

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI  
Prof. Dr. FARUK ÖZER**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA TNF- $\alpha$ , IL-6,  
NT pro-BNP DÜZEYLERİ VE SÜREKLİ POZİTİF HAVA YOLU BASINCI  
TEDAVİSİ İLE DEĞİŞİMLERİ**

**Hazırlayan  
Dr. Filiz Ünüvar Doğan**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Yard. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA**

**KONYA-2009**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tanım.....	3
2.3. Patofizyoloji .....	5
2.3.1. Genel Faktörler .....	6
2.3.2. Anatomik Faktörler .....	7
2.3.3. Mekanik Faktörler .....	8
2.4. Tanı Yöntemleri.....	9
2.4.1. Klinik Belirtiler .....	9
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları.....	11
2.4.3. Radyolojik Tanı .....	12
2.4.4. Endoskopik tanı ( nazofarenkoskopi):.....	13
2.4.5. Polisomnografi .....	13
2.4.6. Ayırıcı Tanı .....	19
2.5. OUAS'ın sonuçları .....	19
2.6. OUAS'da inflamasyon .....	22
2.6.1. TNF- $\alpha$ ve IL-6 .....	23
2.6.2. NT pro-BNP .....	24
2.7. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Tedavi .....	25
2.7.1. Genel Önlemler .....	25
2.7.2. Medikal Tedavi.....	26
2.7.3. Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi .....	27

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. Hastalar .....	32
3.2. Polisomnografi .....	32
3.3. Numune Toplama .....	33
3.4. Biyokimyasal Analiz .....	33
3.5. İstatistiksel Analiz .....	34
3.6. Etik Kurul Onayı .....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>50</b>
<b>7. ABSTRACT .....</b>	<b>52</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>9. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>66</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AHI	:Apne- hipopne indeksi
AASM	:American Academy of Sleep Medicine
BNP	:Beyin natriüretik peptit
CPAP	:Continuous positive airway pressure
CRP	:C-reaktif protein
EEG	:Elektroensefalogram
EKG	:Elektrokardiyografi
EMG	:Elektromiyogram
EOG	:Elektrookülogram
EUÖ	:Epworth uykuluk ölçeği
HDL	:High density lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
IL-6	:İnterlökin-6
LDL	:Low density lipoprotein
MI	:Miyokard infarktüsü
NT pro-BNP	:N-terminal beyin natriüretik peptit
NREM	:Nonrapid eye movement
OUAS	: Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PSG	:Polisomnografi
REM	:Rapid eye movement

TNF- $\alpha$	:Tümör nekrotizan faktör-alfa
VKİ	:Vücut kitle indeksi
ÜSY	:Üst solunum yolu
Min O <sub>2</sub> sat	:Uyku esnasında tespit elden en düşük O <sub>2</sub> satürasyonu
Ort O <sub>2</sub> sat	: Uyku esnasında ölçülen satürasyon değerlerinin ortalaması
90 ve üzeri O <sub>2</sub> sat	: Uyku esnasında 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması .....	4
<b>Tablo 2.2</b> ÜSY obstruksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler.....	5
<b>Tablo 2.3.</b> Epworth uykululuk ölçeği .....	11
<b>Tablo 2.4.</b> OUAS sınıflaması.....	17
<b>Tablo 2.5.</b> OUAS tanı kriterleri .....	18
<b>Tablo 2.6.</b> OUAS'ın sonuçları .....	20
<b>Tablo 2.7.</b> OUAS tedavi algoritması .....	31
<b>Tablo 4.1.</b> OUAS'lı hasta ve obez kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri .....	35
<b>Tablo 4.2.</b> OUAS'lı hasta ve obez kontrol gruplarının biyokimyasal analiz değerleri.....	36
<b>Tablo 4.3.</b> OUAS'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası özelliklerinin karşılaştırması .....	37
<b>Tablo 4.4.</b> OUAS'lı hastaların sitokin seviyeleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu .....	38
<b>Tablo 4.5.</b> Tedavi sonrası NT pro-BNP ve PSG değerlerinin değişimi arasındaki ilişki ...	39
<b>Tablo 4.6.</b> Tedavi sonrası IL-6 ve PSG değerlerinin değişimi arasındaki ilişki.....	39
<b>Tablo 4.7.</b> Tedavi sonrası TNF- $\alpha$ ve PSG değerlerinin değişimi arasındaki ilişki .....	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Obstrüktif apne.....	16
Şekil 2.2. Santral apne.....	17
Şekil 2.3. Miks apne.....	17

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında üst hava yolunda oluşan tam veya kısmi obstrüksiyon epizotları ve kan oksijen saturasyonunda düşme ile karakterizedir. Son 10-15 yıl içerisinde uykuda solunum bozukluklarının risk faktörleri, patofizyolojisi ve komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması ile önemli bir mortalite ve morbidite nedeni oldukları ortaya konmuştur. OUAS'ın inme, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ile ilişkili olduğuna dair bilgiler mevcuttur (1).

Son klinik veriler OUAS'ın koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde uyku apnesinin yılda 38,000 kardiyovasküler sistem nedeni ölüm ve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmemiş, apne indeksi >20 olan ağır hastaların 8-yıllık mortaliteleri, daha düşük düzeyde apne indeksli hastalardaki 8 yıllık mortalite ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (%38'e karşı %4) (3).

OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişim mekanizması açık değildir, muhtemelen multifaktöryeldir ve bildiklerimiz halen yetersizdir, sebep lipit metabolizması bozukluğuna ve insülin rezistansına yol açan metabolik disregülasyon, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar yolun selektif aktivasyonu, sempatik sinir sisteminin hiperreaktivitesi olabilir (4). OUAS uyku bölünmelerinden ve gün içi uykululuktan apneyle ilişkili tekrarlayan oksijen desaturasyon epizotlarına kadar geniş bir patofizyolojik yelpaze ile ilişkilidir. Ayrıca hem OUAS hem de kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörleri sayılan obezite, hipertansiyon, sigara, alkol alımı, yaş, egzersiz gibi kafa karıştıran değişkenler bu bağımsız ilişkiyi ortaya çıkartmayı güçleştirmektedir (6).

OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler patolojilerin temelinde düşük düzeyli bir inflamasyon olabileceği düşünülmektedir. OUAS'da meydana gelen apneler, hipoksi veya uyku bölünmeleri nedeniyle derin uyku ve uykunun REM döneminin kısalması obeziteden bağımsız bir şekilde IL-6, TNF- $\alpha$  artışına sebep olabilir, İnflamatuvar sitokinler glukoz ve lipit metabolizmasına direkt etki edebilir ve ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynayabilir.

Yine apnelerin etkisi ile sempatik tonusda artış ve damar duvar gerilimi NT pro-BNP de artış yapabilir. Bu çalışmada OUAS'lı obez hastalar ile yine obez OUAS' lı olmayan kontrol grubu arasında ek hastalık, ilaç kullanma ve sigara içme durumlarının etkisini dışlayarak IL-6, TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP seviyeleri ve bunların ilişkili olduğu klinik parametreler ayrıca 3 aylık CPAP tedavisi ile IL-6, TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP seviyelerindeki değişim ve bu değişimi etkileyen faktörler araştırıldı.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

2005 Yılında AASM (American Academy of Sleep Medicine) tarafından yayınlanan Uyku hastalıkları uluslararası sınıflamasına (International Classification of sleep disorders= ICS-2) göre: (7) (Tablo 2.1.) .

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyon epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur

### **2.2. Epidemiyoloji**

OUAS, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. OUAS için prevalans bildirimleri büyük oranda toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan testlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak apne hipopne indeksi (AHI)  $\geq 5$  alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda, % 9 olarak bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devleti'nden bildirilen verilere göre uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuvarında PSG yapılarak tanı konan OUAS oranı 30-60 yaş arası erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (9). Türkiye'de ise Köktürk O. ve ark. tarafından aynı şekilde yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı kadınlarda %0,9 erkeklerde %1,9 olarak saptanmıştır (10). İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) hastalık prevalansının arttığı tahmin edilmektedir (11). Huzurevinde 65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %62 olarak bildirilmiştir (12). Orta yaş dönemindeki erkeklerde OUAS sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yüselen erkek/kadın OUAS hasta oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1- 3/1 gibi bildirilmiştir (13).

Bazı çalışmalarda, cinsiyet ile OUAS prevalansı arasındaki ilişkinin de yaş ile değişim gösterdiği saptanmıştır. Resta ve ark. post-menopozal dönemdeki kadınlarda OUAS prevalansının aynı yaş grubundaki erkek olgulardakine benzer, ancak premenopozal dönemdeki kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (14).Erkeklerde OUAS'ın menapoz öncesi üreme dönemindeki kadınlara göre daha sık görülmesinde temel neden hormonlar nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasıdır (15).

**Tablo 2.1. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması**

Santral uyku apne sendromları	Primer santral uyku apne Cheyne stockes solunum paternine bağlı gelişen santral uyku apne Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı gelişen santral uyk apne Cheyne- Stockes dışı tıbbi durumlara bağlı gelişen santral uyku apne İlaç veya maddeye bağlı gelişen santral uyku apne Yenidoğanın primer uyku apnesi
Obstrüktif uyku apne sendromları	Obstrüktif uyku apne, yetişkin Obstrüktif uyku apne, pediatrik
Uyku ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemik sendromlar	Uyku ile ilişkili nonobstrüktif alveoler hipoventilasyon, idiyopatik Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
Tıbbi bozukluklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemi sendromları	Nöromusküler ve göğüs duvarı anomalilerinden kaynaklanan hipoksemi/hipoventilasyon Pulmoner parankim ve vasküler patolojilerden kaynaklanan altsolunum yolu obstrüksiyonları nedeniyle uykuda oluşan hipoksemi/hipoventilasyon
Diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları	Sınıflanmamış

Hastalık epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılan hipopne tanımları ve hastalık tanısı için kullanılan AHI eşik değerleri farklılık gösterdiğinden çalışma

sonuçlarının karşılaştırılması güçtür. Bu tip çalışmalarda yaygın olarak kullanılan OUAS eşik AHI değerleri 5, 10, 15, 20 şeklindedir (16). Semptomların genelde kişiye bağlı, zamanla gelişen, ilerleyen tarzda olması da diğer bir güçlük kaynağıdır.

### 2.3. Patofizyoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları sonucu gelişir. Stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir (17-19). ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (Tablo 2.2.) (20)

**Tablo 2.2. ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler**

Genel faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar Genetik
Anatomik Faktörler	Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon Spesifik anatomik lezyonlar
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyon Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Vasküler faktörler Mukozal adeziv etkiler Torasik kaudal traksiyon
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları Üst solunum yolu refleksleri Dilatör kas/diyafragma ilişkisi
Santral faktörler	Hipokapnik apneik eşit Sitokin Arausal Peryodik solunum

### 2.3.1. Genel Faktörler

*Cinsiyet:* Erkeklerde farengeal ve supraglottik hava yolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Bu özellik erkeklerde daha kolay ÜSY daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OUAS gelişimine neden olur. Erkeklerdeki bu rezistans artışının nedeni açık değildir. Ancak vücuttaki androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir. Diğer yandan erkeklik hormonlarının tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonlarının koruyucu etkisi de rezistans artışının nedenleri arasında olabilir.

*Yaş:* Farengeal rezistans erkeklerde yaşla artar. Bu durum kilo alımıyla açıklanmıştır. Diğer yandan yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonüsü de azalır. Nitekim 60 yaş ve üstü erkeklerde horlama oran %60'lara yükselmektedir. Ayrıca yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyonun kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisinin rol oynadığı ve yaşlılıkla artan komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı üzerinde durulmaktadır (21).

*Obezite:* Aşırı kilo ve obezite OUAS için en önemli çevresel risk faktörleridir. Young ve ark. VKİ'inde her 6 kg/m<sup>2</sup> artışın OUAS riskini 4 katdan fazla arttırdığını bildirmiştir (22). Diğer bir çalışmada Peppard ve ark. %10'luk kilo artışının uyku apne gelişiminde 6 kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (23). VKİ 24-30 kg/m<sup>2</sup> arasında olanlar aşırı kilolu, 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olanlarsa obez olarak kabul edilmektedir (24). Obezitenin ÜSY daraltarak kollapsa neden olduğu konusunda çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS'lı olgular daha büyük dile, daha dar bir ÜSY geçişine sahiptir (25). Ayrıca obez OUAS'lı hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir (26). VKİ>60 kg/m<sup>2</sup> olmadıkça akciğer volümleri genellikle normaldir. Obezite hem göğüs duvarı kompliyansını hem de akciğer kompliyansını azaltarak total respiratuvar kompliyansı azaltmaktadır, fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite, total akciğer kapasitesini azaltırken, hava yolu direncini artırır (27). Abdominal obezite özellikle supin pozisyonda akciğer hacmini azaltabilir ve refleks olarak ÜSY boyutlarını etkileyebilir. Akciğer hacmi; toplam akciğer kapasitesinden rezidüel volüme düştüğünde farengeal kesitsel alan azalır ve farengeal direnç artar (28). Tüm bu nedenlerle obezitenin OUAS'a yatkınlık oluşturması olasıdır.

*Horlama:* OUAS için bir predispozan faktör olmasına rağmen tüm horlaması olan kişilerde OUAS gelişmez. OUAS'lı hastalarla nonapneik horlaması olanlar arasında ÜSY boyutları, nöromusküler faktörler ve bunların kombinasyonları açısından fark vardır (29).

*İlaçlar:* Alkol ve sedatif ilaç kullanımının ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Etanol hem apne sıklığını artırır hem de apne süresini uzatır. Bu etkiler ÜSY kas tonüsünün azalmasına ve arousal yanıtını deprese etmesine bağlıdır. Anestezikler de retiküler aktive edici sistem üzerine depresan etki yaparlar ve diyafragmadan çok ÜSY aktivitesini azaltırlar (21,29).

*Genetik:* OUAS'ın hem semptom hem de laboratuvar bulguları hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (30). Ülkemizde yapılan bir çalışma da HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (31).

### **2.3.2. Anatomik Faktörler**

*Spesifik Anatomik Lezyonlar:* ÜSY genişliğini azaltan tüm faktörler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Adenotonsiller hipertrofi, facial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognati) bu faktörler arasındadır. ÜSY kaslarının miksödem, akromegali, mukopolisakkaridoz ve neoplastik hastalıklarda olduğu gibi infiltrasyonu da OUAS'a predispozisyon teşkil eder. Altta yatan patolojinin tedavisi hava yolu darlığını da düzeltir.

*Boyun Çapı:* Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. ÜSY görüntüleme yöntemleri ile OUAS'da üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ volümünün normale göre arttığı saptanmıştır. Bu da OUAS patogenezinde boyunda yağ birikiminin önemini vurgulamaktadır (21).

*Baş ve Boyun Pozisyonu:* Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır. Sefalometrik çalışmalarla başın çeşitli pozisyonlarının retroglossal alanı ve hyoid kemiğin pozisyonu etkilediği gösterilmiştir. Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırır. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkar.

Ağız açıklığı da farenksin ventral yüzündeki dilatör kasların dorsale doğru hareket etmesine neden olarak bu kasların kasılmasına ve etkinliklerinin artmasına yol açar (21,29).

*Nazal Obstrüksiyon:* OUAS'lı hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (29).

### **2.3.3. Mekanik Faktörler**

*Hava yolu Çapı ve Şekli:* OUAS'lı hastalarda uyanırken bile farengeal hava yolu çapı normal kişilere göre daha küçüktür. Farengeal hava yolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OUAS'lı hastalarda da obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal hava yolu horizontal konfigürasyonda iken OUAS'lı hastalarda anteroposterior konfigürasyondadır. Apneik hava yolunun bu şeklinin ÜSY kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve hava yolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır (29,32).

*Supin Pozisyonu:* Hem apneik hem de normal kişilerde yatar pozisyonda hava yolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik rezistans artar (29).

*Üst Solunum Yolu Rezistansı:* Normal kişilerde uykuya geçerken rezistans 2-3 kat artar. Çeşitli basınç kateterleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde en fazla daralan bölgeler retropalatal ve retroglossal hava yolu olarak saptanmıştır. OUAS'lı hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı olarak rezistans artar. Yatar pozisyonda burundaki konjesyonun da rezistans artışına belirgin katkısı olmaktadır. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon da ÜSY rezistansını değiştirebilir. Ayrıca yapılan çalışmalar rezistans artışı ile AHI arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (29,33).

Sonuç olarak ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluk arasındaki etkileşim nedeniyle gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır (20,33).

## 2.4. Tanı Yöntemleri

Her hastalıkta olduğu gibi OUAS tanısı için de klinik özellikler, öykü, fizik inceleme ve sonrasında laboratuvar yöntemlerinin kullanımı önem taşımaktadır. Tanıda altın standart polisomnografidir.

