal tedavi, burun içi maskelerin tercihi
- Maske kaçağı : PAP öncesi maskeyi yüze iyi yerleştirmek, eğitim, maske tipi veya boyutunu değiştirmek
- Cilt hasarı (yara/alerji) : Maskeyi aşırı sıkmaktan kaçınmak, değişik maske çeşitleri denemek (ör: burun içi maske), maskenin cilt ile temasını engellemek (ör: Bant / vazelin vs)
- Ağızdan hava kaçağı : Öncelikle olası nazal konjesyon tedavisi verilir.
- Ağız Kuruluğu : Çene bantı, ısıtıcı-nemlendirici, oro-nazal maske, diğer PAP modalitelerini denemek
- Nazal Konjesyon : Nasal steroid ve antihistaminik (eğer alerjik komponent varsa), Oro-nasal maske, ısıtıcı-nemlendirici, topikal dekonjestan, nazal salin solüsyon kullanmak
- Epistaksis : Nazal salin solüsyon, ısıtıcı-nemlendirici kullanımı
- Burun içi kuruluk/ağrı : Isıtıcı-nemlendirici kullanımı
- Rinit/Rhinore : Nazal ipratropium bromid kullanımı
- Basınç intoleransı : Başlangıç basıncını düşük başlamak (rampa kullanımı), BPAP , flexible PAP veya APAP ile değişim, yatağın başucunu yukarı kaldırmak, yan yatmak, kilo vermek
- Hava yutma/karın şişliği : BPAP veya flexible PAP a geçmek, basıncı düşürmek

- İstemsiz maske çıkartma : PAP cihazında düşük basınç alarmini ayarlamak, basıncı artırmak denenebilir.

1. 2. 7. 3. Ağız İçi Araç (AİA) Tedavisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom (OUAS)'lu hastalarda AİA'ların kullanımına olan ilgi son yıllarda artmış, mandibulanın konumunu etkileyen AİA'lar tanıtılmaya başlanmıştır. Bu araçların temel fonksiyonu dilin, farenksin posterior duvarına yaklaşmasını ve obstrüksiyona neden olmasını engellemek, ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip havayolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek kasın direncini azaltmak ve böylece üst solunum yolunun daralmasına engel olmaktır (86).

Ağız içi araç (AİA) tedavisinin değerlendirilmesi ve yapılması için ilgili tıp doktoru tarafından PSG'nin rapor edildiği hasta, ilgili diş hekimine gönderilir. Hekim tarafından, medikal ve dental anamnez alınır, ağız içi muayene ve kraniyomandibuler sistemin ayrıntılı tetkiki yapılır, panoramik, periapikal röntgenler alınır, gerek görülürse sefalometrik ölçümler yapılır. AİA yapımına karar verilirse çalışma modeli hazırlamak üzere ölçüler ve kapanış alınır. Ağız içi muayenede özellikle yumuşak damak ve dilin boyut ve postürüne dikkat edilmeli, oklüzyon, hijyen ve periodontal durum incelenmelidir. AİA yapımına engel olan çürükler, restorasyonlar tesbit edilmelidir. Bu hastalarda görülen morfolojik özellikler büyümüş tonsil ve adenoidler, retrognati, makroglossi, yumuşak damak hipertrofisi, geniş bir dil kökü, dar mandibular ark ve mandibular yetersizliktir. Hastaya burun solunumu ile ilgili sorular sorulması önemlidir. AİA yapımı için burun solunumunun yeterince iyi olması gerekir. Hastanın çenesini açıp, kapaması ve öne alması istenerek mandibulanın konum değişikliğinin etkilerinin değerlendirilmesi gerekir. Hastanın mandibulasını öne alıp almadığı, ne kadar öne aldığı kontrol edilmelidir. Mandibula öne alındığında Temporomandibular Eklem (TME) hassasiyeti olup olmadığı değerlendirilmelidir (87).

Diş hekimliğinde en çok başvuru alan tanı yöntemi sefalometrik filmlerdir. Sefalometrik film analizi, hem kemik dokularının hem de yumuşak dokuların değerlendirilebildiği, düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir . OUAS'ın etyolojisini ve tedavi sonunda oluşan değişimleri incelemek açısından önem taşıyan bir yöntemdir (88).

OUAS'lı bireylerde görülen tipik sefalometrik bulgular :

1. Mandibula ve/veya maksilla geride ve aşağıda konumlanmıştır
2. Mandibular gövde kısadır
3. Alt ön yüz yüksekliği artmıştır
4. Yumuşak damak uzun ve kalındır

5. Dil hacimli ve geri pozisyonundadır
6. Hyoid kemik aşağıda konumlanmıştır
7. Hyoid kemikle mandibula arası mesafe kısadır
8. Post-palatal ve post-lingual havayolu boyutları azalmıştır
9. Baş servikal kolona göre ekstansiyon pozisyonundadır
10. Orofarinks dardır

- **AİA Tedavisinin Endikasyonları**

1. Basit horlamada ($AHI < 5$)
2. Kilo verme ve uyku pozisyonunda değişim gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUAS'lı hastalarda
3. CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemediği için yarım bırakan orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda
4. Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda

5. UARS'de (özellikle horlamayı engellemek için)
6. Başarısız UPPP operasyonu sonrasında

- **AİA Tedavisinin Kontrendikasyonları**

1. TME rahatsızlığında ve artiriti olan hastalarda
2. Nazal obstrüksiyon ve uykuda gelişen ağır hipoksemi varlığında

- **AİA Sınıflaması**

1. Dili Önde Tutan AİA
2. Mandibulayı Önde Konumlandıran AİA
3. Yumuşak Damağı Kaldıran AİA

- **AİA Tedavisinin Yan Etkileri**

Çalışmalar AİA tedavisinde %7-70 oranında yan etki ortaya çıktığını göstermiştir . Bu yan etkiler; bulantı, tükürük sekresyonunda artma, dişlerde, dişetinde veya çenede ağrı, dişlerde mobilite, yer değiştirme, diş ya da restorasyon kaybı, hastanın subjektif uyku kalitesinin bozulması, TME hassasiyeti, uyuma güçlüğü, dudaklardave boğazda kuruluk, kas ağrısı, posterior oklüzyon kaybı, aparey ağızdan çıkartıldığında oklüzyonda değişiklik hissi olarak sıralanabilir. Tedavinin etkili olabilmesi için AİA'nın her gece ve en az 6-8 saat arasında kullanılması gerektiği belirtilmektedir . Uygun pozisyonda yapılmayan AİA'larda mandibula aşağı ve geriye alındığı için bulgular kötüleşebilir. Tedavi sürecinin izlenmesi, gerekli düzeltmelerin yapılabilmesi ve beklenen yan etkilerin giderilebilmesi açısından hastaların düzenli kontrolleri gerekmektedir. Ağız içi aracın

kullanılması ile birlikte OUAS'ın diğer subjektif semptomlarında düzelme olunca, hastanın ilgili tıp doktoruna yeniden değerlendirilmek üzere gönderilmesi gerekir. Doktorundan gelecek değerlendirme sonucuna göre tedavi gözden geçirilir. Literatürde CPAP'la mandibulayı önde konumlandıran apareyleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen ortak sonuç CPAP'ın AİA'dan daha etkili olduğudur. Ancak hastalar AİA'ları CPAP'a göre daha rahat kullanabilmekte ve AİA uyumu daha yüksek olmaktadır. Bu AİA'lar mekanik bir prensibe dayanarak havayollarını genişlettiği ve semptomatik bir tedavi alternatifi oldukları için ömür boyu kullanılmaları gerekmektedir. Fakat çalışmalarda bu AİA'ların kullanımlarının bir yıldan sonra %75 oranında, beş yıldan sonra ise yarı yarıya azaldığı belirtilmektedir. Zamanla kilo alan, antihipertansif ilaç kullanmaya başlayan, horlama ve gündüz uyku hali yakınmaları yeniden ortaya çıkan hastalarda AİA tedavisinde ısrar edilmemeli, daha etkin tedavi yöntemine geçilmelidir. Ağız içi araçlar kullanımlarının basit oluşu, tedavinin geri dönüşümlü oluşu, taşınmalarının kolay oluşu, ses yapmamaları ve fiyatları gibi avantajlarından dolayı seçilmiş hastalarda iyi bir alternatif tedavi metodudur.

1. 2. 7. 4. Cerrahi Tedavi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) cerrahi tedavisi ÜSY'de tıkanıklığa neden olan birçok bölge ve seviyedeki yapısal anormalliklerin giderilmesini amaçlar. OUAS şiddetini tek başına belirleyecek anatomik bir bulgu yoktur (89). Çocuklarda adenotonsiller hipertrofi sık görülen bir neden olmasına rağmen kraniofasiyal anormallikler ve diğer yumuşak doku problemleri de hastalığa katkıda bulunabilir (90-91). Şişman olmayan erişkinlerde maksiller pozisyon ve genişlik OUAS oluşumunu önemli derecede etkileyebilir. Bunun dışında, düşük yerleşimli hyoid, dilin büyüklüğü, palatal kalınlık, palatal uzunluk, dil ve damağın ilişkisi, yan duvarların kalınlığı OUAS için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu cerrahisinde amacın havayolu etrafındaki yumuşak dokuyu tedavi etmek olduğuna dair bir yanlış anlaşılma vardır. Aslında amaç ÜSY'ü saran yumuşak dokuyu tedavi etmek değil havayolunu tedavi etmektir. OUAS hastalarında ÜSY problemlidir ve bu problemin oluşmasına birçok yumuşak doku ve iskelet dokusu katkıda bulunur. Tedavide tek bir noktaya odaklanmak yerine “hava akımının” düzeltilmesi üzerine odaklanmalıdır (92).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ilk tedavi seçeneği PAP tedavisidir. Ancak PAP kullanamayan veya tolere edemeyen hastalar ile hafif uyku apneli hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olabilir. Ayrıca PAP kullanan hastalarda PAP uyumunu artırmak için de ÜSY cerrahisi

uygulanabilir. Uyku apnesi cerrahisi obstüriksiyona yol açan anatomik bozukluğu düzelterek kollapsa olan eğilimi azaltır. Direkt olarak hava akımını ve dolaylı olarak uykuyu etkiler. OUAS için uygulanan birçok cerrahi yöntem tarif edilmiştir. OUAS da ÜSY bölgelerine uygulanan cerrahi işlemler şunlardır:

