



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ



**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA SESSİZ BEYİN İNFARKTI GÖRÜLME
SIKLIĞI VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Vusal NAJAFALİYEV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pınar ORTAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2020

ÖNSÖZ

Bilgi ve birikimleriyle bizi mesleki hayatımıza hazırlamakta büyük katkıları olan değerli hocamız Doç. Dr. Muhteşem GEDİZLİOĞLU'na

Her alanda bilgi ve deneyimlerini aktararak hem insani hem de mesleki anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili tez hocam Doç. Dr. Pınar ORTAN'a,

Asistanlık hayatım boyunca mesleki ve insani değerleriyle örnek aldığım, bilgi ve deneyimleriyle sürekli desteğini yanımda hissettiğim değerli hocalarım Uzm. Dr. Rıfat Reha BİLGİN'e, Doç. Dr. Özge Yılmaz KÜSBECİ'ye ve Doç. Dr. Aslı KÖŞKDERELİOĞLU'na,

Kliniklerinde rotasyon yaptığı ve eğitimime katkısı olantüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve ihtiyaç duyduğumda hep yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm uzman hekimlerine,

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, her daim bilgi ve deneyimleri paylaşmaktan çekinmeyen Uzm. Dr. Ali Murat KOÇ'a, Uzm. Dr. Sevgi Sıdika SAYIN'a, ve Uzm. Dr. Aka Uluğ TRAKYALI'ya,

Nöroloji servisi ve yoğun bakım ünitesinde bizlerle omuz-omuza ve büyük özveriyle çalışan tüm hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı personellerimize,

Tez çalışmam boyunca istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Atalay AKTUNA'ya

Tüm asistanlık ve tez hazırlık sürecinde yanımda olarak desteğini esirgemeyen sevgili eşim Zülfiyye HEYDARLI NAJAFALİYEVA'ya teşekkür ederim.

Dr. Vusal NAJAFALİYEV

İZMİR, 2020

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLOLAR DİZİNİ	VII
RESİM VE GRAFİK DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. UYKU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Uyku Tanımı, Fonksiyonu ve Fizyolojisi.....	3
2.1.2. Uyku Bozuklukları	4
2.1.2.1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)	4
2.1.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları	5
2.1.3.1. Apne	6
2.1.3.2. Hipopne.....	6
2.1.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	8
2.1.4.1. Risk faktörleri	12
2.1.4.2. Tanı Yöntemleri	16
2.1.4.3. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali (GAUH):	17
2.2. İnmeyle ilgili genel bilgiler	20
2.2.1. İnme Tanımı ve Önemi	20
2.2.2. İnme: epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	20
2.2.3. İnme Sınıflandırması	21
2.2.4. Lökariozis (Periventriküler Beyaz Cevher Lezyonları)	23
2.2.5. Sessiz Serebral İnfarkt.....	24

2.2.5.1. Sessiz Serebral İnfarkt Tanımı.....	24
2.2.5.2. Sessiz Serebral İskemi Prevalansı.....	25
2.2.5.3. Sessiz Serebral İskemi İnsidansı.....	25
2.2.5.4. Sessiz Serebral İnfarkt Risk Faktörleri	26
2.2.5.5. Sessiz Serebral İskemi Patofizyolojisi	27
2.2.5.6. Sessiz serebral infarkt ve inme riski	28
3. MATERYAL ve METOD	31
3.1. Araştırma tipi: Retrospektif Çalışma.....	31
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	31
3.1.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	32
3.1.4. Görüntüleme Bulguları	32
3.1.5. Polisomnografik Değerlendirme	33
3.1.6. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)
AF	: Atrial Fibrilyasyon
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ANS-PNS	: Sefalometrik olarak ön ve arka nazal spinler arası mesafe
ASO	: Anormal Solunum Olayı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi (Continuous Positive Airway Pressure)
DALY	: Engelli yaşam yılı (Disability Adjusted Life Year)
DM	: Diyabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
EUS	: Epworth Uykululuk Skalası
GAU	: Gündüz aşırı Uykululuk
GAUH	: Gündüz aşırı Uykululuk Hali
GİA	: Geçici İskemik Atak
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HT	: Hipertansiyon
İMK	: İntima Media Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LA	: Lökoariozis
LACI	: Laküner enfarkt (Lacunar stroke, lacunar infarct)
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