### 2.4.1. Klinik Belirtiler

Obstrüktif uyku apne sendromunda sıkça bildirilen semptomlar gürültülü horlama, gündüz aşırı uyku hali, gece boğulacakmış gibi nefes darlığı hissetme, sabah yorgun dinlenmemiş uyanma, huzursuz uyku, sabah baş ağrısıdır. Uykusuzluk nedeniyle kişide çabuk sinirlenme, uyumsuzluk gibi değişiklikler izlenebilir. Noktüri, enürezis, libidoda azalma, gastroözefagial reflü semptomları daha az sıklıkla bildirilen yakınmalardır. Hastanın eşi tanık olduğu apneler nedeniyle endişelenebilir. Tanıklı apne ve horlamanın sorgulanması açısından eşlerin bildirimini önemlidir. Hastanın eşinin (veya uykusuna tanık olan kişinin) uyku ile ilgili gözlemleri öğrenilmeden alınan öykü eksik olacaktır (34).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalar hem uyku hem de uyanıklık durumunu etkileyen semptomlara sAHIptir. Gürültülü horlama ve gündüz aşırı uykulu olma hali en sık bildirilen semptomlardır. Ancak semptomların nonspesifik olması tanıda gecikmelere yol açabilir. Temel semptomlar hastaların farkında olmadıkları, algılamada güçlük çektikleri veya bildirmekten kaçındıkları horlama, gündüz aşırı uyku hali ve konsantrasyon güçlüğüdür. Hastalar uykulu olma ile ilgili yakınmalarını yorgunluğa bağlayabilir veya uykulu olduklarını sosyal nedenlerle saklayabilir. Tanıklı apnenin OUAS olmayan kişilerin %6'sında bildirildiği de saptanmıştır (35).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları psikiyatri (depresyon, anksiyete, davranış sorunları), nöroloji (epilepsi, inme, sabah baş ağrısı), gastroenteroloji (gastroözefagiyal reflü), göğüs hastalıkları (nokturnal dispne, solunum yetmezliği), kardiyoloji (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, nokturnal anjina, myokard infarktüsü, bradiaritmiler başta olmak üzere aritmiler, kalp yetmezliği, kor pulmonale, artmış pulmoner basınç), kulak burun boğaz (horlama, boğaz ağrısı, seste kabalaşma), üroloji (noktüri, empotans, erektil disfonksiyon), endokrinoloji (hipotiroidizm, akromegali, diyabetes mellitus), hematoloji (polisitemi), anestezi (entübasyon güçlüğü) gibi birçok farklı uzmanlık alanının karşısına çıkabilir (35).

Horlama OUAS'da en sık görülen semptom (%70-95) olmasına karşın hastalık tahmininde pek yararlı değildir, çünkü toplumda da sık görülmektedir. Erişkin toplumda yapılan araştırmalarda erkeklerde %35-45, kadınlarda %15-28 oranında horlama bildirilmiştir (9). Çok basit gibi görünmesine karşın horlama için üzerinde anlaşılmış objektif bir tanım yoktur. Obstrüktif uyku apne sendromunda horlama yüksek seslidir, hemen her gece olur, gecenin çoğunu kapsar, yan yatar pozisyonda azalmakla birlikte her yatış pozisyonunda gözlenebilir. Hastanın yatak arkadaşının horlama gürültüsünden rahatsız olması nedeniyle ayrı bir odaya taşınması nadir değildir (15). Horlama ile OUAS ilişkisini inceleyen 1409 hasta içeren bir çalışmada, horlama bildirim ve tanıklı apne sıklığı ile OUAS riskinin artış gösterdiği bulunmuştur (36).

Hastalar panik içinde boğulma hissi ile uyanmaktan yakınabilirler. Bu durum gece nefes darlığına yol açabilen paroksizmal noktürnal dispne, noktürnal astma, akut laringeal stridor, kalp yetmezliği ile birlikte olan Cheyne-Stokes solunumu gibi durumlarla karışabilir. OUAS'da boğulurcasına uyanma ve nefes darlığının kısa (birkaç saniye) sürmesi ve eşlik eden diğer nedenlerin başka belirtilerinin olmaması ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomların çoğu uyku bölünmesine bağlıdır. Zihinsel semptomların gelişiminde hipokseminin rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı bilişsel bozuklukların uyku bölünmesinden çok hipoksemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (15). Libido azalması ve erektil disfonksiyonun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Olası nedenler içinde testosteron düzeyinin azalması, uykunun bozulması, horlama, uykuda solunum bozukluğu ve yetersiz uyku sonucu eşlerin birbirine ilgisinin azalması sayılabilir. Noktüri nedeni apne ve hipopnelerle birlikte solunum çabasının artması ile göğüs kafesi içindeki basınç değişiklikleri oluşması ve sonuçta atrial natriüetik faktör salgısı artışı ve renin anjiyotensin sisteminin bozulmasıdır (15).

Gündüz aşırı uyku hali çeşitli standart anket formları ile ölçülebilir. En yaygın olarak kullanılan değerlendirme formlarından Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) gün içi çeşitli durumlarda kişinin uykuya eğilimini ölçmeye çalışmaktadır. Bu ölçek hasta tarafından doldurulan, değişik durumlarda uykuya dalma olasılığını içermektedir. Subjektif bir yöntem olması nedeniyle EUÖ'nin tek başına gündüz uykululuk şiddetini ölçmekten çok, aynı hastada uykululuk durumunun gidişini izlemek için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu ankette hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında Tablo 1'deki durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur ve 10 puan üzeri anlamlı kabul edilir (Tablo 2.3.) (37).

**Tablo 2.3. Epworth uykululuk ölçeği**

DURUM	PUAN
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Öğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	
Otururken ve okurken	
0:Hiç uyuklamam 1:bazen uyuklarım 2:Genellikle uyuklarım 3:Mutlaka uyuklarım	

Uykulu olma halini objektif olarak ölçmek için kullanılan MSL ('multiple sleep latency test': tekrarlanan uyku latansı testi; gün içi kayıt alınan bir odada herhangi bir uyarı olmadan hastanın uykuya dalma zamanının ölçülmesine dayanır) ve MWT ('maintenance of wakefulness test': uyanıklığı sürdürme testi; uyumayı sağlayıcı uyarıların varlığında hastanın uyanık kalabildiği sürenin ölçümüne dayanır) gibi testler, iş koşulları kaza yapma riski taşıyan hastalarda gerekli olabilir (15). MSLT uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde, özellikle narkolepsi tanısında kullanılan standardize edilmiş bir testtir. MWT daha objektif olabilir, ancak uygulama güçlüklerinden dolayı sık kullanılmamaktadır (9).

#### **2.4.2. Fizik Muayene Bulguları**

Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Çünkü OUAS'lı hastaların fizik incelemede OUAS tanısını koyduracak kesin bir bulgu yoktur. Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir. Ancak fizik inceleme bulgularının hiç biri hastalık tanısı için şart değildir (15). Fizik incelemede ÜSY ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, retrognati gibi) araştırılmalıdır (38).

### 2.4.3. Radyolojik Tam

Üst hava yolları ve çevresindeki kemik ve yumuşak dokuların değerlendirilmesi için değişik görüntüleme teknikleri önerilmiştir.

a) *Sefalogram*: Kemik ve yumuşak dokuların sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. Sefalometrik analiz ise film üzerinde kemik ve yumuşak dokulara ait referans noktaları arasında ölçümler yapılmasıdır. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle avantajlıdır (39). Sefalometrik inceleme ile, OUAS etyolojisinde önemli bir yer tutan bir çok kraniyofasiyal ve ÜSY, yumuşak doku anormallikleri saptanabilir. Kemik ve yumuşak dokular arasındaki bazı mesafeler ölçülerek OUAS'da sık karşılaşılan mikrogati, retrognati, büyük dil, büyük yumuşak damak, inferior yerleşimli hiyoid kemik ve daralmış posterior hava yolu gösterilebilmektedir (40,41).

b) *Bilgisayarlı Tomografi*: Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında ayrıntılı bilgi sağlayan görüntüleme yöntemidir (40). ÜSY alan ölçümünde kullanılabilir. Aksiyal plan kesitlerinden hacimsel rekonstrüksiyonlar yapılabilir. MR ile karşılaştırıldığında yumuşak doku kontrast rezolüsyonu sınırlıdır (42,43). BT çalışmalarının çoğunda OUAS'lı olgularda üst solunum yolunun özellikle retropalatal bölgede daraldığı tesbit edilmiş, olguların yarısında dilin normalden büyük ve posterior yerleşimli, bu nedenle de farengial duvar arası mesafe (PAS)'nin daralmış olduğu gösterilmiştir (44,45).

c) *Manyetik Rezonans*: OUAS'lı olgularda adipoz doku dahil ÜSY ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal, koronal planlarda mükemmel görüntüleyebilen, güçlü, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (40,44). MR ile görüntülemelerde T1 ağırlıklı ve 5 mm kalınlığında 2 mm aralıklı kesitler kullanılarak dil, orofarenks, yumuşak damak ve oral kavite ölçümleri yapılabilir. Sıklıkla sagittal ve koronal kesitler kullanılır. MR kesitlerinde dil alanının yanı sıra submandibular alan ölçümü de yapılır (41). Normal kişilerde uyanıkken alınan aksiyal MR kesitlerinde farengial hava yolu horizontal konfigürasyonda iken, OUAS'lı hastalarda anterior-posterior konfigürasyonda olduğu saptanmıştır. Schwab ve ark. tarafından, hava yolunun bu şeklinin lateral farengial duvarlarının belirgin olarak kalınlaşmasından kaynaklandığı saptanmıştır (44).

#### **2.4.4. Endoskopik tanı ( nazofarenkoskopi):**

OUAS'lı hastalarda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. Bu teknik nazal ve orofarengeal pasajları değerlendirebilmek için daha çok otorinolarengolojistler tarafından kullanılmaktadır. ÜSY lümeninin radyasyon kullanmadan görüntülenmesini sağlamaktadır. Nazofarenkoskopi üst hava yolundaki dinamik ve duruma bağlı oluşan değişikliklerin gösterilmesine olanak sağlar. Nazal anormallikler (nazal polip, genişlemiş adenoidler, septal deviasyon gibi) bu yöntemle kolayca tespit edilebilir. Fakat yumuşak doku konusunda bilgi verememektedir. Fiberoptik nazofarenkoskopi sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (45).

#### **2.4.5. Polisomnografi**

Uyku süresince bedensel aktivitelerin eş zamanlı kayıt edilmesine polisomnografi adı verilmektedir, birçok fizyolojik parametre uyku laboratuvarında, gece uyku sırasında kaydedilir, analiz ve yorumu yapılır. Uyku apnesi de dAHİİ olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı aracı polisomnografidir (PSG). Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı için laboratuvar tek başına yeterli değildir. Bu konuda laboratuvar sonuçlarını doğru yorumlayabilecek deneyimli uzmanlara gereksinim vardır (9). Polisomnografide temel olarak uyku ve solunum ile ilgili elektrofizyolojik değişiklikler kaydedilir.

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (46-48):

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektromyografi (EMG-submental)
- Elektromiyografi (EMG-tibialis)
- Elektrookülografi (EOG)
- Elektrokardiyografi
- Oral/nazal hava akımı

- Torakoabdominal solunum hareketleri
- Kan oksijen saturasyonu
- Vücut pozisyonu

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığı ile intraplevral basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir.

Uyku evrelemesi için elektroensefalografi (=EEG) (asıl:F4-M1, C4-M1, O2-M1 yedek: F3-M2, C3-M2, O1-M2 derivasyonlarından), elektrookülografi (=EOG) (sol göz için: E1-M2, sağ göz için E2-M2) ve submental elektromiyografi (=EMG) (mandibula alt kenarının 2 cm aşağısına orta hattın sağına ve soluna yapıştırılan elektrodlardan ) kayıtları gerekmektedir. Polisomnografi kayıt özelliklerine göre uyku iki evreye ayrılmaktadır. REM (rapid eye movie: hızlı göz hareketleri dönemi) ve NREM (non-rapid eye movie: hızlı göz hareketlerinin olmadığı dönem) uyku. NREM uyku da derinliğe göre üç alt evreye ayrılır: Evre NREM 1, NREM 2 ve NREM 3 (49).

Uyanıklıkta EEG'de beta aktivitesi (15-30 Hz) hakimiyeti vardır. Gözler kapalı, dinleme durumuna geçildiğinde alfa aktivitesi (8-13 Hz) ortaya çıkar. Uyanıklıktan uykuya geçildiğinde karakteristik değişiklikler görülür. Uykuya NREM Evre 1 ile başlanır. Bu evrede EEG'de uyanıklıkta görülen alfa ritminin yerini düşük amplitüd ve teta ritmi (4-7 Hz) alır. EOG'de yavaş göz hareketleri görülür. Bu evre tüm uykunun %2-5'ini kapsar ve geçiş uykusu özelliği taşır. NREM Evre 1'den sonra uyku, NREM Evre 2 ile devam eder. NREM Evre 2 uykunun tipik özellikleri EEG'de uyku iğciği (12-14 Hz dalga treni) ve K-kompleksi (en az 0.5 saniye süreli, keskin bir negatif dalgayı takiben pozitif bileşenden oluşan genellikle bifazik yada trifazik aktivite) adı verilen elemanların görülmesidir. NREM Evre 2 uyku tüm uykunun %45-55'ini kapsar. Yavaş dalgalar adı verilen 0.5-2 Hz frekanslı ve 75 µV amplitüdü dalgalar tüm epöğün %20 veya daha fazlasını kapladığında NREM Evre 3 olarak adlandırılmaktadır. NREM Evre 3 uyku, derin uyku olarak da adlandırılır ve tüm uykunun %15-20'sini oluşturur (49).

REM uyku, EEG'de düşük amplitüdü karışık frekanslı, uyanıklığa benzer bir patern, EOG'de fazik olarak ortaya çıkan hızlı göz küresi hareketleri ve EMG'de kas atonisi ile karakterizedir. REM uykusunda EMG'de alınan kayıttaki kas tonusu, diğer tüm uyku

evrelerine göre daha düşüktür. REM uykusu gece içinde 4-6 döngü halinde görülür ve tüm uykunun %20-25'ini kapsar. REM uykusu, tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümde incelenir. Normal popülasyonda tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. REM uykusu ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olarak bilinmektedir. Solunum ve kalp hızı düzensizleşir, kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir. REM beynin aktif olduğu bir dönemdir. EEG'de düşük voltaj, karışık frekans Evre 1'e benzer. EMG'de tonus NREM evrelerine göre daha düşüktür. EOG'de ise hızlı sakkadik göz hareketleri vardır (49).

Polisomnografi çalışmasında solunumsal olayların kaydedilmesi için: buruna oronazal kanül veya termistör yerleştirilerek ağız ve burundaki hava akımı, göğüs ve karın çevresine torokoabdominal bantlar yerleştirilerek göğüs ve karın hareketleri kaydedilir. Horlama boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofon ile kaydedilir. Parmak üzerine yerleştirilen pulse (nabız) oksimetre ile oksijen saturasyonu ve kalp hızı izlenir. Ayrıca kalp ritmindeki değişiklikleri izlemek için EKG elektrodları kullanılır. Bacak hareketi tibialis anterior kası üzerine bağlanan EMG elektrodu ile kaydedilir, bacak elektrodu, uyanma sırasında kas aktivitesinin artışının izlenmesine ve periyodik bacak hareketi sendromu tanısına yardımcı olur (9).

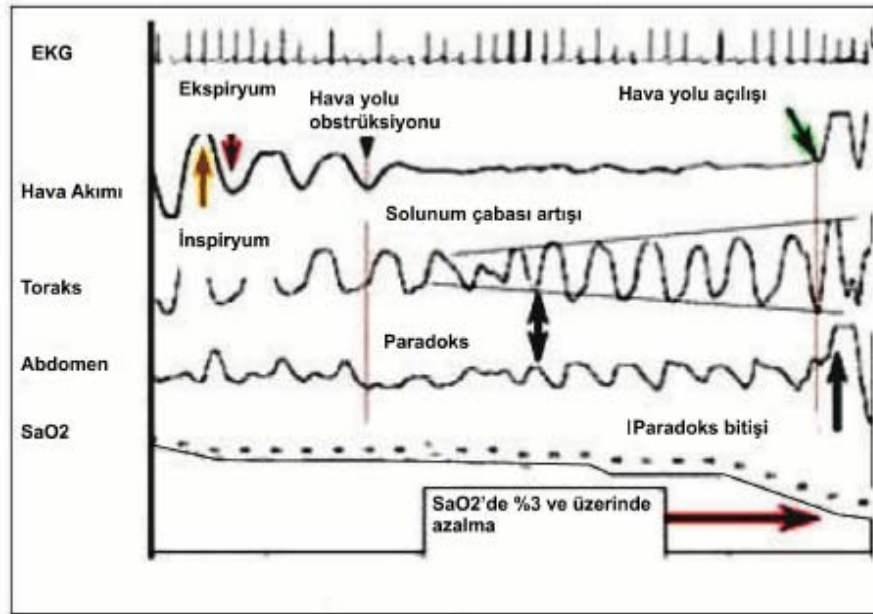
2005 Yılında AASM tarafından yayınlanan uyku ve ilişkili olayları skorlama klavuzunda apne; ağız ve burundan olan hava akımının en az 10 saniye süren kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Apne nazal basınçta bazal değere göre en az %90'luk azalma olması, solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi, apne için belirlenen amplitüd azalmasının olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesidir (7).