Burun :	Septoplasti, septorinoplasti
	Türbinoplasti
	Nazal Polipektomi
	Nazal valf cerrahisi
Nazofarenks :	Adenoidektomi
Farinks (Damak) :	Tonsillektomi
	Uvulopalatofaringoplasti (UPPP)
	Rekonstrüktif palatofaringoplastiler
Hipofarinks:	Dil Kökü Radyofrekans Uygulaması
	Ortahat glossektomi
	Lingualplasti
	Lingual tonsillektomi
	Epiglottoplasti ve obstüriktif supralaringeal dokuların rezeksiyonu
	Hyomandibular ve tirohyoid süspansiyon
	Dil askısı
İskelet Cerrahisi:	Sınırlı mandibular osteotomiler
	Genioglossus ilerletme
	İnferior sagittal osteotomi
	Maksillomandibular ilerletme
Üst Hava yolunun bypass edilmesi:	Trakeostomi
Obezite Cerrahisi :	Bariatrik cerrahi

1. 2. 8. OBSTRÜKTİF UYKU SENDROMUNUN SONUÇLARI

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle bir dizi sistemik ve vasküler hastalıklar gelişir. Sosyoekonomik sonuçları toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.

1. 2. 8. 1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

- **Hipertansiyon**

OUAS'lılarda sistemik HT %30-50 oranında görülür. OUAS'lı obezlerde bu risk, non-obezlerin 4.3 katıdır.

OUAS'lılarda HT Mekanizmaları:

1. Hipoksemi
2. İntratorasik basınç dalgalanmaları
3. Baroreseptör fonksiyonu
4. Vasküler disfonksiyon
5. Yüksek plazma adenoazin düzeyi

Tüm HT'lulara OUAS'ın sık görülen semptomlarının sorulması gerekir. Semptom olmasa bile;24 saatlik monitorizasyonda kan basıncında noktürnal %10 veya daha fazla artış varsa , holterde belirgin sinüs taşikardisi varsa ,sekonder nedenler ekarte edildikten sonra HT medikal tedaviye yanıt vermiyorsa OUAS düşünülmelidir (93).

- **Kardiyak Aritmiler**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromluların yarısında aritmiler görülebilir. En sık sinüs bradikardisi (%7), sinüs arresti (%8), A-V blok (%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür (94).

- **Sol Kalp Yetmezliği**

Kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiryum; intratorasik negatif basınç artışı ve sağ kalbe venöz dönüşü artırır, interventriküler septumda sola kaymaya, sol ventrikül dolum yetersizliğine ve sol ventrikül atım volümünde azalmaya neden olur. Bu duruma bradikardi eklenince kardiyak output %30-50 azalır. Artmış sol ventrikül ardyükü ve kardiyak iş yükü artışı ile birlikte sistemik HT ve sol kalp yetmezliğine yol açar. Sol kalp yetmezliği olanların %50'sinde OUAS bulunurken, OUAS'da konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski 2.38 kat artar (95).

- **Koroner Arter Hastalığı (KAH)**

Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır. OUAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/ reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OUAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiyografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30'unda, erkek hastaların %37'sinde OSAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OUAS görülmektedir (96-97).

- **Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT**

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve

remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar (98-99).

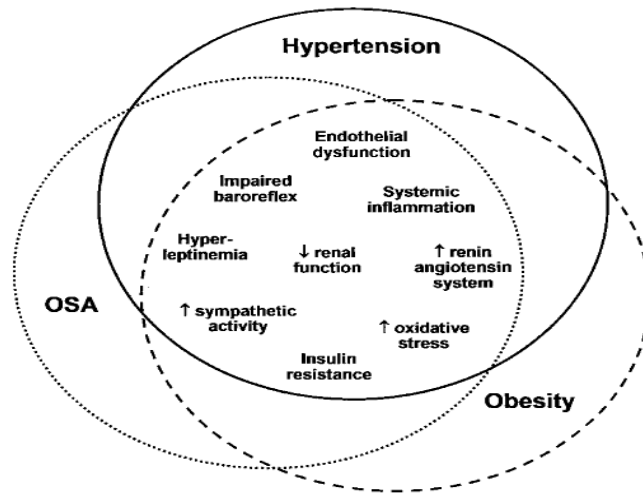
- **Serebrovasküler Hastalık**

İnmeli hastaların %45-90'ında OUAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM'de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM'de artar. OUAS'lılarda ise hipoksi ve apne süresi ile bağlantılı olarak arteriyel ve intrakranial kan basıncı artar ve hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla serebral kan akımı azalır. Ancak frontal bölgede kortikal arousallara bağlı olarak serebral kan akımı artmaktadır (100).

1. 2. 8. 2. Pulmoner Komplikasyonlar

Overlap sendromu, OUAS ve diğer solunum sistemi hastalıkları (KOAH, astım, kistik fibrozis ve interstisiyel akciğer hastalığı) ile birlikteliği ifade eder. OUAS ve KOAH birlikteliği, tek tek hastalıkların klinik durumundan daha ağırdır. OUAS'lı hastalarda KOAH seyri, hızlı ve prognozu kötüdür. OUAS, noktürnal astım patogeneğinde rol oynar. OUAS ve bronş astımı olan olgularda astım ataklarını başlatabilir. CPAP tedavisi, astımda noktürnal atakları kontrol altına alır ve bronş aşırı duyarlılığını azaltır (101).

Şekil 3 : OUAS,HT ve Obezite arasındaki patofizyolojik ilişki



1. 2. 8. 3. Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar

- **Obezite**

Normalde yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonu, OUAS'lılarda derin uyku kaybı nedeniyle supresedir, lipoliz bozulur ve obezite artar. OUAS'lı çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir (102).

- **İnsülin Direnci**

AHİ ve oksijen satürasyonu (SaO₂) ile insülin direnci arasında net bir ilişki vardır. Metabolik etkiler oksijen desatürasyonu ile ilişkili olup, OUAS'da insülin direnci %20 dolayındadır. CPAP kullanımına başladıktan 3 ay sonra metabolik bozukluk düzelir.

- **Diabetes Mellitus (DM)**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Tip-2 DM %30 oranında görülür. Tip-1 diyabetli çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda OUAS sıktır. OUAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, DM bazal ventilatuvar fonksiyonları baskılar. Hipoksi, insülin duyarlılığında azalma, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artmaya yol açmaktadır.

- **Metabolik Sendrom (MS)**

Temel patofizyolojik olay insülin direnci ve hiperinsülinizmdir. OUAS'da metabolik sendrom prevalansı yüksektir. Metabolik sendrom ve OUAS birlikteliğinde, OUAS'a bağlı metabolik sendrom, özellikle obezite, hipertansiyon, dislipidemi, seks hormonları, inflamasyon, vasküler yapılar bozukluğu, leptin, insulin rezistansı ve uyku deprivasyonu tarafından olumsuz etkilenir.

1. 2. 8. 4. Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar

- Depresyon (%30)
- Anksiyete ve ajitasyon
- Bilişsel bozukluk
- Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması.
- Kişilik değişiklikleri
- Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon kompulsiyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar (103).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, majör depresif bir epizodun semptomlarını kolaylıkla taklit edebilir. Depresyon, OUAS'da görülen en sık ruh durumu bozukluğudur. Kadınlarda depresif semptomlar daha fazladır (104). Ayrıca OUAS'da serebrovasküler hastalık, sabah baş ağrısı, noktürnal epilepsi ve huzursuz uyku görülebilir. Ağır OUAS'lılarda obstrüktif apne sırasında intrakranial basınc 50 mmHg'yı aşabilir ve bu durumun sabah ve noktürnal baş ağrılarının nedeni olduğu sanılmaktadır. Serebro-vasküler olay riski OUAS'lılarda 2 kat artmıştır.

1. 2. 8. 5. Nefrolojik Komplikasyonlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularda apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar,

böylece idrar ve sodyum atılımını arttırır. Noktüri %28 oranında olup, oldukça sıktır. Noktüri miktarı AHI ile doğru orantılıdır. Hastalarda proteinüri ve noktürenal enürezis de görülebilir (105).

1. 2. 8. 6. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Üst solunum yolu obstrüksiyonu sırasında, artmış solunum çabası ve abdominal basınçla gastrik basınç artışı gastro-özefajeal reflüye neden olur. Geceleri göğüste yanma yakınması belirgindir (106). İntermittan hipoksemi, hiperlipidemi, hepatik steatoza yol açabilir.

1. 2. 8. 7. Hematolojik Komplikasyonlar

Normalde uykuda eritropoetin azalırken, OSUAS'lılarda bu azalma olmaz. Sekonder polisitemi %10 oranında görülür (107). Ayrıca trombosit agregasyonunda artma oluşur. Fibrinogen ve faktor VII düzeylerinde bir artma görülür. Anormal fibrinolizis vardır.

1. 2. 8. 8. Ani Ölüm

OUAS uykuda ani ölüm nedenlerinden biridir. OUAS'da ani ölüme yol açan nedenler:

- Kalp hızı değişiklikleri
- Malign aritmiler
- İskemik kalp hastalıkları
- Akut miyokard infarktüsü

1. 2. 8. 9. Sosyoekonomik Sonuçlar

- Trafik ve iş kazaları
- Ekonomik kayıplar
- İş kaybı
- Evlilik sorunları
- Yaşam kalitesinde azalma

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularında %22-75 oranında gündüz uykululuğu görülür. Trafik kazası yapma oranı normal popülasyondan 2-7 kat fazladır. OUAS'lı olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu saptanmıştır (108-109). Chernobyl, Exxon Valdez gibi iş kazaları yine gündüz uykululuğu sonucunda meydana gelmiştir.