MetS	: Metabolik Sendrom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NREM	: Hızlı Göz Hareketleri Olmayan (Non-Rapid Eye Movements)
PACI	: Parsiyel anterior sirkülyasyon infarktı (Partial anterior circulation infarct)
POCI	: Posterior sirkülyasyon infarktı (Posterior Circulation Infarction)
PSG	: Polisomnografi
PVCL	: Periventriküler beyaz cevher lezyonları (Periventricular Cap Lesions)
REM	: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements)
RERA	: Solunum eforu ile ilişkili arousal (Respiratory Effort Related Arousal)
SAK	: Subaraknoid Kanama
SBI	: Sessiz Beyin İskemisi
SNA	: Maksiler gerilik (Sella-Nasion-A)
SNB	: Mandibüler gerilik ise (Sella-Nasion-B)
SUAS	: Santral Uyku Apnesi Sendromu
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
TACI	: Total anterior sirkülyasyon infarktı (Total Anterior Circulation Infarction)
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	OSAS’la İlişkili Hastalıklar	15
Tablo 2.	OUAS evreleri.....	17
Tablo 3.	OSAS Semptomları.....	17
Tablo 4.	Epworth uykululuk skalası	18
Tablo 5.	İskemik Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması (87).....	23
Tablo 6.	Hastaların demografik özellikleri.....	35
Tablo 7.	Hastaların demografik özellikleri.....	35
Tablo 8.	Kontrol ve OUAS saptanan grupların klinik özellikleri.....	37
Tablo 9.	OUAS evrelerine göre VKİ değerlerinde değişiklikler.....	39
Tablo 10.	OUAS varlığına göre iskemi görülme sıklığı.....	40
Tablo 11.	AHI’ye göre iskemi görülme sıklığı.....	40
Tablo 12.	AHI’ye göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	41

RESİM ve GRAFİK DİZİNİ

Resim 1.	Mallampati sınıflaması.....	11
Resim 2.	Kraniofasiyal İskelet	12
Resim 3.	A- evre 1, B- evre 2, C- evre 3	29
Grafik1.	OUAS evrelerine göre VKİ değerlerinde değişiklikler.....	38



ÖZET

Najafaliyev V, Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Sessiz Beyin İnfarktı Görülme Olasılığı ve Bunu Etkileyen Faktörler, SBİ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Tezi. İzmir 2020.

Sessiz beyin infarktı kraniyal görüntülemeyle saptanan, nörolojik muayene bulgusu ve inme öyküsü olmayan bireylerde görülen iskemik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Geçici iskemik atak ve minör stroke gibi SBİ de iskemik stroke riskini artırır. SBİ olguları stroke gelişimi açısından yüksek riskli olmaları ve stroke gelişiminden önce saptanabilmesi sebebiyle tedavi ve profilaksi açısından klinisyene yol göstericidir. İskemik inmelerde olduğu gibi sigara, HT, DM ve hiperlipidemi SBİ için de risk oluşturmaktadır. OUAS ile iskemik stroke ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisi belirlenmiş olup SBİ ile OUAS arasındaki ilişki az bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda OUAS ve SBİ ilişkisini araştırmayı hedefledik. Bunun için uyku laboratuvarımızda son 3 senede polisomnografik değerlendirmesi yapılan hastaların içerisinde kraniyal MRG'si olan 186 hasta çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca yine son 3 senede PSG yapılan tüm hastaların laboratuvar incelemelerini, ulaşılabilir ve güvenilir anamnez öyküleri olanları inceledik.

OUAS varlığı ve kraniyal MR görüntüleme SBİ varlığı değerlendirilerek yapılan analizde OUAS olan grupta toplam 163 hastadan 84'ünde (%51,5) SBİ saptandı. OUAS ve SBİ arasındaki ilişkiyi anlayabilmek amacıyla hastaları kontrol grubu ve apne hipopne indeksine göre 3 farklı evre OUAS olmak üzere 4 ayrı grupta inceledik. OUAS olmayan 23 hastadan 8'ünde (%34,8) iskemi bulgusu saptanmış oldu. OUAS her üç evrede ayrı ayrılıkta yapılan analizde orta ve ağır evre grubunda iskemi görülme olasılığının sırasıyla %62,5 ve %51,5 olarak saptandı. Hafif evre OUAS grubunda iskemi görülme olasılığının %36,6 olduğu saptandı. Bu verilerle hastaların apne-hipopne indeksi (AHİ) oranına göre değerlendirme yapıldı. AHİ $15 \leq$ olanlar SBİ açısından anlamlı bulundu. Orta ve ağır evre grubunda olan 122 hastadan 69'ünde (%56,56) SBİ saptandı. AHİ $15 >$ olan diğer grupta ise 64 hastadan 23'ünde (%39,94) SBİ görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,009$).