Çesitli hipone tanımları içinde AASM'nin konsensus raporuna göre bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için 2 ayrı öneri vardır: birincisi, nazal basınçta bazal değere göre %30'luk veya daha fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az %4 veya daha fazla oksijen desaturasyonu bulunması önerilmiştir Ek olarak solunumsal olay süresinin en az %90'ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlaması gerekir. İkincisi ise, nazal basınçta bazal değere göre %50'lik veya daha fazla azalma olması bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az %3 veya daha fazla oksijen desaturasyonu bulunması ya da arousal olması ek olarak solunumsal olay süresinin en az %90'ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlamasıdır (7).

Uyku ile ilişkili diğer bir solunumsal olay, RERA'dır. RERA (Arousal ilişkili solunum çabası) apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında en az 10 saniye süreli artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur (7).

Arousal; Mikrouyanıklık diyebileceğimiz, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişiklikle, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (7). Solunum çabası obstrüktif apne ve hipopnede karın ve göğüs çevresine kuşak şeklinde sarılan elektrodlarla anlaşılır.

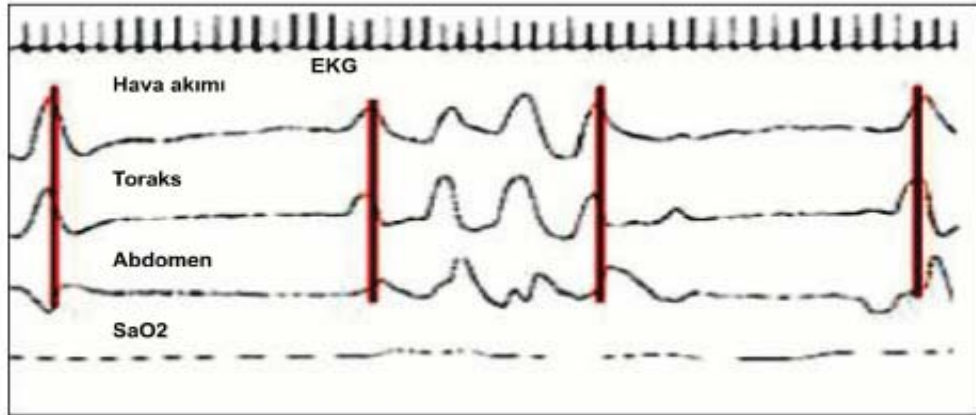
Obstrüktif apne ve hipopneler esnasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketleri normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değil, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum) (Şekil 2.1.).



**Şekil 2.1. Obstrüktif Apne**

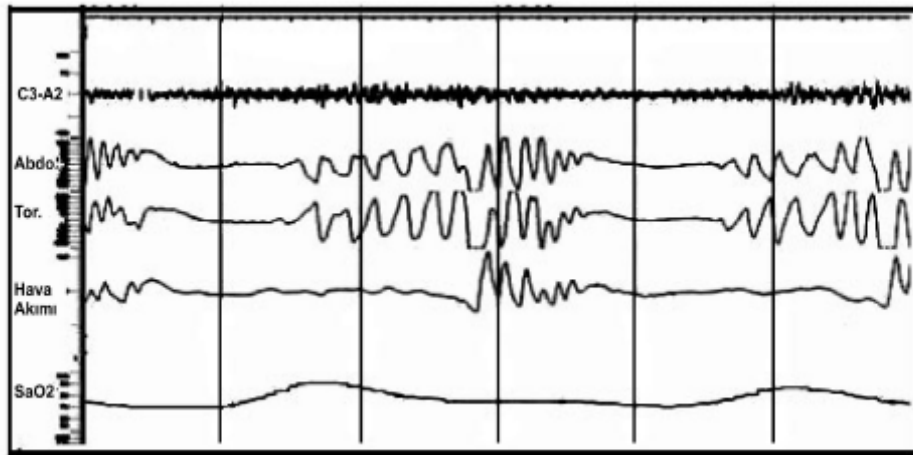
Apne hipopne indeksi(AHI) gece boyu oluşan apne ve hipopne sayısının uyku saatine bölünmesi ile elde edilir. AHI' ne göre hastalık şiddet derecelendirmesi yapılır (Tablo 2. 4.) (16).

Santral apne ve hipopnede ise solunum çabası kaybolur (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Santral Apne

Üçüncü bir tip olan mikst apne ve hipopnede ilk başta solunum çabası yokken apnenin son kısmında solunum çabası izlenir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Miks Apne

Tablo 2. 4. OUAS sınıflaması

AHI < 5	NORMAL
AHI 5-15	HAFİF
AHI 16-30	ORTA
AHI > 30	AĞIR

OUAS tanı kriterleri (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5. OUAS tanı kriterleri**

Tanı için A,B ve D veya C ve D varlığı gerekir
A.Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
1.Gündüz aşırı uyku hali, dinlendirmeyen uyku, uyanırken istem dışı uyku epizotları, yorgunluk veya insomnia yakınmaları 2. Nefes kesilmesi veya boğulma hissi ile uyanma 3. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi
B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 5 veyadaha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA) 2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin varlığı ile görülür)
C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 15 veyadaha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA) 2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin varlığı ile görülür)
D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

Laboratuvarda kesitsel olarak bir gecede yapılan ölçüm hastanın normal uyku düzenini yansıtmayabilir. Bu nedenle test sonucu hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak OUAS'dan şüphelenilen hastalarda test sonucu normal çıksa da ikinci gece tanı amaçlı test tekrarı düşünülebilir.

#### 2.4.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda santral uyku apnesi yanında en sık görülen uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından olan periyodik ekstremite hareket bozukluğu (periodic limb movement disorder), diğer hipersomni sebepleri de (narkolepsi, posttravmatik hipersomniler vb) göz önünde bulundurulmaktadır (50).

#### 2.5. OUAS'ın sonuçları

OUAS pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır, etkileyebildiği sistemler tablo 5'de gösterilmiştir (Tablo 2.6.) (51).

Hastalığın en ağır sonuçları, arterial hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ile kardiyovasküler sistemde görülmektedir. Üstelik OUAS'ın ağırlığı ile ortaya çıkan kardiyovasküler sonuçlar arasında doğrusal bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (6). Bugün pek çok bilimsel makalede OUAS varlığı, kardiyovasküler hastalık için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olarak işaret edilmektedir (2).

##### *1-Normal uyku sırasında ortaya çıkan kardiyak/hemodinamik değişiklikler*

Normal bireylerde uyku başlangıcında ve tüm NREM uykusu sırasında hakim olan otonomik aktivite, parasempatik tonüstür. Bu nedenle de NREM uykusu kardiyovasküler relaksasyon ile karakterize bir dönemdir. Uykunun başlangıcı ile birlikte, hem parasempatik aktivite artışı hem de sempatik aktivitenin azalması sonucunda; kalp hızında (%5-10 oranında), kan basıncında (%5-14 oranında) ve kardiyak outputta (%10 oranında) azalma görülmektedir. NREM uykusunun daha derin evrelerinde, tüm bu değerlerdeki azalma çok daha belirgin hale gelmektedir (6,51).

REM uykusu sırasında ise otonomik sinir sistemi aktivitesi çok belirgin şekilde değişmekte ve sempatik sinir aktivitesi hem frekans hem de amplitüd bakımından belirgin olarak artmakta, bazen uyanıklıkta izlenen seviyelerin üzerine bile çıkabilmektedir. Bu durumda kalp hızı ile kan basıncının yükselmesine ve değişkenliklerinin artmasına neden olmaktadır. Sonuçta REM uykusu kardiyovasküler relaksasyonun ciddi ölçüde bozulduğu bir dönemdir (6,52). Üstelik gece boyu NREM'den REM'e geçişlerde vagal sinir aktivite patlamaları oluşmakta bu da kalp ritminde duraklamalar ile aşikar asistoli gelişmesinin neden olabilmektedir.

**Tablo 2.6. OUAS' ın sonuçları**

Kardiyovasküler etkileri	Sistemik hipertansiyon Koroner arter hastalığı Myokard enfarktüsü Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon Sağ kalp yetmezliği Ani ölüm
Pulmoner etkileri	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitei
Nörolojik etkiler	Serebrovasküler hastalık Günboyu aşırı uykululuk hali Sabah başağrısı Noktürnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik sonuçlar	Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza kaybı Unutkanlık Kişilik ve davranış değişiklikleri Depresyon
Endokrin sonuçları	İnsülün direnci Metabolik sendrom Libido azalması Empotans
Gastrointestinal sonuçlar	Gastroözefagial reflü
Hematolojik sonuçlar	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik Sonuçlar	Trafik kazaları Ekonomik kayıplar Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma Mortalite
Diğer sonuçlar	İşitme kaybı Glokom

*2- Obstrüktif uyku apne sırasında ortaya çıkan kardiyak/hemodinamik değişiklikler*

Tekrarlayan apneler ile gelişen hipoksemi, hiperkapni kemoreseptörleri stimüle ederek sempatik sinir aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Obstrüktif apne sırasında sempatik sinir aktivitesi progresif olarak artmakta ve bu durum arousal ile pik yapmaktadır. Sonuçta periferik vazokonstriksiyon ile sistemik vasküler direnç artışı, apne sırasında sistemik kan basıncında giderek yükselmeye neden olurken, kardiyak output ve kalp hızı apne sırasında azalmaktadır. Ancak, apnenin sonlanması ile birlikte ikisinde de çok belirgin şekilde artışlar meydana gelmektedir. Arousal ile birlikte solunumun tekrar başlaması,

kardiyak outputta artış ile ilişkili olarak kan basıncının artmasına katkıda bulunmaktadır. Oksijen saturasyonu apne sırasında azalmakta ve sadece apnenin sonlanması ile birlikte düzelmektedir. Kardiyak outputta arousal ile birlikte ortaya çıkan bu ani artış, oksijen saturasyonunun hala düşük olduğu dönemde myokardiyal oksijen ihtiyacının artması anlamına gelmektedir. Bu durumda OUAS'lı hastalarda kardiyak iskemik olayların gelişmesini kolaylaştırmaktadır (6,52).

Sempatik sinir aktivitesindeki artışa ilave olarak, apne sırasında izlenen intratorasik basınç dalgalanmalarının da akut kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır. Kollabe bir hava yoluna karşı devam eden artmış inspiratuar çaba, negatif intratorasik basınçta etkili bir artışa neden olabilmektedir. İntrotrasik basınçtaki bu değişimler, kalbe dönüşün bozulmasına ve sol ventrikül transmural basınç gradientinde artışa yol açmaktadır. Apne sırasında izlenen tüm bu değişiklikler, afterload'da artmaya, preload'da ise azalmaya yol açarak stroke volümde azalma ile sonuçlanmaktadır, solunumun tekrar başlaması ile birlikte venöz dönüş artmakta bu ise sağ ventrikülün genişlemesine sol ventrikül kompliansının bozulması ve diastolik disfonksiyonu ile sonuçlanan interventriküler septumun sola deviye olmasına yol açmaktadır (6,52).

REM uykusunda gelişen apnelere bağlı ortaya çıkan tüm bu hemodinamik değişiklikler NREM uykusundaki değişikliklerden çok daha belirgin olmaktadır (52,53).

### *3-OUAS'da Kardiyovasküler hastalıkların temel mekanizmaları*

OUAS'da kardiyovasküler hastalıkların altta yatan mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. OUAS'lı hastaların patogenezinde, çok sayıda faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında;

Uyku sırasında üst solunum yollarında tekrarlayan obstrüksiyonlar sonucunda ortaya çıkan intermittant hipoksemi ve intratorasik basınçta dalgalanmalar sonucunda otonomik yanıtta artışa bağlı gelişen '*artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi*',

Gece boyu tekrarlayan apnelere ile birlikte gelişen intermittan re-oksijenizasyon nedeni ile reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı ortaya çıkan '*oksidatif stres*',

OUAS'a eşlik eden diğer risk faktörleri ile birlikte gelişiminde rol oynadığı düşünülen ve vasküler endotelin vasküler homeostazis düzenlemesinin bozulması vazokonstriksiyonunun belirgin hale gelmesi olan '*endotelial disfonksiyon*',

Uyku sırasında artmış sempatik aktivite, uyku fragmantasyonu ve intermittan hipoksinin gelişiminde katkıda bulunduğu glukoz intoleransı gibi '*metabolik disregülasyon*',

OUAS'lılarda artmış aşırı trombosit aktivasyonu gibi '*kan koagülasyon anormallikleri*',

İntermittan hipoksi ile indüklenen intermitant reoksijenasyon reperfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen '*inflamatuvar yolların selektif aktivasyonu*' yer almaktadır.

## **2.6. OUAS'da inflamasyon**

OUAS'ın proaterojenik etkilerinin muhtemel mekanizmalarından biri inflamasyondur. OUAS ile proinflamatuvar sitokinler hs-CRP arasındaki potansiyel ilişkiyi ortaya koymak adına pek çok gözlemsel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında proinflamatuvar sitokinler ve CRP'nin serum seviyelerinin OUAS'da hastaların obezitesinden bağımsız bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir (54-56).

Bu medyatörler aynı zamanda ateroskleroz patogenezi ile ilişkilidir. Pek çok çalışma C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın serum seviyelerindeki artışın, ateroskleroz, inme ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermektedir (58,63,64). TNF- $\alpha$  seviyesinin myokard infarktüsünden sonra kalıcı yüksekliğinin gelecekteki koroner olayların göstergesi olduğu düşünülmektedir (57). Dolaşımdaki TNF- $\alpha$  seviyesinin orta yaşlı sağlıklı erkekler arasında erken aterosklerozun işaretleri ile korelasyon gösterdiği ve konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gelişeceğinin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (59,60). Aynı şekilde IL-6 seviyelerinin unstabil koroner arter hastalarında mortalite oranı ile korele olduğu ve sağlıklı görünen erkeklerde myokardiyal infarkt gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (61-63). IL-8, ICAM-1, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6'nın kardiyovasküler risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (65).

Son yıllarda proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF - $\alpha$ ) obez fenotiple ilişkili olarak da yükseldiği bildirilmektedir (65,66). Her ne kadar ateroskleroz gelişiminde obezite ve obezite ile ilişkili metabolik anormallikler risk faktörleri olsalar ve önemli bir rolleri olduğu kesin olsa da beraberinde OUAS bulunması ateroskleroz gelişimine önemli bir katkı sağlayabilir. OUAS'la ilişkili dolaşımdaki inflamasyonu gösteren CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve

obezite arasındaki ilişki kafa karıştırıcı bir faktör olarak tartışılmaktadır (67-72). OUAS'lı hastalarda inflamatuvar sitokinler üzerine obezitenin gerçek rolünü doğru bir şekilde ölçebilmek için bilinen ek faktörlerin olmadığı bir örnek gereklidir, ancak günlük pratikte obez olmayan orta ve şiddetli OUAS'lı hasta sıklığı azdır.

### 2.6.1. TNF- $\alpha$ ve IL-6

Sitokinler polipeptid yapılıdır, temel olarak tüm hücrelerden salgılanabilirler (73). Kişisel davranışlar, uyku, besin alımı, ısının düzenlenmesini etkileyebilirler. Bu etkileri hem patolojik hem de fizyolojik şartlar altında gerçekleşebilir (74). Sağlıklı insanlarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sirkadiyen siklusla sekresyonunun fizyolojik uyku regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir (75-77). Monosit ve makrofajlar tarafından üretilen TNF- $\alpha$  polipeptid bir sitokindir ve kaşektin olarak da bilinir. Fonksiyonları multifaktöryeldir, TNF- $\alpha$  damar endotelinde lökosit adezyonları aracılığı ile sellüler adhezyon moleküllerinin üretimini indükler (78,79). Ayrıca, doku yaralanması, infeksiyöz ajan gibi stimuluslara cevaben vücudu baştanbaca dolaşır, bu durum nötrofillerin aktivasyonuna, damar endotel hücrelerinin değişimine, diğer dokuların metabolik aktivitelerinin düzenlenmesine sebep olur. Ek olarak çok güçlü endojen pirojendir ve sistemik inflamatuvar hastalık, kanser gibi katabolik olaylarda gözlemlendiği gibi kaşektinin belirgin olarak mevcut olduğu dokularda yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri gösterilmiştir (80). TNF- $\alpha$  NF $\kappa$ -B üretimini regüle eder ve NF $\kappa$ -B inflamatuvar genlerin kopyalanmasında önemli rol oynar (81).