1. 2. 8. 10. Diğer Komplikasyonlar

- İşitme kaybı
- Glokom

Horlama sonucu işitme kaybı (gürültü şiddeti 65 dB) görülebilir. Tekrarlayan apneler sırasında intrakranial basınç artışı sonucu göz içi basınç artabilir. Özellikle tedaviye dirençli glokomlarda OUAS düşünülmelidir (110). Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde OUAS morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olup, ciddi toplumsal sorunlara yol açar.

2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

2. 1. NORMAL ENDOTEL YAPISI VE FONKSİYONU

Endotel damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı (düz kaslar) arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum doku olup vücudumuzun en büyük organıdır (111). Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi toplam, ortalama 1 kg ağırlığında olup 1-7 m² lik bir yüzey oluşturmaktadır (112). Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler, hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içinde olduklarından çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır (113).

Endotelin Fizyolojik Fonksiyonları

Endotelin damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipine ve yerine bağlıdır. Lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Ancak intravasküler ve ekstrasvasküler sıvı dengesinin sürdürülebilmesi için

makromoleküllere karşı seçici bir geçirgenlik vardır. İnflamasyon, immün cevap ve yara iyileşmesi gibi olayların başlaması için hormon, antikor vb. moleküllerin geçişi gereklidir (114). Endotelin hemostaz ve tromboz mekanizmasında önemli bir yeri vardır. Salgılanan Prostaglandin I₂ (PGI₂) veya prostasiklin trombosit aktivasyonunu, sekresyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder (115-116). Bir kısım NO ise lümeneye geçerek trombositleri etkiler. Prostasiklin ve NO trombosit agregasyonunu geriye çevirmek için sinerjik rol oynarlar. Ayrıca CD39 olarak da ifade edilen ect-ADPaz'ın ATP ve ADP'yi siklik adenosin monofosfata metabolize etmesi sonucunda da trombositlerin toplanması ve dinlenme konumuna geçmeleri engellenir (117). Endotelial hücrelerin koagülasyonu inhibisyonu; 1) endotel yüzeyindeki trombomodulin'in trombinin bağlanması ve onun koagülan özelliğini inhibe etmesi şeklinde, 2) sentezlenen protein S'in protrombinaz ve intrinsik tenaz kompleksini inhibe etmesi yoluyla, 3) salgılanan Heparan sülfatın ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) nün koagülan faktörlerini inhibe etmesi sonucunda gerçekleşir. Endotel hücreleri ana kaynağı olan, tPA'nın çeşitli durumlarda (egzersiz, asidoz, hipoksi, gerilme, artmış venöz basınç ve trombin, plazminojen aktivasyonu vb.) salınımı, vWF ve Fibrinonektin gibi moleküller fibrinolitik aktivitenin oluşmasını sağlamaktadır (118). Hücre yüzeylerinde sentezlenen adhezyon proteinleri, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde hücrelerin kendi substratlarıyla veya moleküllerle etkileşimlerini (tanıma ve yapışma gibi) sağlamaktadır. Önemli hücreler arası adhezyon molekülleri endotelial lökosit adhezyon molekülü (ELAM), intersellüler adhezyon molekülü 1 (VCAM 1) bulunmaktadır. ELAM 1 yalnız endotelde, ICAM 1 ve VCAM 1 aynı zamanda monosit, lenfosit ve hepatositlerde sentezlenmektedir. Selektinler, fukozillenmiş yüzey oligosakkaridleri aracılığıyla hücre adhezyonunda işlev görmektedir. Vasküler tonusun kontrolü temel olarak endotelden sentezlenen vazodilatörler-NO,PGI₂ ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF)-ve vazokonstriktörler-Endotelin 1(21 aminoasitten oluşan bir polipeptittir), Angiotensin 2 ve arakidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlenen Tromboksan A₂ (TXA₂) ve inflamatuvar hücreler kaynaklı oluşabilen süperoksit radikalleri arasındaki denge ile düzenlenir (119).

Tablo 12: Endotelden Sekrete Edilen ve Metabolize Edilen Moleküller

Sekrete Edilenler	Metabolize Edilenler
➤ NO ➤ Prostasiklin ➤ Endotel -kökenli konstriktör	➤ Adenin Nükleotidleri ➤ Adenozin ➤ Angiotensin 1 ve 2

faktör	
➤ Endotel-kökenli hiperpolarize edici faktör	➤ Bradikininler
➤ C-natriüretik peptid	➤ Lökotrienler
➤ Endotelin 1	➤ Noradrenalin
	➤ Prostaglandinler
	➤ Serotonin ve P Maddesi

2. 2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organdır. Endotelyal disfonksiyon geniş kapsamlı bir terimdir ve NO üretiminde bozulma ve / veya endotel-kaynaklı Endotelin1(ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder (120).

NOS, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak NADPH ve koenzim olarak da FAD, FMN, tetrahidrobiyopterin, indirgenmiş tiyol ve Hem molekülünü kullanır. Bu ko faktörler elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev alırlar. Sonuçta oksijen molekülünden bir oksijen atomu arjininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılır ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrüllin ve NO oluşur. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen NO, endotel bağımlı vazodilatasyon oluşmasında ve sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol almaktadır. Yarı ömrü 20-30 sn dir. NO' nun düz kasa olan etkisi Guanilat Siklaz aktivitesi yoluyla olmaktadır.

Tablo 13: Endotel Disfonksiyonunda Artan ve Azalan Faktörler

Azalanlar	Artanlar
➤ Vazodilatasyon	➤ Vazokonstriksiyon
➤ Antitrombotik	➤ Büyüme Faktörleri
➤ Anti-inflamatuar	➤ Tromboz
➤ Antioksidan	➤ Adezyon Moekülleri
➤ Antiproliferasyon	➤ İnflamasyon

Araşidonik asitten siklooksijenaz ve devamında glutatyon peroksidaz reaksiyonu ile elde edilen PGI2 ve TXA2 endotel üzerinde farklı etkiye sahiptirler. PGI2, NO gibi bir vazodilatör olup Adenilat Siklaz aktivitesiyle etkili olur. TXA2 ise bir vazokonstriktör olarak etki gösterir .

Endotelin1, endotelden baskın olarak sentezlenen endotelin tipi olup damar düz kasında özel Endotelin A reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon ve hücre büyümesine neden olmaktadır. Bunun aksine, Endotelin B reseptörleri ise NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona yol açmaktadır (121).

Endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindendir (122).

Tablo 14: Endotel Disfonksiyonu ile İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Olaylar

➤ Ateroskleroz	➤ Preeklampsi	● Erektile disfonksiyon
➤ Hipertansiyon	➤ KAH	● PAH
➤ Hiperlipidemi	➤ KKY	● Obezite
➤ Sigara içimi	➤ KBY	● Siroz
➤ DM	➤ İnme	● Yaşlanma
➤ İnsülin rezistansı	➤ OUAS	● İnflamasyon

● Hipertansiyon

Hipertansiyonun kendisi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalırken anjiyotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan endotelin1 yapımı artmaktadır. Vasküler dokuda yüksek konsantrasyona ulaşan Anjiyotensin 2; VCAM 1 ve ICAM 1 ile bazı sitokinlerin miktarının artmasına ve bu sitokinlerin hücre içine akışına neden olur (123). Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'nun damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır (124). Disfonksiyone endotel, normal endotele göre daha fazla miktarda süperoksit üretmektedir (125). NO ve süperoksitin tepkimeye girerek oluşturdukları NO₃'ün ortamdan proton kazanıp peroksinitroz aside dönüşmesi iki önemli sonuca neden olur; NO kaybı ve oksidatif strese artıştır. Bunun sonucu olarak lipid peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitoksite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir.

Endotel disfonksiyonun kan basıncı üzerine olan olumsuz etkileri sadece hipertansiyon gelişimi ile sınırlı kalmaz, hipertansiyon sonucu oluşan organ hasarların başlamasında da tetikleyici bir rol oynar

• Hiperkolesterolemi ve Hiperhomosisteinemi

Hiperkolesterolemi endotel disfonksiyonuna eşlik eder. LDL bu olayın en büyük belirleyicisidir. Okside LDL serotoninin endotel bağımlı vazodilatasyonunu selektif olarak inhibe eder, trombosit agregasyonuna ve trombin oluşumuna neden olur . LDL parçacıkları endotel

hücrelerince alınarak sürekli bir oksidasyona maruz kalırlar. Okside LDL NO sentazın aktivitesini bozarak endotel disfonksiyonunun en önemli nedenini oluşturur. Ayrıca okside LDL çöpçü hücrelerce de alınarak köpük hücre oluşumuna neden olur .

Hiperlipidemide endotelin reseptörlerinin ekspresyonu azalırken, endotelinin hücrelerdeki üretimi artar. Artmış endotelin üretiminin en olası uyarıcısı LDL dir. Hiperhomosisteinemi kimyasal olarak endotel zedelenmesine neden olur. Böylece prematür ateroskleroza ve tromboza eşlik eder. İntravasküler hızlı glukoz yüklemesi, metiyonin yüklemesi (kan homosistin düzeyi artar) veya yağ oranı yüksek bir yemek sonrası endotel fonksiyonlarında azalma izlenmiştir .