Sonuç olarak çalışmamızda orta ve ağır evre OUAS hastalarında normal ve hafif OUAS grubu ile kıyaslandığında SBİ görülme olasılığı anlamlı oranda fazlaydı. Orta ve ağır evre OUAS varlığı SBİ görülme riskini 2,3 kat arttırıyordu (OR=2,3; %95 güven aralığı=1,18-4,48). Bunu etkileyen faktörler incelendiğinde OUAS hastalarında HT, DM, dislipidemi, obezite daha fazla görülmekteydi. OUAS mı bu risk faktörlerine yol açıyor yoksa bu risk faktörleri OUAS'a yol açıyor tam olarak bilinmese de OUAS hastalarının HT, DM, dislipidemi açısından incelenmesi iskemik SVH'a giden yolda bu risk faktörlerinin durdurulması hastalarımızı SBİ'dan korumamız için çok önemlidir. Çalışmamıza göre özellikle orta ve ağır uyku apnesi olanların HT, DM, dislipidemi açısından incelenmesinin SBİ gelişimini önlemek açısından önemini vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: obstruktif uyku apne sendromu, sessiz beyin infarktı, küçük beyin damar hastalığı, sessiz serebral iskemi

ABSTRACT

Silent brain infarction is defined as ischemic lesions detected by cranial imaging, with no neurological examination findings and a history of stroke. Like a transient ischemic attack and minor stroke, SBI increases the risk of ischemic stroke. SBI cases are guiding the clinician in terms of treatment and prophylaxis since they are at high risk for stroke and can be detected before stroke development. As with ischemic strokes, smoking, HT, DM, and hyperlipidemia pose a risk for SBI. The relationship between OSAS and ischemic stroke and other cardiovascular diseases has been determined, and the relationship between SBI and OSAS is not enough known. We aimed to investigate the relationship between OSAS and SBI in this study. One hundred and eighty six patients with cranial MRI were included for this. We also got the laboratory examinations of all patients who had PSG in the last 3 years and those with accessible and reliable anamnesis history.

The SBI was detected in 84 (51.5%) out of 163 patients in analysis for evaluating the presence of SBI in cranial MR imaging among OSAS patient groups. We examined the patients in 4 different groups as 3 different stages of OSAS according to the apnea-hypopnea index and the control group in order to understand the relationship between OSAS and SBI. Eight (34,8%) of 23 patients had signs of ischemia in a group without OSAS. The probability of ischemia in moderate and severe OSAS groups was 62,5% and 51,5% respectively. The probability of ischemia in the mild stage OSAS group was 36.6%. There were little difference between control and mild stage OSAS groups, but significantly higher in moderate and severe OSAS groups. We decided to compare the patients in two groups, as the treatment for OSAS begins if a patient AHI is 15 and above. So we compare patients with AHI 15 and above with the patients AHI below 15, the SBI ratio was significantly lower in the latter group. 69 out of 122 patients (56.56%) in compare to 23 out of 64 (39.94%) patients was statistically significant ($P = 0.009$).

As a result, the probability of SBI was significantly higher in patients with moderate and severe OSAS groups compared with the normal and mild OSAS groups. The incidence of the SBI is 2,3 times more in moderate and severe stages of OSAS (OR=2,3; %95 confidence interval=1,18-4,48). This could be affected by the

fact that the comorbidities as the HT, DM, dyslipidemia, and obesity were examined more common in the groups with OSAS. Whether OSAS gives rise to these diseases or whether these risk factors can lead to OSAS, although is not known exactly. The evaluation and treatment of HT, DM, dyslipidemia, SBI in OSAS patients is very important in prophylaxis on the way SBI to ischemic cerebrovascular disease. We emphasized the importance of evaluation of the comorbidities as HT, DM, dyslipidemia in patients with moderate and severe OSAS stages in order to development of SBI.

Key words: Obstructive sleep apnea, silent brain infarcts, cerebral small vessel disease, silent cerebral ischemia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstruktif uyku apnesi (OUA) sık görülen uyku bozukluklarından olup, üst solunum yollarının kısmi ve tam obstruksiyonuyla ilişkilidir, uykuda solunumun tekrarlayan durması (apne) veya yüzeyelleşmesi (hipopne) şeklinde olaylar ile karakterizedir. Solunumda bahsedilen olaylar tekrarlayan oksijen desaturasyonlarına yol açmakta, bu da sık arousala ve uyku fragmantasyonuna sebebiyet vermektedir. Solunumun kesilmesi önce serebral kan akışının artışına ve ardından serebral kan akışında azalmaya neden olmaktadır (1). Anormal solunum olayları (ASO)sonucunda gelişen arousal ve uyku fragmantasyonu sempatik aktiviteyi arttırarakhemodinamik değişikliklere yol açar (2). Hipoksemi ve noktürnal serebral kan akışı fluktuasyonları serebral hipoksiye, nöronal, gliyal ve endotelyal hasara yol açar (3-5). Sonuçta OUA serebral perfüzyon bozukluğu, vasküler fonksiyonlardaki değişiklik yaparak serebrovasküler hastalık (SVH) riskini arttırır.