IL-6 insanlarda pek çok patofizyolojik rolü olan bir sitokindir (82). Vücut hücrelerinin pek çoğu IL-6 üretebilir, bazı çalışmalarda IL-6'nın adipoz dokudan üretildiği gösterilmiştir, bu durumun lipit metabolizmasında belirgin rol oynadığı iddia edilmektedir. İnflamatuvar stres esnasında hipotalamik pitüiter adrenal aksı stimüle eden majör sitokinlerden biridir (83). CRP koroner arter hastalığı patogeneğinde endotelial disfonksiyonun önemli bir markırı olan pentraxin ailesinden bir proteindir (84,85). CRP'de vasküler trombozis, arteriyel plak rüptürü, plak formasyonunda önemli rol oynayan düşük dereceli inflamasyon markırısıdır, sonuç olarak CRP myokardiyal iskemiye yatkınlığı artırır (83). Karaciğerden üretimi IL-6 kontrolünde olur bununla beraber IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın da karaciğerden sentez ve salgılanmasına katkıda bulunur (83). TNF  $\alpha$ , IL-6'nın egzojen verilmesi veya artmış sekresyonu insanlarda gün içi aşırı uykululuk ve yorgunlukla ilişkilidir (86).

OUAS'da uykuda ortaya çıkan hipoksi özel bir tür hipoksidir. Kısa süreli desatürasyon hızlı reoksijenasyon tekrarları şeklinde cereyan eder ve intrmittan hipoksi (IH) olarak adlandırılır. İntermittan reoksijenasyon hipoksinin aralıklı olması ile sürekli hipoksiden farklıdır ve reperfüzyon hasarına yol açabilir ve ateroskleroz gelişimi ile sonlanacak yolu aktive edebilir. Sürekli hipoksiye karşı oluşan moleküler cevap iyi bilinse de intermitant hipoksiye karşı gelişen cevap henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hipoksik durumu algılamada ve gen ekspresiyonu ile adaptif cevabı geliştirmede ana düzenleyici transkripsiyon faktördür: hipoksi-inducible faktör-1 (HIF-1). HIF-1' e oksijen sağlayan (vasküler endotelial growth faktör, eritropoetin, endotelin-1) proteinleri kodlayan gen transkripsiyonunu aktive eder yada düşük oksijen temin edilen durumlardaki metabolik adaptasyonları sağlar (glukoz transporter-1, glikolitik enzimler) (5) .

Tüm bu cevapların hedefi doku canlılığını sürdürmek için gerekli hücrel oksijen desteğini sağlamaktır. Sürekli hipoksi nükleer faktör kappa B (NFκ-B) gibi diğer transkripsiyon faktörlerini de aktive eder. NFκ-B doğal immun cevap ve inflamasyonda anahtar rol oynar ve TNF-α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin, IL-8 gibi kemokinlerin, intersellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve hücre reseptörleri gibi adezyon moleküllerini kodlayan gen ekspresyonlarını kontrol eder. İntermittan hipoksinin de sürekli hipoksi gibi bu yolu aktive edebileceği hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5).

### **2.6.2. NT pro-BNP**

BNP duvar gerilimine cevaben sol ventrikül myositlerinden sentezlenen hormondur. Ventrikül duvar stresinin artışına bir yanıt olarak ventrikül kası tarafından kısa sürede sentezlenen 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT pro-BNP, 108 aminoasitlik öncü molekülün 2 parçaya ayrılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Pro-BNP molekülünün C-terminal parçası olan BNP N-terminal parçası ile birlikte salgılanır. NT pro-BNP' nin plazma yarılanma ömrü daha uzundur ve bu yüzden plazmada BNP' ye göre daha stabil bir formda kalır, biyolojik etkileri hala tam olarak bilinmeyen BNP ve NT pro-BNP akut korener sendrom ve KKY'nin prognastik markıdır (87,88). BNP kardiyak hastalarda kapsamlı olarak çalışılmıştır. Seviyesinin yüksek olması hastalar arasında kötü prognoz kriteridir ve sol ventrikül kapasitesini değerlendirmede kullanılır (89,90). Artmış sempatik aktivite, tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri ve apnenin indüklediği duvar gerilimi OUAS'lı hastalarda BNP salınımının tetiklenmesine katkıda bulunabilir. BNP salınımı stimulusa

cevaben hızla artar. Hem BNP hem de ANP kan basıncını devam ettirmede ve su tuz atılımının düzenlenmesinde anahtar rol oynar (91). Apneler esnasında izlenen intratorasik basınç dalgalanmalarının da akut kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır. Kollabe bir hava yoluna karşı devam eden artmış inspiratuar çaba, negatif intratorasik basınçta etkili bir artışa neden olabilmektedir. İntoratorasik basınçtaki bu değişimler, kalbe dönüşün bozulmasına ve sol ventrikül transmural basınç gradientinde artışa yol açmaktadır. Apne sırasında izlenen tüm bu değişiklikler, afterload'da artmaya, preload'da ise azalmaya yol açarak stroke volümde azalma ile sonuçlanmaktadır, solunumun tekrar başlaması ile birlikte venöz dönüş artmakta bu ise sağ ventrikülün genişlemesine sol ventrikül kompliansının bozulması ve diastolik disfonksiyonu ile sonuçlanan interventriküler septumun sola deviye olmasına yol açmaktadır (6,52).

Literatürde OUAS'lı hastalarda uykudan önce (92-94) veya sonra (93-95) ölçülen BNP ve pro BNP seviyelerinde artma bulunmadığı bildirilmektedir. Micha ve ark.nın çalışmasında hastaların polisomnografiden sonraki sabah kanları alınarak BNP'ye göre daha stabil olan NT pro-BNP seviyeleri ölçülmüştür. Ancak OUAS seviyesinin objektif bir göstergesi olan gündüz aşırı uyku hali ile serum seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (96). Benzer olarak son zamanlarda yapılan Framingham çalışmasında AHI ile BNP seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (97).

## **2.7. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Tedavi**

### **2.7.1. Genel Önlemler**

Hastalığın ağırlığı ne olursa olsun OUAS tedavisinde ilk aşama, genel önlemlerin alınmasıdır.

*Kilo verme:* Obezite OUAS için majör risk faktörüdür. Morbit obezlerde fazla miktarda kilo verilmesi belirgin şekilde apnelerde azalma ve kan gazlarında düzelmeye neden olur. Çeşitli cerrahi yöntemler ile %50 oranında zayıflatılan hastaların belirgin biçimde apnelerinin ve semptomlarının azaldığı, %10-15 oranında zayıflatılanlarda ise sonucun bu kadar iyi olmadığı belirtilmiştir. Yine de en az %10 oranında zayıflayabilen hastalarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir (98,99).

*Yatış pozisyonu:* Bazı hastalarda uyku sırasında yatış pozisyonu OUAS'ın ağırlığını etkiler. Pek çok hastanın apneleri belirgin olarak sırtüstü pozisyonda ortaya çıkar yada artar. Yan yatış pozisyonunda AHI normal olan hastalar için 'pozisyonel tedavi' denenebilir. Pozisyonel tedavide hastanın sırtüstü yatmasını engelleyecek metodlar denenmiştir (hastanın sırtına yastık parçası, kum torbası, tenis topları yerleştirmek gibi). Ancak uyku kalitesi, hastanın her dönüşünde uykusu bölüneceği için bozulmaktadır ve bu nedenle hastalara lateral pozisyonda yatması önerilir ancak ek önlemler alınmalıdır (100). Ayrıca yan yatış pozisyonunda apne ve hipopneler sırt üstü yatış pozisyonuna göre yarı yarıya azalır, ancak tamamen düzelmeyen hastalarda pozisyonel tedavi efektif olmaz.

*Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma:* Alkol apnelerin sayı ve süresini artırır ve bu etkileri kandaki seviyelerinin en yüksek olduğu sıralarda, yani alımından sonraki ilk saatlerde görülür. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir (100).

*Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi:* OUAS'ın pek çok hastalıkla ilişkisi vardır, ancak bunlar içerisinde hipotroidi ve akromegalinin önemli bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OUAS'ı ortadan kaldırmaktadır (100). Hipotroidili hastalarda sıklıkla obstrüktif apnelerin görülme nedeni kilo alımı, makroglossi, iskelet kası miyopatisidir. L-tiroksinle yapılan replasman tedavisi sonucunda apneler azalır, hatta kaybolur (101). Normal popülasyona göre akromegalilerde OUAS tablosu daha sık görülmektedir. Hipofizektomi ya da pitüiter irradyasyon ile OUAS düzelir. Büyüme hormonu düştükçe AHI'nin de azaldığı gösterilmiştir (99).

*Trafik ve İş Kazaları Konusunda Uyarma:* OUAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Tedavi edilmemiş OUAS'lı hastaların normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır (51).

### **2.7.2. Medikal Tedavi**

Farengial dilatör kas tonusunu arttırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (102).

### 2.7.3. Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

OUAS tedavisinde bu gün etkinliği kanıtlanmış ve standart hale gelmiş tedavi yöntemi Pozitif Hava Yolu Basıncı ( *pozitive airway pressure=PAP*) uygulamasıdır. PAP uygulaması inspiryum ve ekspiryumda aynı basıncın uygulandığı *devam ı (=continue) PAP (CPAP)* veya ekspiryum basıncı düşük inspiryum basıncı yüksek olarak ayrı ayrı ayarlanabilen *iki seviyeli ( bilevel) PAP (BPAP)* ya da basıncını her an kendisi ayarlayan *otomatik titrasyonlu (=autotitrating) PAP (APAP)* cihazlarından biri ile yapılabilir (103). OUAS tedavisinde CPAP cihazı önerilene kadar hastalar ya tedavi edilemiyordu yada ağır vakalarda trakeostomi kullanılıyordu. 1981 yılında Sullivan ve ark. tarafından geliştirilen CPAP en az trakeostomi kadar etkin ama noninvaziv bir tedavi seçeneği olarak OUAS tedavisinde önemli bir dönemi başlatmıştır (104). 1981 yılında başlayıp 1990'lı yıllarda hız kazanan başarısı sonucu CPAP, özellikle orta ve ağır OUAS'da altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. ÜSY açıklığı inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollapsa neden olan etkisi ile ÜSY dilatör kaslarının bu kapanmayı engellemeye çalışma çabası arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin kurulmasında anatomik yapılar, solunumun merkezi yönetimi ve bu unsurların birlikte çalışması rol oynar. Nefes alma başlamadan birkaç milisaniye önce ÜSY dilatör kasları kasılır ve dil öne gelir, böylece ÜSY hava geçişine hazırlanır. Uyku apnede bu düzen bozulur oğuda nefes alırken ÜSY daralır hatta çöker. İşte CPAP tam bu noktada üst hava yoluna sürekli pozitif basınç uygulayarak üst hava yolundaki çökmeyi engelleyerek solunumun devamı için açık bir ÜSY sağlar. CPAP uygulamasında tıkanan hava yolunun açılması değil çökmenin baştan engellenmesi ana düşüncesi vardır (105).

#### *a)CPAP Tedavisinin Etkileri*

CPAP uykuda solunum bozukluklarının bilinen tüm bulgu ve belirtilerini ortadan kaldırır. Bu etkisi kullanıldığı ilk geceden itibaren başlar. Obstrüktif apneleri olan olgularda, CPAP ile uygulanan sürekli pozitif basıncın normal hava akımı oluşturacak ölçüde ÜSY açıklığını sağladığı radyolojik görüntüleme yöntemleri ile ortaya konmuştur (45). Sağlıklı olgularda farengal hava yolu horizontal konfigürasyonda iken OUAS'lı hastalarda anterior-posterior konfigürasyondadır (25). CPAP tedavisi altında ise farengal hava yolunun horizontal çapında belirgin artış olur.

CPAP ile uyku boyunca ÜSY açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal olayların oluşumu engellenir.

OUAS için en etkili tedavi olan CPAP tedavisinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi de azalttığına dair çalışmalar vardır. Peker ve ark. 7 yıllık takip süresince OUAS'ı etkili tedavi edilen grupla kıyaslandığında tedavi edilmeyen grupta kardiyovasküler hastalıkların insidansının arttığını bildirmektedirler (106).

Doherty ve ark. OUAS için tedavi edilen grupla edilmeyen grubu ortalama 7 yıl takip etmişler ve CPAP'la tedavi edilen grupta kardiyovasküler hastalıktan ölüm oranında azalma bildirmişlerdir (107). Benzer şekilde Marin ve ark. şiddetli OUAS'ı olan ve tedavi edilmeyen grupta 10 yıllık takip süresince ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin artış bildirmişlerdir (108).

- IL-6 ve TNF- $\alpha$  üzerine etkileri

Çeşitli gözlemsel çalışmalarda proinflamatuvar sitokinler ve OUAS arasındaki potansiyel ilişki incelenmiştir, fakat çok az çalışmada proinflamatuvar sitokinler üzerinde CPAP'ın etkisi incelenmiştir ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (54,109,110). Ayrıca bu konuda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Çünkü plasebo şeklinde tasarlanmış CPAP cihazı bulunmamaktadır. Ancak CPAP cihazını düzenli kullananlar ile cihazı kullanmayanlar arasında bir karşılaştırma yapılabilir.

- NT pro-BNP üzerine etkileri

OUAS'ın NT pro-BNP seviyelerine etkileri ve CPAP kullanımının NT pro-BNP salınımı üzerine etkileri kesin değildir. Bu konuda çelişkili bulgular mevcuttur.

BNP ile karşılaştırıldığında daha uzun yarılanma ömrü olan NT pro-BNP (18-22 dk ya karşılık 2-3 saat) kalbin akut dinamik cevaplarını yansıtmayabilir.

#### *b)CPAP Tedavisi Endikasyonları*

American Academy of Sleep Medicine (AASM)'nin son konsensus raporuna göre OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi aşağıdaki durumlarda uygulanır (7).

- 1.Semptomları göz önüne alınmaksızın apne indeksi saatte 15 ve üzeri olan hastalar

## 2.AHI en az 5 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan olgular

Günümüzde AHI > 5 olan olgular OUAS kabul edilmekle birlikte klinik önemi olan olgularda AHI > 20'dir. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHI < 20 olan olgulara göre önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (20). Bu nedenle öncelikle tedaviye aday hastalar AHI > 20 olanlardır. Ancak AHI 5-20 arasında olan koroner arter ve serebrovasküler sistem açısından risk faktörleri taşıyorsa mutlaka tedavi edilmesi gereken gruptadırlar. AHI < 5 olan ve basit horlama olarak değerlendirilen olgular ise konservatif yaklaşımla izlenirler (111).

Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu OUAS'lı hastalarda CPAP cihaz ödemelerini şu durumlarda yapmaktadır:

### 1.Apne İndeksi (AI) en az 15 veya apne-hipopne indeksi (AHI) en az 30 olan olgular

2.AHI 5-30 arasında olmakla birlikte artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilenme, duygu durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuyla ilişkili hipovekilasyon/ hipoksemik sendrom olan olgular (112).

### c) CPAP Tedavisinin Yan Etkileri:

CPAP'a bağlı yan etkiler CPAP'sız dönemde ortaya çıkan patolojik bulgulara göre ihmal edilebilecek düzeydedir. Hastalar sıklıkla basınçlı havayı soluma intoleransı, nazal konjesyon ve maskenin ciltte yarattığı irritasyondan yakınır. CPAP'a bağlı yan etkiler son derece nadirdir ve literatürde sunulan birkaç olgudan ibarettir. Bu yan etkiler; pulmoner barotravma, pnömosefali, intraoküler basınç artışı, timpanik membran rüptürü, cilt altı amfizemi olarak sayılabilir (113,114).

Pek çok hastada tedavi sırasında oranazal mukozal kuruluk ortaya çıkabilir bu durumda CPAP cihazına ısıtıcı-nemlendirici eklenebilir (115).

### d) CPAP Tedavisinde Kompliyans

Kompliyans; OUAS tanısı almış ve CPAP tedavisi uygun görülmüş hastalardan bu tedaviyi kabullenip gereken sürede düzenli olarak kullananların toplam hasta sayısına oranını ifade eder (113). CPAP tedavisi kompliyansı CPAP'ın kullanım süresi ile değerlendirilir.

Genel görüş; uyku süresi boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonu ve uyku bütünlüğünü sağlayabilmek, gündüz görülen semptomları ortadan kaldırabilmek için CPAP'ın en az 6 saat/gece ve 6 gece/hafta kullanılması gerektiği yönündedir (113-115).

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi OUAS'da da tedaviye uyum %100 değildir. Olguların yaklaşık %58-76'sı CPAP ile geçirdikleri ilk geceden sonra cihazı eve götürüp tedaviye başlamayı kabul ederler. İlk hafta çıkan sorunlar CPAP kullanımında düşme yaratır ve ilk aylarda olguların %10'u CPAP'ı terk eder. Amerika'da yapılan çok merkezli prospektif çalışmaya göre hastaların %46 sı düzenli CPAP kullanıcısı olarak bulunmuştur (113,115).