- **Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus (DM) glukoz metabolizmasının bozulmasıyla karakterize bir metabolizma bozukluğudur. Beraberinde lipit metabolizmasına ve obeziteye neden olması nedeniyle artan adipositler ve hiperlipideminin de etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyonu, kan şekeri kontrolü arasında fark olmamasına rağmen Tip 2 diyabetik hastalarda Tip 1 diyabetik hastalara göre daha fazla değişir . Hiperglisemi, aldoz reduktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da artırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi glikoliz aracılığıyla glukozun diasilgliserole (DAG) metabolizasyonunu artırarak DAG sentezini artırır. DAG protein kinaz C (PKC) nin önemli bir düzenleyicisidir. Böylece hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (eNOS) da azalmaya, prostanoit maddelerin üretiminde ise artışa neden olur . İnsulinin NADPH oksidaz ekspresyonunu, E selektin, ICAM 1 ve monosit kemoatraktan protein 1(MCP 1) konsantrasyonunu ve ROS oluşumunu baskıladığı bilinmektedir. İnsülin eksikliğinin insülinin endotel üzerindeki düzenleyici etkisinin ortadan kalkmasının yanı sıra hiperglisemik duruma bağlı disfonksiyonel özelliklerin ortaya çıkmasına da neden olduğu bilinmektedir . NO kemik iliğinden endotel progenitor hücrelerin (EPC) salınmasını sağlar. Yara bölgesinde oluşan iskemi de stromal hücrelerden oluşan faktör (SDF 1) salınımına neden olur. SDF 1, EPC lerin yara bölgesine yönelmesini ve toplanmasını sağlayarak yara iyileşmesini ve vaskülogenezi sağlar. Diyabetli hastalarda hem EPC hem de SDF 1 üretimindeki bozukluklar nedeniyle yara iyileşmesinde ciddi gecikmeler olmaktadır .

Kısaca diyabette vasküler endoteldeki değişiklikler sonucu oluşan endotel disfonksiyonu:

- 1) Anjiyotensin 2 ve ET 1 gibi vazokonstriktörlerin plazma seviyelerindeki artışı
- 2) Trombosit ve lökositlerin, artan adhezyon molekülleri ekspresyonu sonucu vasküler endotel adheranslarının artması
- 3) NO salınımının azalması ve endotel cevabının bozulması

- **Sigara**

Sigara aracılı endotelial disfonksiyon multifaktöriyel olmasına rağmen birçok deneysel ve klinik gözlemler bu olayın oluşmasında oksijen kaynaklı serbest radikallerin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir . Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal ve NO, NO₂, peroksinitrit, fenoller, epoksitler ve nitrözaminler gibi prooksidan içerir. Sigara dumanındaki O₂ radikali damar endoteline ulaşabilir ve sonra NO ile etkileşebilir. Böylece NO vazodilatör seviyelerini azaltır ayrıca yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit anyon oluşturmasıyla LDL ve lipoprotein(a) yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sigaranın endotelial disfonksiyonuyla birlikte trombosit agregasyonunda ve plazma fibrinojen seviyesinde artışa, plazminojen seviyelerinde azalmaya neden olması koroner arter hastalığına sahip hastalarda akut iskemik olaylardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir .

- **Obezite**

Obezite koagülatif ve fibrinolitik süreçlerde birçok faktörün konsantrasyonu ve aktivitesini değiştirerek tromboza zemin hazırlar. Vücut kitle indeksi ve fibrinojen düzeyleri arasında yakın ve bağımsız bir korelasyon gözlenmiştir. Diğer yandan obezite hepsi kombine olarak endotel fonksiyonunu değiştiren artmış hipertansiyon düzeyleri, okside LDL de artış, serbest yağ asidi düzeylerinde artış ile karakterizedir .

- **İleri Yaş**

İleri yaş aterosklerozun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür ve damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonda ilerleyen bir azalmaya eşlik eder. Endotel hücresi salgıladığı NO aracılığıyla damar tonusu ve yapısında önemli rol oynar. Yaşlanmaya eşlik eden damar zedelenmelerinde NO in biyoaktivitesinde azalmalar saptanmıştır. Yaşla birlikte serbest oksijen radikallerinin arttığı, bunların da NO i inaktive ettiği veya endotele direkt olarak zarar verdiği gösterilmiştir. Yaşa eşlik eden endotel

- **Uyku Apne Sendromu**

OUAS'da, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış vardır . Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OUAS'da önemli ölçüde endotel disfonksiyonu bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lı hastalarda ön kol damarlarında endotel fonksiyonunun bozulduğu (asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu) gösterilmiştir . Ayrıca OUAS'ın şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu da saptanmıştır (126). Apne ve hipoksi, endotel hasarı ile sonuçlanabilir (127). Endotel hücresinin hipoksik strese vereceği yanıt bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır (128):

1. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olacaktır.

2. Kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır.

Önceleri endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO), L-argininden nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile oluşmaktadır ve biyosentezi oksijen bağımlı bir reaksiyondur. Bu nedenle, hipoksi direkt olarak dokularda NO sentezini etkilemektedir (129-130). NO, endotel üzerinde birçok koruyucu fonksiyona sahiptir cGMP üzerinden vasküler gevşeme (vazodilatasyon) sağlar, trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyerek intravasküler trombozisi azaltır ve düz kas hücre proliferasyonunu sınırlandırır, sitokinler ile endotelin salgılanmasını azaltır, lökosit adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını engeller ve varsa aterosklerotik plağın yırtılmasını önler.

Aterojenik süreçte endotel hücrelerine lökosit adezyon ve agregasyonu önemli bir rol oynamaktadır. OUAS'da tekrarlayan hipoksi atakları, adezyon moleküllerinin salınımını ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interlekin-6 (IL-6), CRP gibi inflamatuvar belirteçleri artırmakta, lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna yol açarak NO sentezini azaltmakta ve yıkımını artırmakta, böylelikle NO biyoyararlanımı azalmaktadır (131). Bu azalmış NO biyoyararlanımı, OUAS hastalarında, serum nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçümleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (132). Ayrıca, nazal CPAP tedavisi ile NO seviyelerinin düzeltildiği de bulunmuştur (133). OUAS'lı hastalarda, ekspresyonunun arttığı gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir . Uzun etki süresine sahip ve en güçlü vazokonstriktör bir mediator olan "endotelin-1" düzeylerinin OUAS hastalarında arttığı ve nazal CPAP tedavisinden sonra da düzeldiği gösterilmiştir (134). Tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır . Nazal CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalmanın ve NO seviyelerinde iyileşmenin olduğu da gösterilmiştir .

OUAS'da gelişen kardiyovasküler olaylarda, ayrıca anormal koagülasyon olaylarının da rol oynadığı düşünülmektedir. OUAS'da serum fibrinojen seviyeleri ve plazma viskozitesi artmıştır . Ayrıca bu hastalarda nazal CPAP tedavisi ile normale dönen artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu da vardır . Öte yandan, bu sendromda, fibrinolitik aktivite bozulmuş, plazminojen aktivator inhibitör (PAI) düzeyleri artmıştır .

Bir glikoprotein olan ve anjiyogeneizde rol oynayan VEGF seviyeleri uyku apnedeki oksijen desaturasyonunun şiddeti ile orantılı bir şekilde artmakta ve nazal CPAP tedavisi ile de anlamlı

derecede azalmaktadır . Ateroskleroz gelişiminde suçlanan vasküler adezyon m lek lleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) de OUAS hastalarında yüksek seviyelerde bulunmuş ve CPAP tedavisi ile başarılı bir şekilde azalmıştır.

Fiziksel egzersiz ve kilo verme, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi, statinlerle lipid düşürücü tedavi ve antioksidanlar endotel disfonksiyonunun düzelmesinde rol oynarlar. OUAS'lı hastalarda temel tedavi ilkesini oluşturan ve endotel disfonksiyonunu düzeltmede etkinliği gösterilmiş olan nazal CPAP uygulamasının yanı sıra; kardiyovasküler komplikasyonları önlemede, hastaların sigara, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, insülin direnci (metabolik sendrom) gibi global aterosklerotik ( zellikle koroner) risk faktörlerinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır. OUAS'lı orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu bir kohortun yedi yıllık takip çalışmasında, koroner arter hastalığı sıklığı %36.7 olarak bulunmuş ve etkin CPAP tedavisi alanlarda bu sıklığın %6.7 olduğu ve OUAS'ı olmayan grupla benzerlik (%6.6) gösterdiği saptanmıştır . Endotel disfonksiyonunun giderilmesinde ya da aterosklerotik sürecin/lezyonların yavaşlatılmasında/ durdurulmasında/ve hatta geriletilebilmesinde nazal CPAP tedavisine ilaveten yaşam tarzı değişiklikleri ile uygun ve etkin ilaç tedavisi de gerekebilmektedir. Böylelikle uyku apneli hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, ancak global risklerin azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir.

Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi

Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya m lek ler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. İdeal olarak endotel fonksiyonunu tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. řu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Tablo 15: Endotel Disfonksiyonunda Dolaşımda Artan Belirteçler

- Asimetrik dimetilarjinin - Endotelin - Adezyon M�lek�lleri E-	- VWF - Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör
---	--

selektin,P-selektin 1,ICAM-1	,VCAM- inhibitörü (PAI-1)
---------------------------------	------------------------------

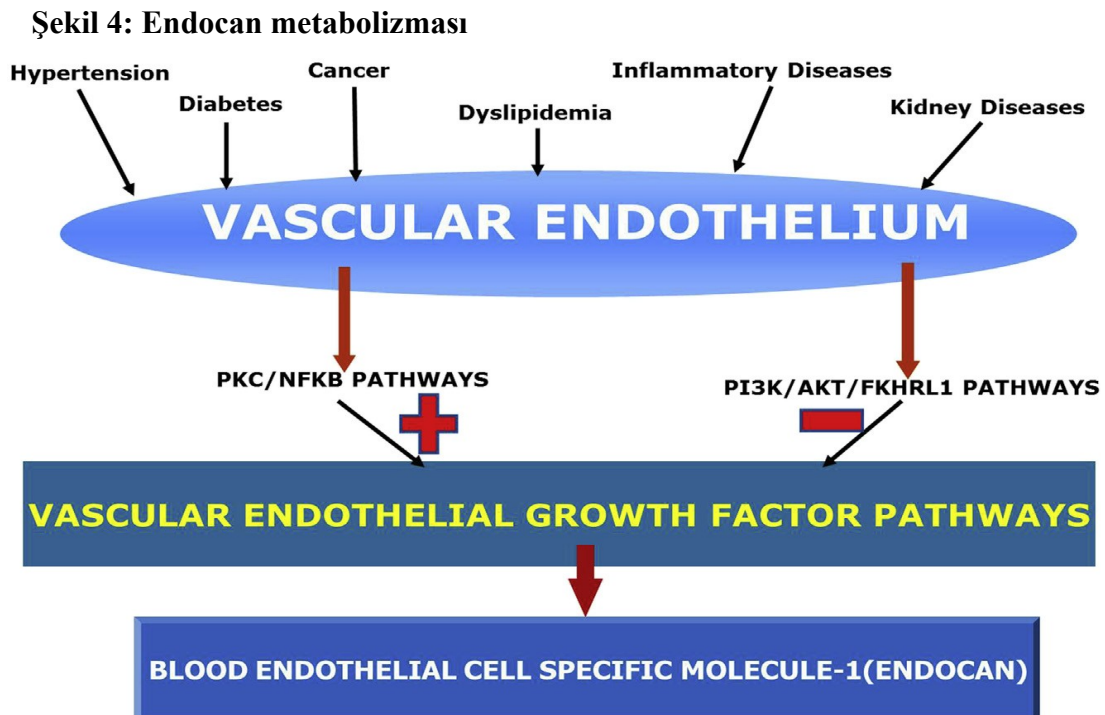
Bu biyobelirteçlerin yanında endotel disfonksiyonuna gösteren NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen testlerde bulunmaktadır (Tablo 14)

Tablo 16: NO Bağımlı Vazoaktiviteyi Ölçen Testler

İnvaziv	Noninvaziv
- Koroner testler (koroner anjiyografi esnasında intrakoroner asetilkolin testi) - Ön kol venöz oklüzyon pletismografi metodu	- PET ile koroner akımın noninvaziv değerlendirilmesi - Ultrasonografik metod: Akım aracılıklı dilatasyon (FMD)

2. 3. ENDOCAN (ESM-1)

Endocan , çözülebilir bir proteoglikan olup endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. (135).Normalde deri, böbrek, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer,beyin, lenf nodları , kalp ve tiroid bezlerinin endotel dokusundan salgılanır. Endocan angiogenesisi ve endotelial hücre aktivasyonunu göstermektedir. Hücre adezyonu, migrasyonu,angiogenesisi, proliferasyon ve neovaskülarizasyonda görev almaktadır. Vasküler hastalıklar, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir(135) Endocan ın dokulara adezyonu ve migrasyonu VEGF, ICAM-1 ve LFA-1 gibi moleküllerle olmaktadır.



Endocan proinflatuar sitokinleri arttırarak mikrovasküler permeabiliteyi ve lökosit migrasyonunu arttırır.(136) Ayrıca, düz kas hücrelerini uyararak düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırır. Bu durumda düz kas hücrelerinin intima yeniden şekillenmesine yol açarak ateroskleroza zemin hazırlar.İmmünohistokimyasal olarak endocanın bu dokularda fazlaca salındığı saptanmıştır.(137)

VEGF uyarımı sonucu salınan endocan endotel permeabilitesini arttırmaktadır. Endocan özellikle inflamasyon durumlarında vasküler endotel sisteminden salgılanmaktadır.Bu nedenle damar patolojileri ve inflamasyonda rol oynayabilir. Serum endocan seviyesi tek başına veya diğer biyobelirteçlerle beraber bazı kanserlerde ,inflamasyonda ve kardiovasküler olaylarda saptanmıştır. (138), Ayrıca serum endocan seviyeleri bu hastalıkların şiddetiyle ilişkilidir.

2.3.1. Endocan ve Kardiovasküler Hastalıklar

Endocan düz kas proliferasyonunu ve migrasyonunu uyardığı için aterosklerozun başlangıcı olan intimal buzulmaya neden olabilmektedir.Bir çalışmada ACS li hastalarda serum endocan seviyesine bakılmış, kontrol grubuna göre ACS li hastalarda belirgin artış saptanmış ama hastalığın şiddetiyle ilgili bağlantı saptanmamıştır(139)

2.3.2 Endocan ve Hipertansiyon

Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu birbiri ile ilişkili durumlardır. Bu ilişki muhtemelen oksidatif stresin neden olduğu inflamatuvar bir süreçtir.(140). Serum endocan seviyeleri hipertansif hastalarda normotansif bireylere göre belirgin yüksek saptanmıştır.(141) Bir çalışmada 18 hastada serum endocan seviyesi karotis intima kalınlığı ve hsCRP seviyeleri ile korele saptanmıştır.Bu hastalarda amlodipin valsartan tedavisi endocan seviyesini düşürmüştür. Bu düşüş muhtemelen bu iki ilacın anti-inflatuar etkilerinden kaynaklanmaktadır. Başka bir çalışmada kan basıncı ile endocan seviyeleri değerlendirilmiş, endocan seviyesi düştüğünde endotel de oluşan de-aktivasyon sonucu kan basıncında düşüklük sağlamaktadır.(142)

2. 3. 3. Endocan ve Diabetes Mellitus

Diabet endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Bir çok çalışmada kronik ve subklinik inflamasyonunda insülin direncine yol açabileceği gösterilmiştir.Bir çalışmada ;ACS li ve diabeti olan 11 hasta ile ACS li ve diabeti olmayan 43 hasta karşılaştırılmış ve diabeti olan hasta grubunda serum endocan seviyeleri belirgin yüksek saptanmıştır.

2.3.4 Endocan ve Diğer inflamatuvar Hastalıklar

Endocan endotel hücreleri , böbrek distal tübül epiteli ve bronş mukozasında salgılanmaktadır.Behçet hastalığı bir çok organı tutan multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalarında serum endocan seviyesi yüksek saptanmış olup bu yükseklik hsCRP,

sedimentasyon hızı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Sistemik skleroz ve psöriosis vulgaris gibi hastalılardada endocan seviyeleri yüksek saptanmıştır.

ARDS pulmoner endotel disfonksiyonu sonucu oluşan bir hastalıktır. Pnömonisi olan ve ARDS gelişen hastalarla pnömonisi olupta ARDS gelişmeyen hastalarda endocan seviyeleri karşılaştırılmış ve ARDS li hastalarda yüksek saptanmıştır.

Bunların dışında DVT ve sepsisli hastalardada endocan seviyeleri yükselmektedir.

3 . MATARYEL VE METOD

3 . 1 . GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu apne ataklarını içeren ve kardiyovasküler yan etkilere neden olabilen bir hastalıktır.(143).Hipertansiyon, hiperlipidemi, diadetes mellitus gibi iyi bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörleri endotel disfonksiyonuna neden olurlar.(144,145). Bu hastalıklar dışında OUAS hastalarında hipoksi, hypercapni ve tansiyondaki dalgalanmalar vasoaktif maddelerin salınımına ve endotelial fonksiyonların bozulmasına neden olur. OUAS hastalarda aşikar kardiyak ve vasküler hastalık olmasada endotelial fonksiyonlar bozulmuştur.(146,147).

Endotel disfonksiyon artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir.(148,149). Uyku apne sendromu ve kardiyovasküler olaylar arasındaki bağlantının bir nedeni endotel disfonksiyonudur.

Endocan endotel disfonksiyonu gösteren bir derman sulfat proteoglikandır ve vasküler endotel hücreler tarafından salgılanır(150).Sağlıklı kişilerde serumlarımda düşük düzeyde ölçülen endocan

düzeyleri, sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda endocan düzeylerinin endotel disfonksiyonunun , multi organ disfonksiyonunun iyi bir markırı ve prognosisin de iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.(151,152,153). Yakın zamanda OUAS lı hastalarda yapılan küçük vöümlü bir çalışmada (toplam 40 hasta). Endoksan düzeylerinin OUAS hastalarında kontrol grubublarına göre yüksek saptandığı ve **continuous positive airway pressure (CPAP) treatment** sonrasında düzeylerinin düştüğü gösterildi.(154).