İskemik inme dünyada ölümlerin ikinci, dizabilitenin ise en sık sebebidir (6). İskemik inme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalıktan korunma açısından önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerle iskemik inme için önemli risk faktörü olan sessiz beyin enfarktılarının (SBİ) önceden saptanması mümkündür. Bu durumun kognitif disfonksiyon(7), demans (8), ve artmış mortaliteyle ilişkisi bilinmektedir (10,11).

SBİ olan hastaların ileride semptomatik iskemik inme geçirme riski yüksektir(12). Son yıllarda SBİ'nin ileri yaş, bozulmuş glukoz toleransı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY), atriyal fibrilyasyon (AF), koroner arter hastalıkları (KAH) ile ilişkilerini araştıran ve anlamlı sonuçlar bildiren çalışmalar yapılmıştır (13,14,15,16). Kardiyak mikroembolilerin de benzer serebral lezyonlar oluşturabileceği bildirilmiştir (16). Ancak obstruktif uyku apne sendromu ile olan ilişkisi net değildir.

Minoguchi ve ark.,OUAS'lu hastalarda SBİ prevalansının hem hafif evre OU, hem de kontrol grubuna göre daha daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca trombosit aktivasyonu (CD40 ve P-selektin) ve sistemik enflamasyon (C-reaktif protein) belirteçlerinin serum seviyeleri de diğer gruplara kıyasla orta ve şiddetli OUA olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu belirteçlerin düzeyleri OUAS'na ek

olarak ve SBİ varlığında daha yükseksaptanmıştır. Sonuçlar OUA ile ilişkili hipoksik stresin SBİ'na yol açabilecek enflamatuvar yanıtlara aracılık ettiği fikriyle uyumluydu. Ayrıca bu amaçla orta ila şiddetli OUA tanısı olan 24 hastada sürekli nazal pozitif hava yolu basınçlı maske ile (nCPAP) 3 aylık tedavi sonrasında belirtilen sistemik enflamatuvar belirteçlerin düzeyini düşürdüğü ve önceden belirlenmiş bu risk faktörlerini de azalttığını desteklemiştir (11).

Obstruktif uyku apne sendromu tanısı, klinik bulgular eşliğinde polisomnografi (PSG) tetkiki ile konulmaktadır. İskemik inme için düzeltilebilir bir risk faktörü olması nedeniyle erken dönemde tanı ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından non-invaziv CPAP altın standart tedavi olarak önerilmektedir. Bu yolla üst solunum yolu kollapse engellenerek solunum yolunun açıklığı sağlanır ve ASO önlenir. Sonuç olarak OUAS'nun tedavisi mümkündür, ve bu tedaviyle önemli bir dizabilite ve mortalite nedeni olan iskemik inme önlenilecektir.

Çalışmamızda OUAS ile SBİ arasındaki ilişkiyi göstererek, OUAS'nun iskemik inme gelişimi açısından hipertansiyon (HT), diyabetes meliitus (DM), hiperlipidemia (HPL) gibi risk faktörleri arasında bağımsız risk faktörü olup olmadığını değerlendirdik. PSG'de saptanan desatürasyon indeksi ve oksijen konsantrasyonundaki düşüşün SBİ gelişimini ne kadar etkilediğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1.1. Uyku Tanımı, Fonksiyonu ve Fizyolojisi

Uyku; insan ömrünün önemli bir kısmını kapsayan fizyolojik bir gereksinimdir, çevreye yanıt vermekten ve çevreyi algılamaktan giderek uzaklaşma ile şekillenen, ancak geri dönüşümü olan bir beyin davranışıdır (17).

Uyku ve uyanıklığın regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal önbeyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Temel olarak uyanıklığı veya uykuyu aktive eden nöronlar, pontin oralis, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamusta ve orta hat beyin sapı, dorsolateral meduller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda farklı lokalizasyonda yer alırlar (18,19).