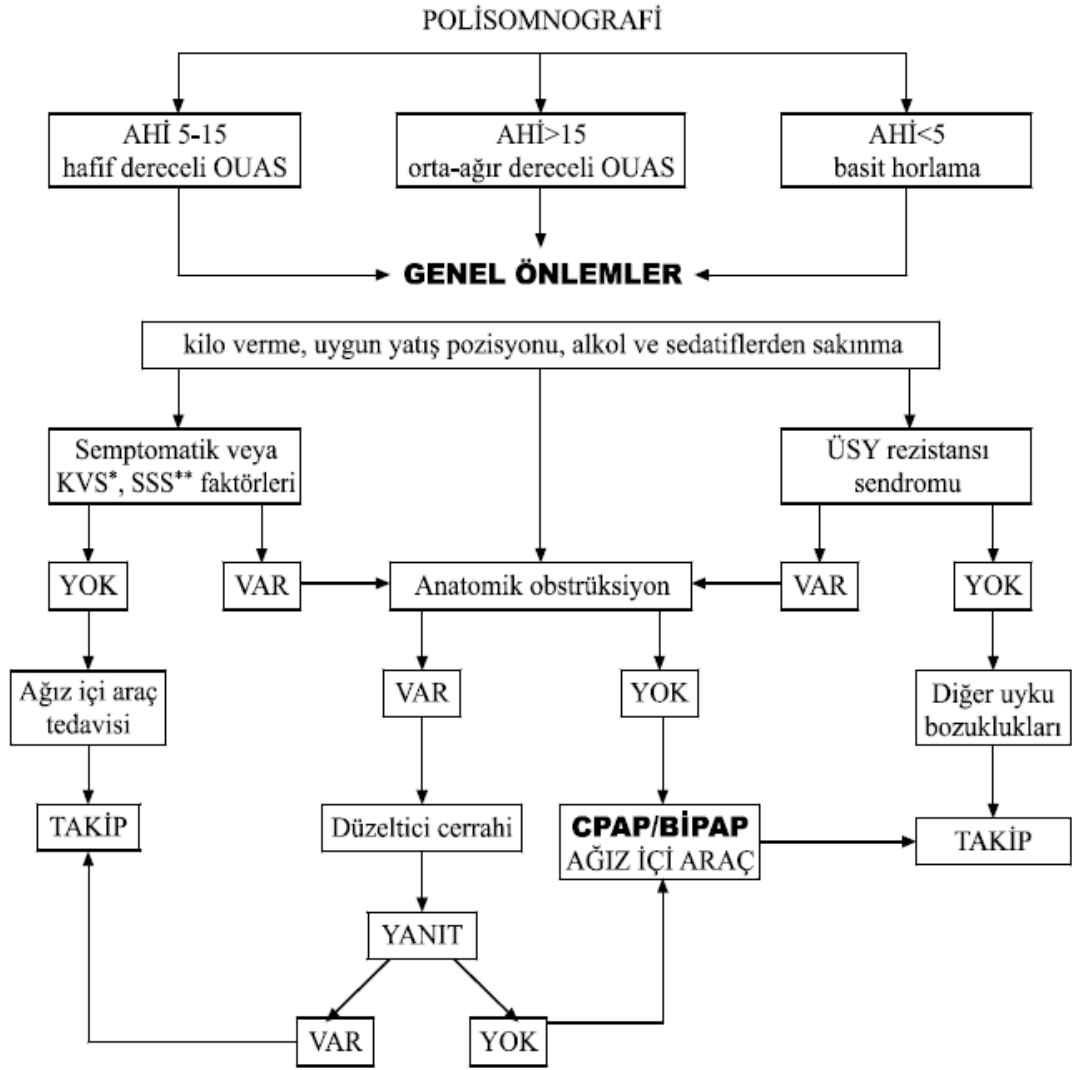
OUAS'lılarda CPAP kompliyansı AHI ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Hastanın OUAS'nın ağırlık derecesine göre, özellikle gündüz aşırı uyku hali gibi günlük hayatını etkileyen semptomların CPAP ile düzeldiğini fark etmesi tedaviye uyumunu artırır. Maskeye veya yüksek basınca bağlı rahatsızlık hissi gibi yan etkiler azaldıkça kompliyans artar (114-116).

#### *e) CPAP Cihazının Teknik Özellikleri*

CPAP, yüksek devirli jeneratör içeren taşınabilir bir cihazdır. Hava akımını oluşturan bu jeneratör sıkıştırılmış oda havasını pompalayan bir çeşit körük sistemidir. Bu cihaz düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığı ile hastanın ÜSY'sine sürekli pozitif basınçlı hava verir. Bu basınç 2-20 cm/H<sub>2</sub>O arasında olacak şekilde ayarlanabilir. Cihaz ekspirasyonda basınç arttıkça akımı azaltır, inspirasyonda basınç düştükçe akımı artırır ve böylece tüm solunum siklusu boyunca( hem inspiryumda hem ekspiryumda) ÜSY'de ayarlanan düzeyde, sürekli pozitif basınç sağlanmış olur. İdeal bir CPAP cihazında solunum sırasında maske içinde basınç farkı en fazla 2 cm/H<sub>2</sub>O olmalıdır. Cihaz üzerinde ayarlanan sabit basınç basit bir su manometresi ile test edilebilir (113,114,117).

CPAP ÜSY'nin intraluminal basıncını farenks ve hipofarenksin pozitif transmural basıncının üzerine çıkaran mekanik bir etkiye sahiptir. ÜSY'nin pasif olarak genişlemesi genioglossus kasının fazik elektriksel aktivitesini de azaltır (117).

**Tablo 2.7. OUAS tedavi algoritması**



\* KVS: Kardiyovasküler Sistem, \*\* SSS: Santral Sinir Sistemi

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Çalışmaya Şubat 2008-Kasım 2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine horlama, sık uykudan uyanma, gündüz aşırı uyku hali ve gece tanıklı apne şikayetlerinden biri veya birkaçı ile başvuran OUAS şüphesi olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 24 ile 72 yaşları arasında toplam 57 hasta dAHil edildi.

Her hastaya hali hazırda bildiği, ilaç kullandığı bir hastalığı olup olmadığı, sigara ve alkol alışkanlığı soruldu. Gündüz aşırı uyku halini değerlendirmek amacıyla hastalara Epworth uykuluk ölçeği doldurtuldu. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, tansiyonları ölçüldü, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ, boyun çevreleri, bel çevreleri) yapıldı. VKİ ağırlığın (kilogram) boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı. Boyun çevresi krikoid membran hizasından, bel çevresi en geniş yerinden ölçüldü. Çalışmaya alınan vakalara PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, serum kolesterol, TG, HDL, LDL değerlendirilmesi yapıldı.

Son 1 yıldır sigara, alkol kullanan ve ek kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı, hipertansiyonu olan veya son 2 hafta içinde enfeksiyon hastalığı geçiren veya KOAH, astım, bronşektazi gibi kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

#### **3.2. Polisomnografi**

Çalışmaya alınan hastalara tüm gece polisomnografi çalışması yapıldı. Polisomnografi, dijital polisomnografik sistem kullanılarak kaydedildi (VIASYS Healthcare GmbH Leibnizstraße 7 97204 Hoechberg, Germany). Temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedildi. Uyku değerlendirmesi için EEG, EOG, submental EMG kayıtları yapıldı. Solunum takibi için buruna oro-nazal akım ölçer yerleştirilerek hava akımı; torako-abdominal efor sensörü ile toraks ve abdomen hareketleri kaydı yapıldı. Ek olarak hemoglobin oksijen saturasyonu ve kalp hızı puls oksimetre ile takip edildi. Tek bacağa anterior tibialis kası üzerine yerleştirilen EMG sensörü ile bacak hareketleri kaydedildi. Uyku evrelerinin skorlaması manuel olarak AASM standart skorlama kriterlerine göre yapıldı.

Hava akımının 10 saniye boyunca tamamen kesilmesi ve bu sırada düzensiz ve uyumsuz karın ve göğüs hareketlerinin izlenmesi obstrüktif apne olarak, 10 saniye boyunca

torako-abdominal hareket veya hava akımında en az %50 azalma ile buna eşlik eden en az %3'lük oksijen desatürasyonu veya solunumsal olayın arousal ile sonlanması hipopne olarak kabul edildi. OUAS tanısı semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu.

Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHI) değeri hesaplandı. AHI  $5 >$  OUAS 'lı olarak tanımlandı, AHI 5-15 hafif , AHI 16-30 orta, AHI  $> 30$  ağır OUAS'lı olarak sınıflandı.

Çalışmamız için tüm hastaların polisomnografi raporlarına ulaşılarak apne-hipopne indeksleri, uyku sırasındaki en düşük oksijen satürasyon değerleri, minimum oksijen satürasyonu (min O<sub>2</sub> sat), gece boyu kaydedilen oksijen satürasyonun ortalama değeri ortalama oksijen satürasyonu (ort O<sub>2</sub> sat), gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı, 90 ve üzeri oksijen satürasyonunun oranı ( 90 ve üzeri O<sub>2</sub> sat) olarak kaydedildi. Uykuda geçen sürenin yatakta geçen süreye oranı uyku etkinliği (UE) ve derin uyku döneminin (NREM3) tüm uyku süresine oranı NREM 3 % , REM uyku döneminin tüm uyku süresine oranı REM % olarak her hasta için kaydedildi.

Orta ve ağır dereceli (AHI  $> 15$ ) OUAS tanısı alan 33 obez hasta çalışma grubuna alındı. OUAS olmadığı tespit edilen (AHI  $< 5$ ) 24 obez erişkin ise kontrol grubuna dAHII edildi. OUAS tanısı konan hastalara 3 ay CPAP tedavisi verildikten sonra tekrar polisomnografileri yapıldı ve sabah aynı saatlerde kan numuneleri toplandı. Kontrole çağrılan hastalardan her gece 6 saat düzenli cihaz kullanmayan veya tekrar polisomnografi yapılmasını kabul etmeyen 8 hasta çalışmadan çıkarıldı, düzenli CPAP kullanan ve tekrar polisomnografi yapılan 25 hasta tedavi sonrası hasta grubu olarak sınıflandırıldı.

### **3.3. Numune Toplama**

Polisomnografi yapılan gecenin sabahında saat 07<sup>00</sup>-08<sup>00</sup> arasında hastalardan venöz kan alındı, serum örnekleri 3000 g devirde 10 dakika santrifüj edildi ve analiz edilene kadar -80 C<sup>0</sup>'de saklandı.

### **3.4. Biyokimyasal Analiz**

Serum kolesterol, trigliserid, high dansite lipoprotein kolesterol (HDL), low-dansite lipoprotein kolesterol (LDL) ölçümleri spektrofotometrik metodla Beckman Synchron DX800 (Caulter, USA) cihazı ile standart laboratuvar metodları kullanılarak yapıldı. Serum

TNF- $\alpha$ , (kit: Bender MedSystems GmbH Austria, Europe Inc BMS223/3), IL-6 (kit: Bender MedSystems GmbH Austria, Europe Inc BMS213/2), NT pro-BNP (diagnostic Automation / cortex Diagnostics, Inc Cat. No.2852-7) seviyeleri ELİSA yöntemi ile değerlendirildi.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Hasta grup ile kontrol grubu yaş, bel çevresi, boyun çevresi, VKİ, apne hipopne indeksi (AHI), epworth uykuluk ölçeği değerleri, uyku etkinliği, NREM 3 uyku süresi, REM uyku süresi, minimum O<sub>2</sub> sat, ortalama O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri O<sub>2</sub> satürasyonda geçen sürenin oranı, kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid, IL- 6, TNF- $\alpha$ , NT pro-BNP ölçümleri açısından SPSS.13.0 programı kullanılarak karşılaştırıldı. TNF- $\alpha$ , AHI, NREM3 değerleri normal dağılmadığından iki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı, diğer değişkenler için eşleştirmeli t-testi kullanıldı.

Tedavi öncesi OUAS'lı grupta yaş, bel çevresi, boyun çevresi, VKİ, epworth uykuluk ölçeği değerleri, uyku etkinliği, REM uyku süresi, uykuda minimum O<sub>2</sub> sat, ortalama O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin oranı ile IL- 6, TNF- $\alpha$ , NT pro-BNP seviyeleri arasında pearson korelasyonu AHI, NREM 3 uyku süresi ile IL- 6, TNF- $\alpha$ , NT pro-BNP arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi yapılarak araştırıldı.

Ortalama O<sub>2</sub> sat, min O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin oranı, epworth uykuluk ölçeği, VKİ, bel çevresi, boyun çevresi, REM uyku süreleri ile IL- 6, TNF- $\alpha$ , NT pro-BNP seviyelerinin tedavi ile değişim farkı arasındaki korelasyonlara Pearson korelasyon testi ile bakıldı ve regresyon analizi yapıldı. AHI, NREM 3, ile IL- 6, TNF- $\alpha$ , NT pro-BNP seviyelerinin tedavi ile değişim farkı arasındaki ilişkiye spearman korelasyon testi yapılarak bakıldı ve regresyon analizi yapıldı. P değeri 0.005'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından 441 numara ile onay verilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Tedavi öncesi hasta ve kontrol grupları başlangıç değerleri tablo 4.1 ve 4.2 de sunuldu. Bu gruplar arasında AHI, min O<sub>2</sub> sat, ort O<sub>2</sub> sat, gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre oranları istatistiki olarak farklıydı. Yine hasta grubun VKİ'leri kontrol grubundan yüksekti, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0.004). Ancak her iki grup VKİ 30 kg/m<sup>2</sup>' nin üzerindeydi; sırasıyla (33±4 ve 30,7±1,5) idi. İki grup arasında bel çevresi ölçümleri de farklıydı sırasıyla hasta ve kontrol grupta 114,8± 9,5 ve 105,1± 5,7. Her iki grup bel çevresi ortalamaları da erkekler için abdominal obezite sınırı olan 102 cm. 'in üzerindeydi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boyun çevresi, uyku etkinliği, NREM3 uyku süresinin oranı, REM uyku süresinin oranı, EUÖ değerleri ve Kolesterol, Trigliserit, LDL, HDL, NT pro-BNP, IL-6, TNF-α değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

**Tablo 4.1. OUAS'lı hasta ve obez kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri**

	<b>Tedavi Öncesi OUAS lı n=33</b>	<b>Kontrol n=24</b>	<b>test</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (yıl)	45.28 ± 8.5	40.52 ± 9.5	3.955	0.11
Boyun Ç.(cm)	44.6 ± 2.9	43.3 ± 3.0	1.728	0.090
Bel Ç. (cm)	114.8 ± 9.5	105.1± 5.7	4.715	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.0 ± 4.0	30.7 ± 1.5	2.995	0.004
AHI (olay/saat)	47.2 ± 23.2	3.6 ± 1.8	-6.401	<0.001
Min O <sub>2</sub> Sat (%)	72.8 ± 10.3	85.5 ± 4.5	-5.183	<0.001
Ort O <sub>2</sub> Sat (%)	88.4 ± 2.9	92.9 ± 2.2	-6.512	<0.001
90 ve üzeri O <sub>2</sub> sat (%)	47.6 ± 29.2	91.9 ± 12.2	-7.816	<0.001
UE	81.0 ± 9.4	83.8 ± 8.3	-1.179	0.243
NREM3 (%)	6.5 ± 7.3	4.5 ± 5.5	-0.934	0.350
REM (%)	11.5 ± 7.9	13.5 ± 6.7	-0.995	0.324
EUÖ	10.3 ± 5.6	7.6 ± 5.6	1.813	0.075

**Tablo 4.2 OUAS'lı hasta ve obez kontrol gruplarının biyokimyasal analiz değerleri**

	<b>Tedavi öncesi OUAS lı n=33</b>	<b>Kontrol n=24</b>	<b>test</b>	<b>P değeri</b>
NT pro-BNP (fmol/mlt)	234.0 ± 109.3	230.8 ± 46.0	0.137	0.892
IL-6 (pg/ml)	0.060 ± 0.011	0.059 ± 0.013	0.278	0.782
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	0.128 ± 0.150	0.108 ± 0.027	0.356	0.722
Kolesterol (mg/dl)	203.9 ± 44.5	199.4 ± 30.9	0.426	0.672
Trigliserit (mg/dl)	169.4 ± 88.3	168.1 ± 89.5	0.053	0.958
HDL (mg/dl)	39.4 ± 9.0	38.9 ± 6.0	0.233	0.817
LDL (mg/dl)	131.1 ± 33.7	127.3 ± 27.1	0.458	0.649

OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında AHI, EUÖ, REM uyku süresi oranı, NREM 3 uyku süresi oranı, normal satürasyonda geçen süre, ort O<sub>2</sub> sat, min O<sub>2</sub> sat. değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir düzelme tespit edildi. NT pro-BNP, IL-6, TNF- $\alpha$  seviyeleri tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre daha düşüktü ancak istatistiki olarak anlamlı bir düşme tespit edilmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 OUAS'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası özelliklerinin karşılaştırması**

	<b>Tedavi öncesi n=25</b>	<b>Tedavi sonrası n=25</b>		
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort ±SS</b>	<b>Test</b>	<b>p</b>
NT pro BNP(fmol/mlt)	230.7 ± 6.0	219.4 ± 54.5	0.953	0.350
TNF-α (pg/mlt)	0.131 ± 0.171	0.081 ± 0.036	1.487	0.279
IL-6 (pg/mlt)	0.062 ± 0.077	0.060 ± 0.013	1.487	0.137
Min O <sub>2</sub> sat (%)	71.9 ± 10.3	87.7 ± 5.7	-2.029	<0.001
Ort O <sub>2</sub> sat (%)	88.2 ± 3.13	94.1 ± 1.7	-6.583	<0.001
90 ve üzeri O <sub>2</sub> (%)	47.7 ± 29.9	96.3 ± 6.6	-8.212	<0.001
REM (%)	11.1± 6.8	20.4 ± 8.4	-4.91	<0.001
NREM3 (%)	5.0 ± 5.2	7.4 ± 8.1	1.376	<0.001
EUÖ	10.9 ± 5.8	8.9 ± 5.7	6.935	<0.001
AHI (olay/saat) *	43.7 ± 21.8	3.0 ± 3.0	9.617	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33 ± 4	32 ± 3.5	1.700	0.137
Bel Ç. ( cm)	114.8 ± 5.3	112.9 ± 6.1	1.402	0.182
Boyun Ç. (cm)	44.6 ± 2.9	44.3 ± 3.0	1.500	0.201

Tedavi öncesi OUAS'lı grupta bel çevresi, boyun çevresi, VKİ, AHI, EUÖ değerleri , REM uyku süresi, NREM 3 uyku süresi, min O<sub>2</sub> satürasyonu, ortalama O<sub>2</sub> satürasyonu, 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre değerleri ile TNF-α seviyeleri arasında pearson korelasyonu ile bakıldığında bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4.).