Endocan düzeyleri ile OUAS ve apnea hypopnea index (AHİ) ilişkisi inceleyen literatürde çok az çalışma var. Olan çalışmalarda çok küçük volümlü çalışmalar. Biz bu çalışmada kontrol gurubu ile karşılaştırarak Endoksan düzeyleri ile OUAS ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

3 . 2 . HASTA SEÇİMİ ve METOD

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan , horlama şikayeti ile gelen ardışık 179 hasta OUAS ön tanısı ile poliklinliğimizde değerlendirildi.Tüm hastalara polisomnografi testi uygulandı.Gece boyunca 58 kanallık polisomnografi cihazı ile takip edildi (Sleep Screen,Compumedics, made in Australia). Polisomnografi boyunca 12 kanallı ensefelogram (EEG) , 2 kanallı elektrookulogram(EOG) , çene ve bacak elektromyogramı (EMG) ,elektrokardiografi (ECG) ,oranasal termostörle hava akımı , göğüs ve karın solunum hareketleri,parmak ucu oksijen satürasyonu , trakeal mikrofon ile horlama ve vücut hareketleri kaydedilmiştir. Uyku evreleri Rechtschaffenand Kale nin standart kriterlerine göre skorlandırıldı.(15)Oronasal hava akımının 10 saniyeden fazla kesilmesine apne; oksijen satürasyonunun 10 saniye veya daha fazla %3 den daha fazla düşmesi veya hava akımının %50 den fazla düşmesi hipopne olarak adlandırılır.Bir saatteki apne hipopne sayısınınada apne hipone indexi denmekte (AHI) (16).AHI <5 olanlar kontrol grubu olarak alındı (n=39). AHI >5 olanlar ise OUAS olarak gruplandırıldı. (n=140). OUAS lı hastalar ise ; hafif (AHI 5-15) (n=43),orta (AHI 15-30)(n=43) ve ciddi (AHI >30)(n=55) olarak gruplandırıldı.Hipertansiyon offis kan basıncının 140/90 üstü veya antihipertansif kullanımı olarak tanımlandı.(17) Diabetes mellitus American Association kriterlerine göre tanımlandı (açlık glukozu > 126 mg /dl,veya herhangi bir zamanda alınan glukozun 200 mg /dl nin üzerinde olması)(18). Vücut kitle indexi vücut ağırlığının boya bölünmesi ile hesaplandı.Sigara kullanımı devam edenler ve bırakanlar olarak ayrıldı. Sigara bırakmış grup muayeneden en az 3 ay önce sigaraya bırakmış olarak tanımlandı.Hiperlipidemi açlık total serum kolesterolünün >240 mg/dl, LDL kolesterolünün >130 mg /dl veya lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlandı.Aile öyküsü ise prematür

kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar olarak tanımlandı .(erkekler için birinci derece akrabalarda 55 yaş altı , bayanlarda 65 yaş altı).

3.3. ENDOCAN SEVİYESİNİN ÖLÇÜMÜ

Standart labaratuvar değerleri (hemogram,kratinin,kolesterol) standart metodlara göre ölçüldü. High sensitive CRP değerleri turbidimetrik metoda göre ölçüldü (Cobas C501 Autoanalyzer; Roche Diagnostics Mannheim, Germany).

Serum Endocan ölçümü Aviscera Bioscience marka Esm-1 (Human Endothelial Cell Specific Molecule 1) kiti enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile Elisa Biotek ELX800 Microplate Reader cihazında çalışılmıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS istatistiksel uygulamanın 20.versiyonu kullanıldı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA)Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları; görsel (histogramlar, olasılık eğrileri) ve analitik metodlar (Kolmogorov-Simirnov's) kullanılarak belirlendi. Tanımsal analizler ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik değişkenler yüzde değerleri kullanılarak sunuldu.p değeri 0.05'ten küçük olan değerler anlamlı kabul edildi.Gruplar birbirleri ile U ANOVA, Kruskal-Wallis ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.İkili değişkenleri belirlemek için A Mann-Whitney U veyaTukey test uygulandı ve çoklu karşılaştırmalara uygulamak için Bonferroni düzeltilmesi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin tespitinde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.Endocan ve diğer değişkenleri içeren koroner arter plak varlığının bağımsız prediktörü olup olmadığı göstermek için multipi cox regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma örneğimiz 179 hastadan oluşmaktadır . Bunların 140 OUAS 39 ise non-OUAS olarak gruplandırıldı.OUAS hastalarında endocan düzeyleri, BMI non-OSA katılımcılara göre istatistiki olarak anlamlı yüksekti.(22.8 ± 32.7 , 5.7 ± 4.3 , $p < 0.001$, 32.3 ± 5.0 , 35.9 ± 5.4 , $p < 0.007$).(tablo17,şekil 5). Diğer demografik ve laboratuvar sonuçları gruplar arasında

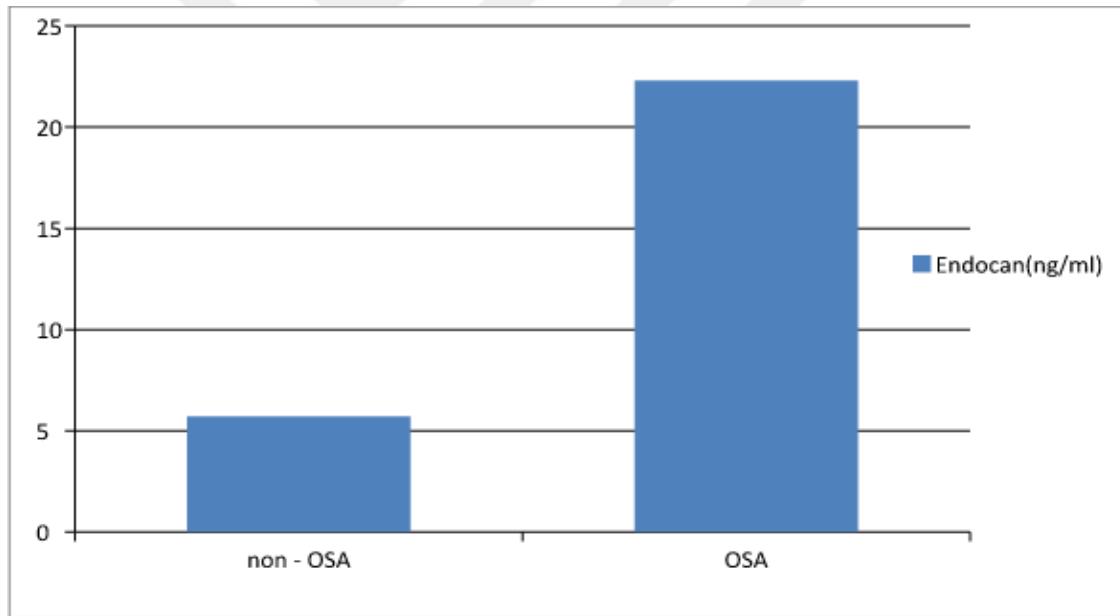
istatistikî olarak benzerdi (tablo17).

Table 17. Çalışma grubunun özellikleri

Özellik	Hafif OUAS n=43	Orta dereceli OUAS n=42	Ciddi OUAS n=55	P value
Cinsiyet(erkek) n, (%)	27(62.7)	29(69.0)	45(81.8)	0.099
Yaş,yıl	52.4±6.0	53.1±6.6	52,7±7.3	0.904
BMI,kg/m ²	34.0±4.6	34.9±5.7	35.8±6.2	0.281
Sigara,n(%)	20(46.5)	23(54.8)	35(63.5)	0.236
Diabete,n(%)	7(16.3)	7(16.7)	18(32.7)	0.082
Aile Öyküsün(%)	2(4.8)	6(14.3)	2(3.6)	0.110
Hipertansiyon, n(%)	15(34.9)	13(31.0)	26(47.3)	0.219
Hiperlipidemi,n(%)	5(11.6)	2(4.8)	2(3.6)	0.242
Kreatinin,mg/dl	0.75±0.18	0.75±0.16	0.84±0.45	0.391
LDL- kolesterol,mg/dl	137.2±35.8	145.1±35.7	132.6±30.5	0.209

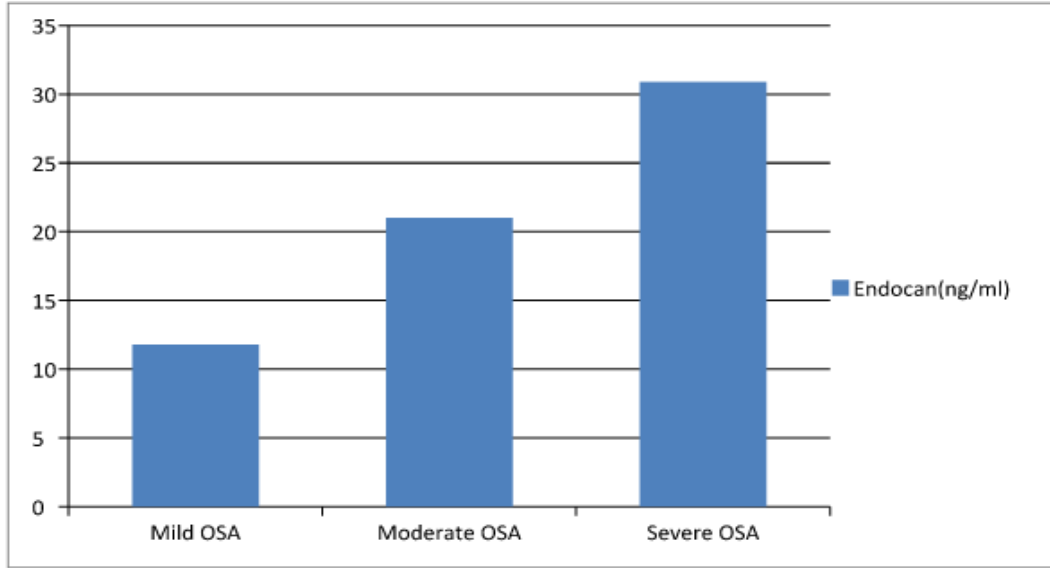
Hematokrit,(%)	41.2±3.9	42.6±4.9	42.3±4.1	0.644
Glukoz,mg/dl	113.2±35	107.7±16.4	122.7±42.8	0.197
hs-CRP, mg/dL	4.4±4.1	3.7±5.4	7.7±8.8	0.008
Plak	13(30.2)	21(55.0)	34(61.8)	0.008
AHI skoru	12.3±9.1	24.3±13.5	58.3±21.6	<0.001
Endocan	11.8±9.9	21.0±32.1	30.9±41.6	0.015

BMI:body mass index, eGFR:estimate glomeruler filtration rate, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, LDL: low density lipoprotein.AHI:apnea-hypopnea index



Şekil 5: OUAS lı ve OUAS ı olmayan hastaların serum endocan seviyeleri.

OUAS hastaları hafif (n=43) ,orta (n=42) ve ağır (n=55) olarak subgruplara ayrıldı. Ağır OUAS grubunda hs-CRP ve serum Endocan seviyeleri belirgin yüksek saptandı. (p=0.008, p=0.015) Diğer demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları gruplar arasında istatistiki olarak farklı bulunmadı. (tablo 18,şekil 5)



Şekil 6 : OUAS ciddiyeti ile serum endocan seviyesi arasındaki ilişki.

Tablo 18: Serum endocan seviyelerinin diğer değişkenlerle korelasyon analizi.

Değişkenler	beta	P
yaş	-0.068	0.362
Plak	0.116	0.123
Ouas	0.272	<0.001
Cinsiyet	-0.084	0.270
BMI	0.173	0.021
Total kolesterol	-0.038	0.619
Diabet	0.057	0.446
kreatinin	-0.033	0.658
hs-CRP	-0.001	0.988
AHI skoru	0.260	<0.001

BMI: body mass index, hs-CRP; high sensitivity C-reactive protein,AHI:apne-hypopne Index,OSA:obstructive sleep apne

Tablo 18 dede görüldüğü gibi OUAS hastalarında yapılan korelasyon analizinde ; serum endocan seviyesi OUAS lılarda, AHI skoru ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdi. ($r=0.272, p<0.001$; $r=0.260, p<0.001$, $r=0.173, p<0.021$) Tek değişkenli Cox regresyon analizi sigara, BKİ ve endocan seviyelerinin OUAS ın şiddetinin belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Diğer

tarafından yapılan çoklu cox regresyon analizinde sigara kullanımı ve serum endocan seviyeleri OUAS ın şiddetinin bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır.($p=0.024$, $p=0.037$, $p=0.004$,) (Tablo19).

Tablo 19: OUAS şiddetinin Multivariate cox regresyon analizi:

	Univariate analysis		Multivariate analysis
	OR (CI95%)	<i>p</i> value	OR(CI 95%)
Sigara	0.368(0.200- 0.676)	0.001	2.509(1.291-4.875)
BMI	1.084(1.021-1.151)	0.009	1.062(0.994-1.134)
Yaş	1.012 (0.968-1.057)	0.612	
CRP	1.034(0.982-1.087)	0.209	
Cinsiyet(erkek)	1.180 (0.600-2.320)	0.632	
Hpertansiyon	1.625 (0.870-3.037)	0.128	
Hiperlipidemi	0.398 (0.115-1.373)	0.145	
Diabet	1.843 (0.873-3.890)	0.109	
Endocan	1.078 (1.040-1.119)	<0.001	1.071(1.032-1.111)

5 . TARTIŞMA

Bu çalışmada ; Endocan düzeyleri OUAS lı hastalarda daha yüksek saptandı. Aynı zamanda yüksek Endoksan düzeyinin ciddi OUAS hastalığının bağımsız öngörücüsü olduğu görüldü.

OUAS genel nüfus içinde 5 ila% 20 arasında bir prevalansı olan önemli bir sağlık sorunudur. (155) OUAS ın şistenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.(156,157). Geçmiş çalışmalarda , OUAS ın KAH gelişiminde risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.(158,159) OUAS lılarda hipoksemi, hipertansiyon ve sempatik aktivitenin artması gibi nedenler ateroskleroz gelişimine neden olabilmektedir.(160) Hipoksi NO seviyelerine düşürür ayrıca oksşdatif stresi arttırarak lëndotelyal disfonksiyona ve LDL oksidasyonuna neden olur.(161,162)

Endotel disfonksiyon artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Hypertansiyon, hiperlipidemi, diabetes ve smoking gibi kardiyovasküler olaylarla ilişkili hastalıklarda endotel disfonksiyonu gözlenir.Uyku apne sendromu ile ilişkili faktörler yanında uyku apne sendromunun kendisinde endotel fonksiyonun bozulmasına neden olur. OUAS hastalarındaki hipoksi, hypercapni ve tansiyondaki dalgalanmalar vasoaktif maddelerin salınımına ve endotelial fonksiyonların bozulmasına neden olur. OUAS hastalarda kardiyak ve vasküler hastalığı olmasada endotelial

fonksiyonlar bozulmuştur. Endotel disfonksiyonu vasküler hasarın erken belirtisidir ve OUAS hastalarındaki kardiyovasküler hastalığın gelişmesini nedenlerinden birisinde bu hastalarda gelişen endotel disfonksiyonu olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda endotel disfonksiyonun gelişmesi birçok hasta grubunda mortalite ve morbitide ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(163).

Endocan endotelial hücreler tarafından salgılanan proteoglycan yapısında bir moleküldür..Artmış endocan düzeyleri endotel disfonksiyonun bir göstergesidir.(164).Endocan düzeyleri hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı,transplant rejeksiyonu ve sepsis gibi hastalıklarda prognostik önemi olduğu göstermiştir.(165). OUAS hastalarındaki endotel disfonksiyonunun nedeninin apne ve hipopne dönemlerinde olan hipoksi ve reoksijenasyon kaynaklandığı sanılmaktadır.(166). Bizim bu sunduğumuz daha büyük ölçekli ve hafif OUAS hastalarında kapsayan çalışmada OUAS şiddeti arttıkça endocan düzeyleri buna paralel olarak yüksek bulundu ve artmış endocan düzeyleri ciddi OUAS ın bağımsız öngörücüsü olduğu saptandı.OUAS hastalarında artmış endocan düzeylerinin, BMI ile olan zayıf korelasyon dışında sadece AHI ile korele olduğu görülürken DM ve HT gibi diğer endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz risk faktörleri ile endocan korele bulunmadı. Yakın dönemde hafif şiddetli OUAS hastaların alınmadığı küçük volümlü bir çalışmada endocan düzeyi OUAS şiddeti ile ilişkili bulunmuştu.Aynı çalışmada ayrıca endocan düzeyleri ciddi OUAS hastalığında bağımsız ölgörücüsü olduğu gösterilmişti. Endocan düzeylerinin OUAS hastalarında sadece AHI ile korele olması hem hastalığın şiddetinin tespiti hemde tedavinin etkinliğin izlenmesinde iyi bir markır olabileceğini gösterebilir.Yukarda bahsedilen çalışmada CPAP tedavisi ile AHI azaltılması ile endocan düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda yaş ile OUAS sıklığının arttığı ve OUAS hastalarda mortalite ve morbitide arasında az bir ilişki saptanmıştı.(167).Bizim sunduğumuz bu çalışmada yaş ile OUAS ın ciddiyeti arasında bir ilişki saptanmadı. Birkaç epidemiyolojik çalışmada sigara içimi ile uyku apne arasında üst hava yolu inflamasyonuna ve gece nikotin geriçekilmesine bağlanan uyku instabilisinin neden olduğu düşünülen önemli bir ilişki gözlenlenmiştir.(168).Wetter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içimi ile OUAS ın ciddiyeti arasında ilişki gösterilmiştir.(169). Bu çalışmada endocan dışında sigara ve OUAS hastalığının ciddiyetinin bağımsız öngörücüsü olarak bulundu.

Obesite OUAS gelişimi için major bir risk faktörüdür.(170).Düşük karolili diyet ve bariatric cerrahi Ouaş ciddiyetini azaltmıştır.(171).OUAS LI hastalarda artmış kilo alımı AHI artışına neden olduğuda gösterilmiştir.Bu çalışmada ise artmış BMI OUAS ciddiyeti ile univariate analizde ilişkili bulunurken multivariate analizde ilişkili bulunmadı.(p=0.009,p=0.075,)

OUAS lı hastalarda CRP ,TNF- Alfa, IL-6 ve IL-1 gibi inflamatura markırlar artmaktadır. hs- CRP seviyeleri geçmiş çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmadada OUAS ın şiddetiyle orantılı saptandı.

Sonuç olarak serum endocan seviyeleri OUAS ın şiddetinin belirleyicisi olarak saptanmıştır.

6 . ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Non-randomize bir çalışma olarak düzenlenmiştir. Bu çalışmada endotel disfonksiyonunu akım ilişkili dilatasyon yöntemi (FMD) veya diğer belirlenmiş tetkiklerle ölçmedik. Ama OUAS lı hastalarda daha önce yapılan bir çalışmada Endocan düzeylerinin FMD ile bağımsız bir şekilde korele olduğu gösterilmişti Son olarak, artan Endocan seviyelerinin uzun dönem sonuçları bu çalışmada gösterilmemiştir.

7 . SONUÇ

Yüksek endocan seviyeleri OUAS ın şiddeti ile ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle, Endocan bu hasta grubunda risk sınıflandırması için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Bayram N., Çiftçi B., Güven S. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki. Anadolu Kardiyoloji Derg 7: 378-82; 2007
2. Miçooğulları G., Gözü O. Obstrüktif uyku apne sendromunda klinik değerlendirme: Anamnez (horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk hali). Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 3 (23):38-41; 2007
3. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 46:187-192;1998
4. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Przbylowski T. Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. Journal of clinical neurophysiology, volume 21: 435-439; 2004
5. Bradley W., Daroff R., Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Fifth Edition. Vol 2 ; 1947-2010, 2008.
6. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. Am J

Med 21:811-8; 1956

7. Karadağ M., Ursavaş A., Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. *Akciğer Arşivi* 8: 62-4; 2007
8. Shepard J., Buysse D., Chesson A. Jr, History of the Development of Sleep Medicine in the United States, *J Clin Sleep Med.* 15; 1(1): 61–82; 2005
9. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
10. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.
11. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
12. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
13. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
14. Redline S, Larkin E, Schluchter M, et al. Incidence of sleep disordered breathing (SDB) in a population based sample. *Sleep* 2001;24:511.
15. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
16. Marti S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnea/hypopnea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-8.
- 17.. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
18. Yılmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:832-6.
19. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.
20. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Chapter 101 – Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71.
21. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50. 3.
22. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O’Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47- 112.

23. Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatoljisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds). Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku özel sayısı 2008;1:46-9.
24. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010;2:233-55. 5.
25. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-53.
26. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:250-5.
27. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:263-72.
28. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois: AASM, 2005.
29. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-28.
30. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu. *Epidemiyoloji ve klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;1:40-5.
31. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
32. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, et al. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005;128:2130-7.
33. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005;128:3350-7.
34. Oksenberg A, Arons E, Nassar K, et al. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010;6:343-8.
35. Köktürk O, Güven SF. Upper airway resistance syndrome. *Tuberk Toraks* 2003;51:216-26.
36. Ogunrinde O, Yue HJ, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome. *Chest PCCSU Article* (07.01.11). www.chest.org, 2011.
37. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006;29:1203-9.
38. Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H. Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients. *Sleep Med* 2004;5:501-6.
39. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap syndrome. *Tuberk Toraks* 2003;51:333-48.
40. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions,

epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9

41. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-12.
42. 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.
43. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993;16:1-2.
44. 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.
45. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107;1545-51.
46. Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-83.
47. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
48. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403-9.
49. 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.
50. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-89.
51. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995;108:375-81
52. Cozzi F, Pierro A. Glossoptosis-apnoea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985;75:836-43.
53. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.
54. Martikainen K, Partinene M, Urponen H, et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994;90:437-42.
55. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:347-52.
56. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA*

1993;269:1548-50.

57. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnea, hypopnea syndrome. *Lancet* 1994;344:65-5.

58. Anch MA et al. Sleepiness and disorders of excessive somnolence In: Anch MA ed. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 196-218.

59. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.

60. Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-87.

61. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;15:144-53.

62. Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990;97:1220-6.

63. Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: Experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000;23:127-31.

64. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23:102-8.

65. Mackay TW. Sleep apnoea: diagnosis and treatment *J R Coll Physicians Edinb* 38:32-4; 2008

66. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.

67. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res* 1992;1:35-9.

68. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008;4:563-71.

69. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423-38.

70. Qureshi A, Lee-Chiong TL. Medical treatment of obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:96-108.

71. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-28.

72. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003002.

73. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:236-44.

- 74.. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
75. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:179-84.
76. Levy P, Pepin JL, Tamisier R, Launois-Rollinat S. Outcomes of OSA and indications for different therapies. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:225-43.
77. Chang CL, Marshall NS, Yee BJ, Grunstein RR. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:302-20.
78. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 2010;137:711-9
79. Strohl K, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:555-8.
80. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:969-75.
81. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003;7:81-99.
82. Teschler H, Berthon-Jones M, Wessendorf T, et al. Influence of moderate alcohol consumption on obstructive sleep apnoea with and without AutoSet nasal CPAP therapy. *Eur Respir J* 1996;9:2371-7.
83. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, et al. Night to night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997;20:278-83.
84. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir, et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnea: benefits, tolerance, compliance, and quality of life. *Eur Respir J* 1998;12:185-92.
85. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:187-201.
86. Grisius RJ, Moore DJ. Miscellaneous prostheses. In: Beumer III J, Curtis TA, Marunick MT. *Maxillofacial Rehabilitation. Prosthodontic and Surgical Considerations*. Missouri: Ishiyaku EuroAmerica, Inc., 1996:511-30.
87. Ivonhoe JR. Treatment of upper airway sleep disorder patients with dental devices. In: Taylor TD. *Clinical Maxillofacial Prosthetics*. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc, 2000:215-31.
88. Üçüncü N. 1. Uyku Bozuklukları Kongresi Kongre Kitabı 2008;156-61.
89. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep- disordered breathing among

middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;29:1230-5.

90. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:65-70.

91. Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, et al. Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: a case control study. *Eur Respir J* 1999;13:411-7.

92. Woodson BT, Karakoc O. The Expansion Sphincter Pharyngoplasty for Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep Medicine*, Yaremchuk, KL, Wardrop, PA, Plural Publishing Inc, 2011.

93. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome-an oxidative stress disorders. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-52.

94. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.

95. Arias MA, Garcia F, Fernandez AA, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Affects Left Ventricular Diastolic Function. *Eur Respir J* 2002;20:1239-124.

96. Moos T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.

97. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:541-5.

98. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.

99. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-9.

100. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:71-6.

101. Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci* 2004;9:2892-900.

102. Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1675-82.

103. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:277-82.

104. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:309-14.

105. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep* 2006;29:1301-6.

- 106.. Talwar V, de Caestecker JS. What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis* 2006;38:82-4.
107. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1229-37.
108. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27:453-8.
109. Köktürk O. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:273-89.
110. Choi JB, Loreda JS, Norman D, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep*
111. Sarma R.V.S.N. . Endotelial dysfunction. Available at: www.dr.sarma.in.
112. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
113. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77:408-423.
114. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
115. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996; 47:315-331.
116. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. The endothelial cell ecto -ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997; 99:1351-1360.
- kaynaklar endotel
117. Özdoğu H. İnfl amasyonda baş aktör endotel. (6. ilk basamak kursu) Ankara: Türkiye Hematoloji Derneği; 2007.
118. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:343-350.
119. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20:443-448.
120. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14:258-263.
121. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14:617-630.
122. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:III27-III32.
123. Kırkpantur A. ve Altun B. Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk J. Cardiol.* 2006;9:55-61.

124. Heitzer T, Sclngzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673-2678.
125. Brovkovich V, Dobrucki LW, Brovkovich S, et al. Nitric oxide release from normal and dysfunctional epithelium. *J Physiol Pharmacol*. 1999;50:575-586.
126. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20:11-17.
127. Saçar M, Yaylalı YT. Angiogenic Therapy for Cardiovascular Diseases. In: Rahman A, Choudhary MI, eds. *Anti-Angiogenesis Drug Discovery and Development*. Available at: www.bentham.org/e. Books. Accessed March 29,2011;58-69
128. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
129. Sprague RS, Thiernemann C, Vane JR. Endogenous endothelium- derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8711-5.
130. Leeman M, de Beyl Vz Biarent D, et al. Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1383-90.
131. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-9.
132. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
133. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-64.
134. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 endocan kaynak
- 135 S. Sarrazin, E. Adam, M. Lyon, F. Depontieu, V. Motte, C. Landolfi, et al., Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy, *Biochim. Biophys. Acta* 1765 (2006) 25e37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2005.08.004>.
136. W. Lee, S.-K. Ku, S.-W. Kim, J.-S. Bae, Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo, *J. Cell Physiol*. 229 (2014) 620e630, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.24485>.
137. P. Menon, O. Kocher, W. Aird, Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted

proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration, *Circulation* 124 (2011) A15455.

138. A. Scherpereel, F. Depondieu, B. Grigoriu, B. Cavestri, A. Tsicopoulos, T. Gentina, et al., Endocan, a new endothelial marker in human sepsis, *Crit. Care Med.* 34 (2006) 532e537.

139. M. Kose, S. Emet, T.S. Akpınar, M. Kocaaga, R. Cakmak, M. Akarsu, et al., Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study, *Angiology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1177/0003319714548870> (in press).

140. M. Karaman, S. Balta, S.A. Ay, M. Cakar, I. Naharci, S. Demirkol, et al., The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension, *Clin. Exp. Hypertens.* 35 (2013) 516e522, <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2012.758734>.

141. L. Tang, Y. Zhao, D. Wang, W. Deng, C. Li, Q. Li, et al., Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome, *Mediat. Inflamm.* 2014 (2014) 625180, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/625180>.

142. T. Celik, S. Balta, M. Karaman, S. Ahmet Ay, S. Demirkol, C. Ozturk, et al., Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan, *Blood Press* (2014) 1e6, <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2014.972816>.

143. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.

144. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbumuria endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344:14-18

145. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;129:59-64

146. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. 2000;55:1046-1051

147. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607-2610

148. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
149. Vita JA, Keaney JR, JF. Endothelial function: barometer for vascular risk? *Circulation.* 2002;106:640-642.
150. P. Lassalle, S. Molet, A. Jalçin et al., ESM-1 is novel human endothelial cell-specific molecule 1 by specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines, *Journal of Biological Chemistry.* volç.271, no .34, pp.20458-20464, 1996.
151. D. Bechard, V. Meignin, A. Scherpereel et al. Characterization of the secreted form of endothelial -cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies, *Journal of Vascular Research*, vol 37, no5, pp.417-425, 2000.
152. A. Scherpereel, E. Depontieu, B. Grigoriu et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis, *Critical Care Medicine*, vol.34, no.2, pp.532-537, 2006.
153. D.M. Mihajlovic, D.F. Lendak, S.V. Brkic et al., Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis, *Microvascular Research*, vol.93, pp.92-97, 2014.
154. Altintas N, Mutlu L, Akkoyun D, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, Malhotra A. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology.* 2015 Jun 15. pii: 0003319715590558. [Epub ahead of print]
155. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.
156. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
157. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–2041.
158. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Red-line S,

- Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–60.
159. Moos T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
160. 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;111:387-93.
161. Phelan MW, Faller DV. Hypoxia decreases constitutive nitric oxide synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996;167:469-76.
162. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-82.
163. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Lacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:1567-72.
164. Bechar D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial –cell specific molecule -1 binds directly to the integrin CD11a/CD18(LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1, *J. Immunol.* 167(2001)3099-3106.
165. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 July 2[Epub ahead of print].
166. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol.* 2007;92(1):51-65.
167. Launois SH, Pepin JL, Levy P. Sleep apnea in elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev* 2007;11:87-97.
168. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arc Intern med* 1994;154:2219-24.

- 169.Pack AI,Cola MF,Goldszmidt A,et al.Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram.J Appl Physiol(1985)1992;72:985-92.
- 170.Koskenvuo M,Partinen M,Kaprio J,et al.Snoring and cardiovascular risk factors. Ann Med 1994;26:371-6.
- 171.Grunstein RR,Stenlöf K, Hedner JA,et al. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity.Sleep 2007;30:703-10