Tedavi öncesi OUAS'lı grupta bel çevresi, boyun çevresi, VKİ, AHI, epworth uyukuluk ölçeği değerleri, REM uyku süresi, NREM 3 uyku süresi, min O<sub>2</sub> sat, ortalama O<sub>2</sub>

satürasyonu, 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre değerleri ile NT pro-BNP seviyeleri arasında pearson korelasyonu ile bakıldığında bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4.).

Tedavi öncesi OUAS lı grupta IL-6 ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü istatistiki olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu, ancak IL-6 seviyesi ile bel çevresi, VKİ, epworth uykuluk ölçeği değerleri, AHI, REM uyku süresi, NREM 3 uyku süresi, uykuda en düşük oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre değerleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4. OUAS'lı hastaların sitokin seviyeleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu**

	NT pro-BNP	IL-6	TNF
	Test (p)	Test (p)	Test (p)
Bel Ç. (cm)	0.052 (0.073)	0.307 (0.082)	0.170 (0.926)
Boyun Ç.(cm)	0.183 (0.307)	0.469 (0.06)	0.183 (0.300)
VKİ (kg/m2)	0.143 (0.427)	0.0184 (0.305)	0.050 (0.784)
AHI (olay/saat)*	0.050 (0.783)	0.194 (0.280)	0.189 (0.293)
NREM3 (%)*	0.128 (0.478)	0.016 (0.928)	-0.189 (0.291)
REM (%)	-0.122 (0.997)	0.077 (0.671)	-1.64 (0.362)
Min O <sub>2</sub> sat (%)	-0.224 (0.210)	0.102 (0.572)	-2.37 (0.184)
Ort.O <sub>2</sub> sat (%)	-0.401 (0.210)	0.272 (0.126)	0.265 (0.136)
90 ve üzeri O <sub>2</sub> (%)	-0.060 (0.787)	0.285 (0.108)	0.198 (0.270)
EUÖ	0.193 (0.283)	0.189 (0.269)	0.034 (0.849)
Pearson korelasyon testi			
Sperman korelasyon testi *			

Düzenli olarak CPAP kullanan 25 hastada AHI, EUÖ, NREM3, REM, 90 ve üzeri sat geçen süre, ortalama O<sub>2</sub> sat, minimum O<sub>2</sub> sat değerlerindeki 3 aylık tedavi sonrası değişim ile NT pro-BNP seviyesinde 3 aylık CPAP tedavi sonrasında oluşan değişiklik arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Tedavi ile NT pro-BNP ve PSG değerlerinin değişimi arasındaki ilişki**

	<b>KORELASYON ve (p-değeri)</b>	<b>KATSAYI</b>	<b>t</b>	<b>p-değeri</b>
Min O <sub>2</sub> sat (%)	0.138 ve 0.511	-0.110	-0.086	0.933
Ort O <sub>2</sub> sat (%)	0.248 ve 0.232	8.022	1.141	0.270
90 VE ÜZERİ O <sub>2</sub> (%)	0.090 ve 0.670	-0.729	-0.832	0.417
REM (%)	-0.010 ve 0.964	-0.36	-0.022	0.983
NREM3 (%)	0.257 ve 0.216	1.842	1.093	0.290
EUÖ	0.134 ve 0.524	1.763	0.492	0.629
AHI (olay/saat)	-0.186 ve 0.373	-0.95	-0.111	0.913

Düzenli olarak tedavi kullanan 25 hastada AHI, EUÖ, NREM 3, REM, 90 ve üzeri sat geçen süre, ortalama O<sub>2</sub> sat, minimum O<sub>2</sub> sat değerlerindeki 3 aylık CPAP tedavi sonrası değişim ile IL-6 seviyesinde 3 aylık tedavi sırasında oluşan değişiklik arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6 Tedavi ile IL-6 ve PSG değerlerindeki değişimi arasındaki ilişki**

	<b>KORELASYON ve (p-değeri)</b>	<b>KATSAYI</b>	<b>t</b>	<b>p-değeri</b>
Min O <sub>2</sub> Sat (%)	0.220 (0.290)	0.000	0.165	0.871
Ort O <sub>2</sub> Sat (%)	0.394 (0.051)	0.011	1.305	0.209
90 ve üzeri O <sub>2</sub> (%)	0.268 (0.196)	0.001	0.535	0.600
REM (%)	-0.057 (0.787)	-0.001	-0.716	0.484
NREM (%)	-0.094 (0.655)	-0.001	-0.436	0.668
EUÖ	0.237 (0.253)	0.006	1.289	0.215
AHI (olay/saat)	-0.005 (0.982)	0.001	1.333	0.200

Düzenli olarak tedavi kullanan 25 hastada AHI, EUÖ, NREM 3, REM, 90 ve üzeri sat geçen süre, Ort O<sub>2</sub> sat, minimum O<sub>2</sub> sat değerlerindeki 3 aylık tedavi sonrası değişim ile TNF- $\alpha$  seviyesinde 3 aylık tedavi sırasında oluşan değişiklik arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak tedavi ile ortalama O<sub>2</sub> saturasyonundaki düzelme ile TNF- $\alpha$  seviyesindeki azalma arasında ters yönlü, istatistiki olarak anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Tedavi ile TNF- $\alpha$  ve PSG değerlerindeki değişimi arasındaki ilişki**

	<b>KORELASYON ve (p-değeri)</b>	<b>KATSAYI</b>	<b>t</b>	<b>p-değeri</b>
Min O <sub>2</sub> Sat (%)	-0.271 (0.191)	-0.001	-0.144	0.887
Ort O <sub>2</sub> Sat (%)	-0.462 (0.020)	-0.044	-2.138	<b>0.047</b>
90 ve üzeri O <sub>2</sub> (%)	-0.224 (0.283)	0.003	1.372	0.188
REM (%)	-0.087 (0.679)	-0.001	-0.284	0.780
NREM (%)	-0.115 (0.584)	-0.001	-0.288	0.777
EUÖ	0.050 (0.811)	0.005	0.504	0.621
AHI (olay/saat)	0.252 (0.224)	0.000	0.099	0.922

## 5. TARTIŞMA

Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki potansiyel rolü nedeniyle OUAS, en önemli uykuda solunum bozukluğudur. OUAS'ın uykuda ölüme kadar varan en ağır sonuçları kardiyovasküler sistemle ilgili görülmektedir. OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bağımsız bir ilişki olduğu ve OUAS'ın kardiyovasküler hastalık gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğu pek çok vaka kontrol, kesitsel, prospektif çalışmada bildirilmiş olsa da (118,119), OUAS-kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki yeterince anlaşılammıştır OUAS'ın oluşum mekanizmalarının kompleks oluşu multifaktöryel bir patogenez olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca OUAS'ın kardiyovasküler hastalıklar üzerine net etkisini göstermek, bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş,cinsiyet,sigara içimi, alkol alımı, obezite,hipertansiyon gibi) nedeniyle zordur (120). Ancak altta yatan mekanizmanın orta dereceli bir inflamasyon olabileceği düşünülmektedir.

Bizim yaptığımız bu çalışma; kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları veya sigara içimi ya da alkol alımı gibi sitokin seviyelerini etkileyebilecek durumlar ve yine gece oksijen satürasyonunu etkileyebilecek ek hastalıkların dışlanmasına özen gösterilerek tasarlandı. Obezitenin etkisini dışlayabilmek için kontrol ve hasta gruplarının zayıf hastalardan oluşan grupların seçilmesi gerektiği düşünülse de orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalar arasında bu tür vakaların azlığı göz önüne alınarak yine gruplarımız obez bireylerden oluşturuldu. İki grup VKİ'leri arasında istatistiki olarak hafif bir anlamlı fark olsa da OUAS'lı ve kontrol grup VKİ'i ortalamaları erişkinler için bildirilen obezite sınırı olan 30 kg/m<sup>2</sup> nin üzerindeydi. OUAS'lı hasta grubunda bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla idi. Her iki grup bel çevresi ortalamaları da erkekler için abdominal obezite sınırı olan 102 cm.' in üzerindeydi (121). Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu.

Çalışmamızda, TNF- $\alpha$ , IL-6, NT pro-BNP serum seviyelerinin OUAS'lı grupta daha yüksek olsa da istatistiki olarak kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edildi. Yine de OUAS'lı grupta IL-6 serum seviyesi ile boyun çevresi arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP serum seviyeleri ile hastalığa ait herhangi bir parametre (AHI, min O<sub>2</sub> sat, ort O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre, derin uyku ve REM uyku süreleri, EUÖ, VKİ) arasında bir ilişki tespit edilmedi.

## IL-6 ve TNF- $\alpha$

Bizim sonuçlarımızla uyumlu bir şekilde Mc Nicholas ve ark. hasta ve kontrol gruplarını ek hastalıklar olmaması için dikkat ederek eşleştirdikleri bir çalışmalarında OUAS'lı ve kontrol gruplarında IL-6 seviyeleri arasında bir fark bulunmadığını bildirmektedir (122). Ayrıca, VKİ düzeltildikten sonra OUAS ve IL-6 arasında ilişki olup olmadığını araştıran Cleveland Family Study grubunun büyük kesitsel çalışmasında da herhangi bir ilişki bulunamamıştır (123). Yine Ryan ve ark.nın yaptıkları çalışmada apneik olmayan obez erkeklerle obez apneik erkekleri karşılaştıran bir başka çalışmada IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin farklı olmadığını fakat hem apneiklerde hem kontrol grubunda serum seviyelerinin VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (124).

OUAS'da inflamasyonun incelendiği ilk çalışmalarda OUAS'lı obez hastalarda, obez kontrollerle kıyaslandığında, IL-6 ve CRP seviyelerinin artmış oldukları ve bu artışın obeziteden çok AHI gibi OUAS'ın şiddeti ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (68,125-127) Çiftci ve ark. tarafından OUAS'lılarda IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek ve AHI ile ilişkili, VKİ ile ilişkisiz olduğu bulunmuştur (125). Ancak bu çalışmalarda ek metabolik ve veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dAHII edilmiştir, ya da kontrol ve OUAS'lı hasta grupları VKİ ve yaş yönünden yeterince eşleştirilmemiştir, ayrıca OUAS ve kontrol grubundaki hastaların bir kısmı sigara içme hikayesine sAHIptir ya da ek hastalık veya sigara içme durumları bildirilmemiştir. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da bu literatürleri destekleyen sonuçlar elde edilmiştir: Minoguchi ve ark.nın yaptıkları çalışmada OUAS'lı hastalarda obez kontrol grubuna kıyasla serum inflamatuvar belirteçlerini (CRP, IL-6, IL18) ve karotid intima medianın kalınlığının artmış olduğu, CRP ve IL-6'daki artışın AHI ile korele olduğu, ayrıca CRP ile 90 ve üzeri saturasyonda geçen süre arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (127).

Bu araştırmacılar OUAS'da inflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonlarındaki yükselmenin obeziteden bağımsız olduğunu daha çok OUAS hastalık şiddeti ile ilgili parametrelerle ilişkili olduğunu belirtmektedirler.

Yokoe ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise IL-6 ve CRP serum seviyelerinin sadece OUAS şiddeti ile değil VKİ ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada obez kontrol grubu ile kıyaslandığında OUAS'lı hastalarda IL-6 ve CRP seviyelerinin

yüksek olduğu ve CRP seviyesinin VKİ ve OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu IL-6 seviyesinin de VKİ ve nokturnal hipoksi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54).

Bu çalışmaların ortaya koymuş olduğu OUAS şiddeti serum inflamasyon markerları artışı ilişkisi diğer bazı çalışmalarda gösterilememiştir ve Sharma ve ark.nın iyi dizayn ettikleri, ek faktörleri dışlayarak yaptıkları çalışmada OUAS'lı hastalarda inflamasyon markırları artışının sadece obeziteden kaynaklandığı gösterilmiştir (128). Bu bağlamda, OUAS'da dolaşan sitokinlerdeki artışın obezite ile ilişkili olarak mı yoksa direkt uykuda solunum bozukluklarının etkisi ile mi oluştuğu ( hipoksemi, uyku bölünmeleri) açık değildir (129).

OUAS'da inflamasyonun daha çok VKİ ile ilişkili olduğunu iddia eden literatürlerden biri 1997'de Vgontzas ve ark. tarafından yayınlanan kontrollü çalışmadır, burada TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL 1- $\beta$ 'nin plazma konsantrasyonlarına değişik uyku bozuklukları olan ve OUAS olan hastalarda baktıklarında TNF- $\alpha$ , IL-6 apneik uyku hastalarında yüksek olduğu gösterildi. Bu çalışmada TNF- $\alpha$  ve IL-6 gündüz aşırı uykululukla IL-6 ise VKİ ile ilişkili olarak bulundu (130). Aynı araştırmacılar daha sonra apneik olmayan obez erkeklerle obez apneik erkekleri karşılaştırdıkları çalışmalarında IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin hasta ve kontrol gruplarında farklı olmadığını fakat hem apneiklerde hem kontrol grubunda VKİ ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (131).

IL-6 seviyelerini VKİ ile ilişkili bulan çalışmaların, (125,127,132) aksine bizim çalışmamızda hasta grup kontrol grubundan daha fazla kiloya sAHİp olmasına rağmen TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri hasta grupta istatistiki olarak daha yüksek tespit edilmemiştir ve VKİ ile bu sitokinlerin serum seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Son yıllarda OUAS'ın obeziteden çok visseral obezite ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (133). VKİ'leri eşitlenmiş erkek OUAS'lı hastalarda CT ile tespit edilen abdomendeki visseral yağ miktarı uyku bozukluğu olmayan erkeklerden daha fazla bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada visseral yağ oranları AHI ile anlamlı bir şekilde korele bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupların VKİ'leri arasında hafif bir istatistiki anlamlı farklılık olmasına rağmen OUAS'lı hastaların bel çevreleri obez kontrol grubundakilerden istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha geniştir. Bu bulgular OUAS'lı obez erkeklerde visseral yağ depolanmasının önemli bir risk faktörü olduğunu belirten çalışma (134) ile uyumludur. Bizim çalışmamızda OUAS'lı hastalarda bel çevreleri daha geniş bulunmasına rağmen IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile bel çevresi arasında da istatistiki olarak anlamlı bir

ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında, OUAS’da bel çevresi genişliğinin; yani visseral obezitenin inflamatuvar sitokinlerin artışından ziyade metabolik sendrom, insülin direnci gibi metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmasının muhtemel olduğu düşünüldü.

Bizim çalışmamızda OUAS’lı hastalarda IL-6 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek tespit edilmedi, ancak boyun çevresi ile IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönlü ve istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu da OUAS’da inflamasyonda altta yatan mekanizmanın üst hava yollarındaki mekanik doku hasarı olabileceğini düşündürdü. Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında boyun çevreleri açısından istatistiki bir fark olmadığı için inflamatuvar sitokinleri de gruplar arasında farklı bulamamış olabiliriz. Carpagnano ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde OUAS’lı hastaların ekshalasyon havasında ölçtükleri IL-6 ve 8 Isoprostane konsantrasyonları ile boyun çevresi ölçümü arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu bulmuşlardır, ÜSY inflamasyonu ve oksidatif stresinin göstergeleri olan bu iki markırın seviyelerinin obez sağlıklı bireylerle kıyaslandığında artmış olduğunu bulmuşlardır (135). OUAS’da hava yolunun inflamasyonu tonsillektomi veya uvulopalatofaringoplastiden elde edilen cerrahi doku örneklerinde değerlendirilmiştir. OUAS’lı yetişkin bireylerin uvular dokusunun histolojik gözlemleri yapılan çalışmalarda aşırı inflamatuvar hücre infiltrasyonu (136), konnektif dokunun azalması, subepitelyal ödem gibi yapısal değişiklikler gözlenmiştir (137). ÜSY’deki inflamasyonun indükte balgam aracılığı ile değerlendirildiği bir çalışmada OUAS’lı bireylerde OUAS’sız bireylere göre makrofajlar düşük, nötrofiller yüksek yüzdelerde bulunmuşken eozinofil ve lenfosit miktarlarında fark bulunmamıştır (138). Çalışmamızda IL-6 seviyeleri ile boyun çevresi dışında herhangi bir polisomnografik parametre, VKİ veya bel çevresi arasında bir korelasyon tespit etmedik.

TNF-  $\alpha$  serum seviyelerinin hasta ve kontrol grubunda farklı olmadığını ortaya koyan çalışmamızın aksine Ryan ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada obeziteden bağımsız olarak dolaşımdaki TNF- $\alpha$  seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda TNF- $\alpha$  seviyelerini OUAS’lı hasta grupta yükselmiş bulmama sebebimiz, OUAS’lılarda TNF- $\alpha$  nın diüurnal ritminin bozularak gece pikinin ortadan kalkması, gündüz bir pik yapması ile ilişkili olabilir. Bizim baktığımız saatler OUAS’lılarda TNF- $\alpha$  seviyesinin düşük olduğu saatler olabileceği için bir yükselme olsa da ortaya çıkarılamamış olabilir.

TNF- $\alpha$  seviyeleri ile bazı OUAS parametreleri arasında ilişki bulan çalışmalar vardır. McNicholas ve ark.nın yaptıkları çalışmada TNF- $\alpha$  seviyesi oksijen desatürasyon indeksinin güçlü bir belirleyicisi olarak tanımlanmakta ve inflamatuvar cevabı tetikleyen özelliğin intermitant hipoksi olabileceği vurgulanmaktadır (140). Vgontzas ve ark. tarafından gerçekleştirilen küçük bir pilot çalışmada TNF- $\alpha$  reseptör antagonisti olan etanercept ile uyuklukta belirgin bir azalma bildirilmiştir (141).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın serum seviyeleri ile herhangi bir polisomnografik ya da demografik veri arasında bir korelasyon olmadığı tespit edildi. Benzer olarak Yue ve ark.nın 36 orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastada yaptıkları bir çalışmada OUAS'lı hastalarda TNF reseptör I ve TNF- $\alpha$  seviyeleri karşılaştırılmış ve TNF reseptör I' in sadece uyku sırasındaki arousallarla ilişkili iken TNF- $\alpha$  seviyesi ile polisomnografik parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (142). TNF- $\alpha$  ile herhangi bir uyku parametresi ile belirgin korelasyonun yokluğu onun solübl reseptörü ve TNF- $\alpha$ 'nın karşılıklı etkileşimi ile açıklanabilir, çünkü reseptör TNF- $\alpha$ 'nın aktivitesini downregüle edebilir. Benzer sonuçlar akut akciğer hasarında da (ALI) bildirilmiştir, solubl reseptör prognoz ve hastalığın şiddeti hakkında ilişkiyi gösterirken TNF- $\alpha$  ile herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir (143).

### **NT pro-BNP**

Artmış sempatik aktivite, tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri ve apnenin indüklediği duvar gerilimi OUAS'lı hastalarda BNP salınımının tetiklenmesine katkıda bulunabilir. BNP salınımı stimulusa cevaben hızla artar. Hem BNP hem de ANP kan basıncını devam ettirmede ve su tuz atılımının homeostazisinde anahtar rol oynar (114). Pro-BNP molekülünün C-terminal parçası olan BNP, N-terminal parçası ile birlikte salgılanır. NT pro-BNP'nin plazma yarılanma ömrü daha uzundur ve bu yüzden plazmada BNP'ye göre daha stabil bir formda kalır. BNP ve NT pro-BNP akut koroner sendrom ve KKY'nin prognostik markıdır (87,88).

Bizim çalışmamız multipl regresyon analizi ile OUAS'lı hastalar ile NT pro-BNP arasında bir ilişkinin olmadığını ve NT pro-BNP'nin OUAS'lı hastaların kardiyovasküler anormalliğinin altta yatan mekanizması için bir sensitif markır olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Bizim sonucumuza benzer şekilde Maeder ve ark.nın yaptıkları çalışmada OUAS'lı hastalarda NT pro-BNP seviyesinin AHI ve VKİ ile ilişkisiz olduğunu tesbit

etmişlerdir (97). Literatürde OUAS'lı hastalarda uykudan önce (92-94) veya sonra (93-95) ölçülen BNP ve pro BNP seviyelerinde artma bulunmadığı bildirilmektedir. Benzer olarak son zamanlarda yapılan Framingham çalışmasında AHI ile BNP seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada 623 kişi portabl PSG cihazları ile evde incelenmiş ve polisomnografi ile BNP ölçümü arasında geçen süre ortalama 79 gün olmuştur. BNP yarılanma ömrünün 20 dakika olması nedeniyle bu, çalışma için önemli bir sınırlamadır (96). Maeder ve ark.nın çalışmasında bu konuya özen gösterilerek hastaların polisomnografiden sonraki sabah kanları alınarak BNP ye göre daha stabil olan NT pro-BNP seviyeleri ölçülmüştür. Ancak OUAS seviyesinin objektif bir göstergesi olan gündüz aşırı uyku hali ile serum seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (97).

OUAS'ın BNP üzerine etkileri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur (91-94,144). Bu çelişkili sonuçlar subgrupların farklılığından veya çalışma grubunun küçüklüğü sebebiyle sonuçları yorumlamadaki güçlüklerden kaynaklanıyor olabilir. BNP' nin sol ventrikül fonksiyonu, yaş, kreatinin klerensi, cinsiyet, adipoz doku gibi katkıda bulunan faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiği bilinmektedir.

### **CPAP'ın Etkisi**

#### **IL-6, TNF- $\alpha$**

Çeşitli gözlemsel çalışmalarda proinflamatuvar sitokinler ve OUAS arasındaki potansiyel ilişki incelenmiştir, fakat çok az çalışmada proinflamatuvar sitokinler üzerinde CPAP' ın etkisi incelenmiştir ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (54,109,110). Çünkü plasebo şeklinde tasarlanmış CPAP cihazı bulunmamaktadır. Ancak CPAP cihazını düzenli kullananlar ile cihazı kullanmayanlar arasında bir karşılaştırma yapılarak bir randomizasyon sağlanabilir. Bizim çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapılmadı, sadece OUAS'lı hastalarda CPAP öncesi ve 12 haftalık CPAP tedavisini takiben IL-6, TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP seviyelerine bakıldı ve istatistiki olarak anlamlı bir değişme saptanmadı.

Kohler ve ark. bizim bulgularımızla uyumlu bir şekilde orta şiddetli OUAS'lı hastalarda CPAP kullananlar ve kullanmayanlar arasında randomize, kontrollü bir çalışma yapmışlar ve adiponectin, IL-6, CRP gibi kan inflamasyon markırları üzerinde CPAP'ın etkinliğini araştırmışlardır, CPAP tedavisini kabul eden grupta hem semptomlar hem de objektif uykululuktaki büyük düzelmeye rağmen 4 haftalık CPAP tedavisinden sonra parametrelerde değişme bulamamışlardır (111). Philips ve ark.nın çalışmasında da CPAP

tedavisi ile IL-6 seviyesinde değişme bulunamadı ancak tedavi süreleri sadece 7 geceydi (110). Vgontzas ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımızla paralel olarak 3 aylık CPAP tedavisi ile IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF-r1 seviyelerinde ve visseral yağ dokusunda herhangi bir değişim tesbit edilmemiştir (144).

Entzian ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$  sekresyonunun diurnal ritminin bozulduğu, normal gece pikinin kaybolup gündüz ortaya çıkan bir pik geliştiiği bildirilmektedir, ve bu bozukluğun 3 aylık CPAP tedavisi ile düzelmediği bildirilmektedir. Bunun OUAS patogezinde uyku ve yorgunluk üzerinde rol oynayabileceğini bildirmektedirler. Ancak aşırı uykululuk gösteren OUAS'lılara göre göstermeyen OUAS'lılarda kardiyovasküler riskin daha yüksek olup olmadığı belli değildir (145).

Tersine, etkili CPAP tedavisi ile TNF- $\alpha$  seviyelerinde belirgin bir düşme olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (54,111). Yokoe ve ark. şiddetli ve orta dereceli OUAS'lı 17 hastada gerçekleştirdikleri kontrolsüz çalışmada 4 haftalık CPAP tedavisi ile IL-6 ve CRP seviyelerinde belirgin düşme tesbit etmişlerdir, bu çalışmada hastaların VKİ'leri nasal CPAP tedavisi sırasında değişmemiştir, fakat visseral yağ oranları anlamlı derecede azalmıştı ve bu azalmanın IL-6 ve CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Tek başına CPAP'ın visseral yağ oranlarını düşürücü bir etkisi bilinmemektedir. Ancak vücut yağ dağılımına CPAP'ın uzun süredeki etkilerini gözlemek için yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası tomografi ile ölçüm yapılmıştır ve 6 aylık CPAP tedavisi ile visseral ve subkutan yağ dokusunda CPAP kullanan hastalarda hem vücut ağırlıkları değişen hem de değişmeyen gruplarda belirgin şekilde azalma bildirilmiştir (146).

CPAP kullanan hastaların diyet ve egzersiz de yaparak bel çevrelerini küçültmeye çalışmaları inflamatuvar sitokinlerde daha iyi bir düşme sağlayabilir. Bizim çalışmamızda CPAP kullanan hastalara ek diyet, egzersiz programları uygulanmadı ve bizim çalışmamızda 12 hafta süresince VKİ, bel çevresi ve boyun çevresinde anlamlı bir değişim saptanmadı, muhtemelen buna bağlı olarak 3 aylık CPAP kullanımı sonrasında IL-6, ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde de anlamlı bir değişim saptanmadı. Ancak ortalama O<sub>2</sub> saturasyonundaki düzelme ile TNF- $\alpha$  seviyesindeki düşme arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon tesbit edildi. Bu da TNF- $\alpha$ 'nın intermittant hipoksiye bağlı olarak seviyesinin değişebileceğini bildiren yayınlar ile uyumlu bir bulguydu.

## NT pro-BNP

Kita ve ark. OUAS'lı hastalarda BNP seviyesinde hafif bir artış ve etkili CPAP tedavisi ile belirgin azalma bulmuşlardır (103). Tersine, Moller ve ark.nın çalışmalarında orta dereceli OUAS'lı 13 hastada 14 aylık CPAP tedavisinden sonra BNP seviyelerinde bir fark olmadığı bildirilmektedir (104). Svatikova ve ark. OUAS'lı hastalarda BNP seviyesinde herhangi bir farklılık ve CPAP tedavisi ile düşme tesbit etmemişlerdir (105). Bu çalışmada split night bir protokol kullanıldığı için CPAP titrasyon süresinin kısalığından dolayı BNP üzerindeki etkisi tam anlaşılammış olabilir.

BNP ile karşılaştırıldığında daha uzun yarılanma ömrü olan NT pro-BNP (18-22 dk ya karşılık 2-3 saat) kalbin akut dinamik cevaplarını yansıtabilir. Biz de NT pro-BNP nin OUAS'lı hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı farklılık saptanmadı ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında önceki değerine göre anlamlı derecede düşme göstermediğini tesbit ettik.

Tasci ve arkadaşlarının NT pro-BNP ile yaptıkları bir çalışmada OUAS'lı hipertansif ve normotansif grubda kontrol grubuna kıyasla NT pro-BNP seviyelerinde anlamlı istatistiksel bir farklılık tesbit edilmemiş, fakat 4 saatlik CPAP tedavisi ile belirgin düşme tesbit etmişlerdir (106).

Biz bu çalışmada OUAS'lı hastalarda 3 aylık CPAP tedavisinden sonra IL-6, TNF-a ve NT pro-BNP seviyelerinde anlamlı bir düşme tesbit etmedik. Ancak inflamasyon markırları ve NT pro-BNP üzerinden bakarak CPAP tedavisi etkisizdir diyemeyiz. Çünkü, bizim çalışmamızda, daha önceki tüm çalışmalarda olduğu gibi AHI, min.O<sub>2</sub> sat, ortalama O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri satürasyonda geçirilen sürenin oranı değerlerinde ve NREM3 ve REM dönemi uyku sürelerinde ve Epworth uykululuk ölçeği değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NT pro-BNP seviyeleri obez kontrol grubundan anlamlı olarak farklı tespit edilmedi. OUAS hastalığı ağırlığıyla ilgili herhangi bir parametre ile bu maddelerin serum seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi. İnflamatuvar sitokinlerden sadece IL-6 ile boyun çevresi arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edildi. CPAP tedavisi ile AHI, min.O<sub>2</sub> sat, ortalama O<sub>2</sub> sat, 90 ve üzeri satürasyonda geçirilen sürenin oranında ve REM dönemi uyku sürelerinde tedavi öncesine göre istatistiki anlamlı düzelmeler oldu. Ancak TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NT pro-BNP

seviyeleri anlamlı olarak düzelmedi. Tedavi ile TNF- $\alpha$  da anlamlı bir düşme olmasa da ortalama oksijen satürasyonundaki düzelme ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Bu bulgular ile OUAS'da kardivasküler olayların altında yatan sebebin inflamasyon dışı sebepler olabileceği özellikle OUAS'lı hastalarda bel çevresinin anlamlı derecede daha fazla olmasından kaynaklanan metabolik olayların kardiyovasküler komplikasyonların artışına etki edebileceği ve OUAS'da enflamasyonun sistemik değil daha çok lokalize olabileceği düşünüldü. Gelecek araştırmalar OUAS'ın patofizyolojisine katkıda bulunan üst hava yolu ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi ve kardiyovasküler hastalıklar için zemin hazırlayan durumları daha iyi ortaya koyacaktır.

## 6. ÖZET

**Giriş ve amaç:** OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde risk yaratabilecek IL-6, TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP serum seviyeleri OUAS'lı obez hastalar ile yine obez kontrol grubu arasında ek hastalık, ilaç kullanma ve sigara içme durumlarının etkisini dışlayarak araştırılması ve CPAP tedavisi ile bu parametrelerin seviyelerindeki değişim ve bunların ilişkili olduğu klinik parametreler araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** OUAS'lı hasta grubunda 33, kontrol grubunda 24, 3 aylık CPAP tedavisiyle 25 hastada PSG sonrası sabah 07<sup>00</sup>-08<sup>00</sup> alınan kan örneklerinde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NT pro-BNP düzeyleri ELİSA sistemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Vakalar OUAS'lı olmayan obezler (kontrol grubu, n=24) orta ve ağır dereceli OUAS'lı olan obezler (tedavi öncesi hasta grup n=33) ve bunlardan 3 ay süreyle düzenli CPAP kullananlar (tedavi sonrası grup n=25) olarak 3 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grupları arasında AHI (p<0,001), min O<sub>2</sub> sat (p<0,001), ort O<sub>2</sub> sat (p<0,001), gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre oranları (p<0,001) bel çevresi ölçümleri anlamlı derecede farklıydı (p<0,001) . Hasta grubun VKİ'leri kontrol grubundan yüksekti aradaki fark istatisti olarak anlamlıydı. (p=0,004). Hasta ve kontrol grup arasında yaş (p=0,11), boyun çevresi (p=0.090), uyku etkinliği (p=0.243), NREM3 uyku süresinin oranı (p=0.350), REM uyku süresinin oranı (p=0.324), EUÖ değerleri (p=0.075), ve Kolesterol (p=0.672), Trigliserit (p=0.958), LDL (p=0.649), HDL (p=0.817), NT pro-BNP (p=0.892), IL-6 (p=0.782), TNF- $\alpha$  (p=0.722) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

OUAS'lı hastalarda tedavi ile AHI (p<0,001), EUÖ (p<0,001), REM (p<0,001) ve NREM 3 uyku süresi oranları (p<0.001) 90 ve üzeri O<sub>2</sub> sat (p<0,001), ort O<sub>2</sub> sat (p<0,001), min O<sub>2</sub> sat (p<0,001) değerlerinde istatistiki olarak anlamlı düzelme tespit edildi. NT pro-BNP (p=0.350), IL-6 (p=0.137), TNF- $\alpha$  (p= 0.279) seviyeleri tedavi öncesine göre tedavi sonrası grupta daha düşüktü ancak istatistiki olarak anlamlı bir düşme tespit edilmedi.

Tedavi öncesi OUAS'lı grupta IL-6 ve boyun çevresi arasında pearson korelasyon testi ile pozitif yönlü istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulundu (r=0.469 p=0.06). Düzenli olarak CPAP kullanan 25 hastada tedavi ile ortalama O<sub>2</sub> satürasyonundaki düzelme ve

TNF- $\alpha$  seviyesindeki azalma arasında regresyon analizi ile ters yönlü, istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $t=-2,138$   $p=0.047$ )

**Sonuçlar:** Sonuç olarak OUAS'lı hastalarda IL-6, TNF- $\alpha$  ve NT pro-BNP seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olmaması ve 3 aylık CPAP tedavisi ile seviyelerinde anlamlı düşme tespit edilmemesi OUAS'da kardiyovasküler olayların gelişiminde başka faktörlerin rol oynayabileceğini ve OUAS'da enflamasyonun sistemik değil daha çok lokalize olabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu, sürekli pozitif hava yolu basıncı, inflamasyon, NT pro-BNP

## 7. ABSTRACT

**Introduction and aim:** The serum levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and NT pro-BNP that might cause the risk of the development of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome patients, the research of obese obstructive sleep apnea patients and obese control group excluding the effect of the cases such as additional disease, drug use and smoking, and the cure of CPAP and the changes in the level of these parameters and the clinic parameters with which those are related were searched.

**Materials and method:** The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and NT pro-BNP in the blood samples taken at 07<sup>00</sup>-08<sup>00</sup> in the morning after PSG from 33 in obstructive sleep apnea patients, 24 control group, 25 patients after 3 months CPAP treatment were measured by ELISA system.

**Findings:** The cases were separated into three groups by obese with non-obstructive sleep apnea syndrome (control group, n=24), obese with middle and high level obstructive sleep apnea syndrome (patient group before curing n=33) and the patients that used CPAP for 3 months regularly.

AHI (p<0,001), minimum oxygen saturation (p<0,001), average oxygen saturation (p<0,001), the rate of the time passing 90 and above saturation at night (p<0,001), the measurements of waist circumference (p<0,001) between the patients and the control groups were significantly different. BMI of the patient group was higher than the control group, the difference was significant statistically (p=0,004). A significant difference was not determined statistically between the patient and the control group in the values of neck circumference (p=0.090), age (p=0.11), sleep activity (p=0.243), NREM 3 rate of the sleeping time (p=0.350), REM rate of the sleeping time (p=0.324), ESS values (p=0.075), and Cholesterol (p=0.672), Triglyceride (p=0.958), LDL (p=0.649), HDL (p=0.817), NT pro-BNP (p=0.892), IL-6 (p=0.782), TNF- $\alpha$  (p=0.722).

Statistically significant improvement was determined in the values of AHI (p<0,001), ESS (p<0,001), REM (p<0,001) and NREM 3 rate of the sleeping time (p<0,001), the rate of the time passing 90 and above saturation, average oxygen saturation (p<0,001), minimum oxygen saturation (p<0,001) by the treatment of the OSAS patients. The levels of NT pro-BNP (p=0.350), IL-6 (p=0.137), TNF- $\alpha$  (p= 0.279) were lower in the group after the treatment but statistically a significant increase could not be determined.

Statistically a significant relation in positive way was found between IL-6 and neck circumference by Pearson correlation test before the treatment of the OSAS patients, ( $r=0.469$   $p=0.06$ ). Statistically a significant relation ( $t=-2,138$   $p=0.047$ ) between improvement in average oxygen saturation by the treatment in 25 patients that used CPAP regularly and the decrease at the level of TNF- $\alpha$  oppositely with the regression analysis was determined.

**Conclusion:** Consequently, the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and NT pro-BNP being not higher significantly in OSAS patients than the control group and not detecting a significant decrease in the levels by three monthly CPAP treatment consider that other factors might play role in the improvement of cardiovascular cases in OSAS and inflammation is not systematic but rather localized in OSAS.

**Key Words:** Obstructive sleep apnea syndrome, continue positive airway pressure, inflammation, NT pro-BNP

## 8. KAYNAKLAR

1. ASDA - Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al: Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
3. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Cannely JE, Allen IE, et al. Systematic review and metaanalysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23(4):519-532.
4. Walter T. McNicholas, Shahrokh Javaheri Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2007;2:539-547.
5. Ryan S, McNicholas WT Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem.* 2008 Oct;114(4):261-6.
6. McNicholas WT, Bonsignore MR: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
7. International classification of sleep disorders, version 2: Diagnosing coding manuel. American Academy of Sleep Medicine, Rochester MN, 2005.
8. Oğuz Köktürk. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (epidemioloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):40-45.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud JB, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
10. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y ve Ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45:7-11.
11. Partinen M, McNicholas T. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph* 1998;10:63-74.
12. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.

13. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *Eur Respir Mon.* 1998;10:9-27.
14. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola, Barbara MP. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(5):296-303.
15. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *Eur Respir Mon.* 1998;10:75-105.
16. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. *Sleep* 2007.
17. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984;7:110.
18. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:541-549.
19. Shepard JW, Thawley SE. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1350-1355.
20. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998;46(3):288-300.
21. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes. *Fishman Pulmonary Disease and Disorders*, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork.p.1617-1637.
22. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gotlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep-Hearth Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
23. Peppard P.E, Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
24. WHO, prevention and management of global epidemic obesity. Report of WHO consultation on obesity. 1997: Genova.
25. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992;13:399-416.
26. Lopat M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-645.
27. Güven SF. Obezite-hipoventilasyon sendromu. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2002, Ankara.

28. Grunstein R. Pulmonary Function, Sleep Apnoea and Obesity, in Clinical Obesity. P Kopelman and M. Stock Editors. 1998. Blacwell Science: London. p. 248-289.
29. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994;344(8923):653-655.
30. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J med 1978;229:969-973.
31. Alfazer S, Çuhadaroğlu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. Solunum 2003;5(2):54-58.
32. Scwab RJ. Upper airway imaging. Clin Chest Med 1998;19(1):33-54.
33. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara.
34. Demir AU, SAHIn A. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. Oto A (editör). Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004;4(6)574-582.
35. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep-3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59:347-352.
36. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of selfreported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. Chest 1991;99:600-608.
37. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14:540-5.
38. Cutler MJ, Hamdan A-L, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep Apnea: From the Nose to the Heart. J Am Board Fam Pract 2002;15:128-141.
39. Ahmet Kaya ve Ark. Uyku apne sendromu tanı yöntemleri Türkiye Klinikleri J PULM Med-Special Topics 2008.
40. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu Üst solunum yolu görüntülenmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47:240-54.
41. Schwab RJ. Upper airway imaging. Clin Chest Med 1998;31:931-68.

42. Akpınar ME, Çelikoyar MM, Sefalometri. In Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S, eds. *Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu ve Horlama*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.s. 43-53.
43. Lowee AA, Gionhaku N, Fleetham JA. Three dimensional CT reconstructions of tongue and airway in adults subjects with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial* 1986;90:364-7.
44. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:399-416.
45. Schwab RJ, Kline NS. Radiographic and endoscopic evaluation of the upper airway. In: Teofilo LC, Sleep eds. *A Comprehensive Handbok*. 1<sup>st</sup> ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2006.p.293-301.
46. Köktürk O. Uykunun izlenmesi(1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47(3):372-380.
47. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47(4):499-511.
48. Köktürk O. Uyku apne sendromu. Özyardımcı N(Ed). 25. yıl Akciğer günleri kongre kitabı. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2000:197-213.
49. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publ, vol.204. Washington, DC: Government Printing Office;1968
50. Altın Remzi, OSAS fizyopatolojisi. 1. Uyku bozuklukları kongresi 21-25 Mayıs 2008 Antalya
51. Köktürk O. Onstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:273-9.
52. Hahn PY, Olson LJ, Somers VK Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea. In: Lee- Chiong ed. *Sleep: A Comprehensive Handbook*. New Jersey 2006;267-73.
53. Meslier N, Gadnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
54. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.

55. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, KutysR, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis insudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019–23.
56. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108(19):2317-22.
57. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Kritchovsky SB, Nicklas BJ, Rubin SM, et al. Elevation of tumour necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101(18):2149-53.
58. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolarmacrophages. *J Immunol* 1996;156:4815–20.
59. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosisfactor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleepapnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473–9.
60. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Anderson C, Karpe F, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002;23(5):376-83.
61. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship betqetween interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease; effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286:2107–2113.
62. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Henekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767–1772.
63. Yudkin Js, Kumari M, Humphries SE, Muhomed-Ali V. İnflamation, obesity, stres and coronary heart disease is IL-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
64. Glass CK, Witztum JI. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16.
65. Aronson, D., Bartha, P., Zinder, O., Kerner, A., Markiewicz, W., Avizohar, O., Brook, G. J., Levy, Y. Obesity is the major determinantof elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 674–679.
66. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115: 911–919.

67. Ridker PM, Rifai N, Paynter NP, Gaziano JM, Cook NR. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;118:2243–51.
68. Can M, Acikgoz S, Mungan G, Bayraktaroglu T, Kocak E, Guven B, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233–7.
69. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Prabhakaran D, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12–7.
70. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32–44.
71. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–6.
72. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, Laluschek W, Saletu B, Benesch T, et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol* 2006;253:746–52.
73. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999;79:1–71.
74. Li HY, Ericsson A, Sawchenko PE. Distinct mechanisms underlie activation of hypothalamic neurosecretory neurons and their medullary catecholaminergic afferents in categorically different stress paradigms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2359–64.
75. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;201:16–27.
76. Kapas L, Hong L, Cady AB, Opp MR, Seyer JM, Krueger J. Somnogenic, pyrogenic, and anorectic activities of tumor necrosis factor- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  fragments. *Am J Physiol* 1992;263:708–15.
77. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A. Circadian interleukin-6 secretion and quality and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603–7.
78. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252(4):283–94

79. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005;66(2):265-75.
80. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31:115–44.
81. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:225-60.
82. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998 ;128:127–137.
83. Castel JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Farba K, Trullenquew R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes. regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12(5):1179-86.
84. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144:233–8.
85. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2000;887:80–9.
86. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1690 –1694.
87. de Lemos JA, McGuire Dk, Drazner MH. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362(9380):316-22.
88. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014–1021
89. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93:1963–1969.
90. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004;8(5):342-9.

91. Yoshimura, M, Yasue H, Morita E., et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84:1581-1588.
92. Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Itoh H, Nakao K, Kuno K The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998 ;7:199–207.
93. Vartany E, Imevbore M, O'Maley M, Manfredi C, Pasquarella C, Fine J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for detection of cardiovascular stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 2006;15(4):424-9.
94. Anna Svatikova, BA, Abu S. Shamsuzzaman, MBBS, Robert Wolk, MD, Bradley G. Phillips, Lyle J. Olson and Virend K. Somers, MD. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529 –532.
95. S. Tasci, R. Manka, S. Scholtyssek, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure *Clin Res Cardiol* 2006; 95:23–30.
96. Micha T. Maeder, Peter Amman, Hans Rickli, Otto D. Schoch, Wolfgang Korte, Christoph Hürny, Jonathan Myers, Thomas Münzer. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea *Sleep Breath* 2008;12:7–16.
97. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Keyes MJ, Wang TJ, Gottlieb DJ, Vasan RS Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community based sample. *Sleep* 2006;29:1301–1306
98. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L, Overview of management options for snoring and sleep apnea *Eur Respir Mon(respiratory Disorders during Sleep)* 1998;3:144-78.
99. Guilleminault C, Treatments in obstructive sleep apnea. In: Guilleminault C Partinen M (eds). *Obstructive Sleep apnea Syndrome. Clinical research and Treatment* New York: Rawen press, 1990:99-118.
100. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler medikal tedavi *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50;119-24.
101. Kapur VK, Koepsell TD, de Maine J, Hert R, Sandblam RE, Psoty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1379-85.

- 102.Sanders MH, Medical therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC(eds). Principles and Practise of Sleep Medicine: Philadelphia: WB Saunders Company,200:879-93.
- 103.Karasulu A. Levent Obstruktif uyku apne sendromunda pozitif hava yolu basıncı tedavisi Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008;1(1):90-101.
- 104.Sullivan CE, Isca FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981;1:862-5.
- 105.Köktürk O, Çiftçi U. T, Obstruktif uyku apne sendromu CPAP/BPAP tedavisi Tüberküloz ve Toraks dergisi 2002;50(2):317-334.
106. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al: Increased incidense of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea : a 7-year foolow-up. Am J Respir Crit Care Med 2000;166:81-86.
107. Doherty LS, Kiley JL, Swan V, et al: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest 2005;27:2076-2084.
108. 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.
109. Patruno V, Aiolfi S, Costantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, Montano N. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea Chest 2007;131:1393-9.
110. Philips C, Yang Q, Williams A, Roth M, J. Yee, Jan A. Hedner, Berend N and Grunstem R. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea J. Sleep res. 2007;16: 217-225.
- 111.Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu genel önlemler medikal tedavi Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002;50;119-24.
112. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği Resmi Gazete 29.09.2008 tarihli ve 27012 mükerrer sayılı maddesi.

113. Grunstein R, Sullivan C. Continuous positive airway pressure for sleep breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC(eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:894-912.
114. Sanders MH, Stroilo PJ, Stiller RA. Positive airway pressure in the treatment of sleep-related breathing disorders. In: Chokroverty S (ed). Sleep Disorders Medicine. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:355-84.
115. Köktürk O, Çiftçi U. T, Obstruktif uyku apne sendromu CPAP/BPAP tedavisi Tüberküloz ve Toraks dergisi 2002;50(2):317-334.
116. Hui DSC, Choy DKL: Determinants of CPAP compliance. Chest 2001;120:170-6.
117. Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986;134:555-62.
118. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Health Health Study. JAMA 2000;283:1829-36.
119. Young T, Peppard P, Patla M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med 1997; 157:1746-52.
120. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. Thorax 1998; 50:998-1004.
121. Lean ME, Han TS and Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ 1995;311:158-161
122. McNicholas W.T. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation Progress in Cardiovascular Diseases 2009;51(5):392-399.
123. Anna Svatikova, BA, Abu S. Shamsuzzaman, MBBS, Robert Wolk, MD, Bradley G. Phillips, Lyle J. Olson and Virend K. Somers, MD. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Obstructive Sleep Apnea. Am J Cardiol 2004;94:529 –532.
125. Çiftçi TU, Köktürk O, Bukan N, Bilgehan A The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. Cytokine 2004;28:87-91.

126. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P., et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105(21): 2462-2464.
127. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki, Hideko Minoguchi, Akihiko Tanaka, Naruhito Oda, et al. Increased Carotid Intima Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:625-630.
128. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Prabhakaran D, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleepdisordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12–7.
129. Aronson, D., Bartha, P., Zinder, O., Kerner, A., Markiewicz, W., Avizohar, O., Brook, G. J., Levy, Y. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 674–679.
130. Vgontzans AN, Papanicolaou DA; Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-6.
131. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Happer K, Lotsikas A, Lin HM, Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.
132. Herbert J. Yue, Paul J. Mills, Sonia Ancoli-Israel, et al. The roles of TNF- $\alpha$  and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA. *Sleep Breath* 2009 August; 13(3): 263–269.
133. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Happer K, Lotsikas A, Lin HM, Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1158.
134. Reena Mehra, MD, MS; Amy Storfer-Isser, MS; H. Lester Kirchner, Nathan Johnson, Nancy Jenny, Russell P. Tracy, Susan Redline. Soluble Interleukin 6 Receptor *Arch Intern Med.* 2006;166:1725-1731
135. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-7.
136. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, et al. Upper Airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:501-9.

137. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL et al. Inflammation in the Uvula Mucosa of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018-20.
138. Salema FG, Carpagnano E, Guido P, et al Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome *Respir Med* 2004;98:25-8
139. Silke Ryan, Cormac T. Taylor, and Walter T. McNicholas. Predictors of elevated tumour necrosis factor alpha level in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev.* 2006;15: 221-223.
140. Anna Svatikova, BA, Abu S. Shamsuzzaman, MBBS, Robert Wolk, MD, Bradley G. Phillips, Lyle J. Olson and Virend K. Somers, MD. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2004;94:529–532.
141. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP, et al. (Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4409-4413.
142. de Lemos JA, McGuire Dk, Drazner MH. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362(9380):316-22.
143. Parsons P, Moore E, Ikle D, Henson P, Worthen G. Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:694-700.
144. Harald Schafer; Dirk Pauleit; Thomas Sudlop; Ioanna Gouni-Berthold; et al Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with Obstructive Sleep Apnea *Chest*; Sep 2002; 122, 3
145. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Ogawa Y, Mishima M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706-712.

## 9. TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Oktay İMECİK, Prof. Dr. Faruk ÖZER, Prof. Dr. Kürşat UZUN, Prof. Dr. Mecit SÜERDEM, Prof. Dr. Mehmet GÖK, Doç. Dr. Fikret KANAT, Yard. Doç. Dr. Turgut TEKE, Yard. Doç. Dr. Emin MADEN, Yard. Doç. Dr. Baykal TÜLEK, Uzm. Dr. Soner DEMİRBAŞ'a

Uyku laboratuvarı teknisyenleri Serkan KÜÇÜKTÜRK, Arzu KILINÇ

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen eşim, annem, babam, kızlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Filiz Ünüvar Doğan