Uyku; farklı evre, yani dönemlerden oluşan bir süreçtir, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin kompleks bir karışımıdır. Uykunun içinde iki farklı durum söz konusudur: Hızlı göz hareketinin olmadığı NREM (Non-Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketinin olduğu REM (Rapid Eye Movement) uyku bölümleri. Bu farklılık bir-birinden ve uyanıklıktan, kesin sınırlarla ayrılmaktadır (20). Uykunun canlılarda öğrenme, bellek, emosyonel düzenlemelerle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle REM uykusunun engellenmesi ile öğrenmenin bozulduğu gösterilmiştir (21).

Elektroensefalografi (EEG) temel alınarak NREM uykusu 3 safhaya ayrılmıştır. EEG paterni genellikle senkron, uyku içcikleri, K-kompleksleri gibi özgün dalgalar ve yüksek voltajlı yavaş dalgaların bileşiminden oluşmaktadır. Süregelen uykunun derinliğiyle paralel üç NREM evresi vardır ve ilk iki evrede uyanma eşiği genellikle düşük, üçüncü evrede ise en yüksektir. REM uykusu ise zıt olarak, EEG’de aktivasyon, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketlerinin olduğu bir tablodur. Fazik ve tonik evrelerinin olmasına karşın REM uykusu; değerlendirme yaparken evrelere bölünmez.

Normal koşullarda, normal bir bireyde uykunun başlangıcı NREM ile olur. Normal ve patolojik uykunun ayrımı için bu prensibin dikkate alınması çok güvenli ve önemli bulgudur. Normal erişkin, uykuya NREM üzerinden girer ve REM uykusu

60-90 dakikadan önce gelmez. REM uykusuyla uykuya giriş patolojiktir ve erişkin insanda “narkolepsi” için tanısal özellik taşıır (22).

Uykunun başlangıcının kesin tanımı tartışma konusu olmakla birlikte, tek başına EEG değişiklikleri temel alınarak başlangıç zamanını %100 kesinlikle ölçmek doğru değildir. Uyanıklık-uyku geçişinde EEG değişiklikleri davranışsal değişiklikler farklılık gösterebilir: farklı fonksiyonlar, farklı sekanslarda, farklı bireylerde ve farklı olaylarda deprese olabilirler (20). Uykunun başlangıcı için, uykunun üç temel polisomnografik ölçümünü (EMG-elektromiyografi, EOG-elektrookülografi ve EEG-elektroensefalografi) inceleyip uyku başlangıcında nasıl değişiklik gösterdiğini göstermek gerekir.

Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme uyku siklusu denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar tüm gece uykusu boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir, ve gece boyunca tekrarlayarak sürer gider. NREM uykusu ile REM uykusu arasında resiprokal bir ilişki vardır. Yani birincinin etkisi zayıflarken, diğeri güçlenir (23). REM uyku süreleri gecenin ilerleyen saatlerinde daha uzun hale gelir. NREM -3 ve 4 evreleri gecenin ikinci yarısında daha kısa sürer ve son döngüde görülmez; NREM-2 uykuya egemen olur.

2.1.2. Uyku Bozuklukları

Uyku bozukluklarının sınıflaması ilk kez 1979 yılında yapılmıştır. Bu sınıflama, önemli kullanım kolaylıkları getirmiştir, insomniler, gündüz aşırı uykululuklar ve uykuda anormal davranışlar şeklinde üç ana başlık altında sınıflandırılmıştır. İlk kez 1991 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından gündeme getirilen Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) 2014 yılında üçüncü baskısında daha kapsamlı ICSD-3 şekilde değiştirilmiştir ve bugün de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

2.1.2.1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)

1. İnsomni
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
 - a) Obstruktif Uyku Apne Sendromu

- b) Santral Uyku Apne Sendromu (SUAS)**
 - c) Uyku İlişkili Hipoventilyasyon Bozuklukları**
 - d) Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları**
 - e) İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar**
- 3. Santral orijinli hipersomniler**
 - 4. Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu**
 - 5. Parasomniler**
 - 6. Uyku ilişkili hareket bozukluğu**
 - 7. Diğer bozukluklar**

2.1.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve morbidite ve mortaliteyi artıran klinik tablolara uyku ile ilişkili solunum bozuklukları denilmektedir (24).

Normal koşullarda uyku süresince hem REM hem de NREM evrelerinde solunum merkezinin kortikal, mekanik ve kimyasal uyarılara yönelik yanıtlarında azalma gözlenir (25). NREM döneminde tidal volüm ve solunum hızı düzenli seyir gösterir, ancak alveolar ventilyasyon azalmıştır (25,26). Bu durum uykuda solunum kaslarının kortikal uyarılara karşı verdiği cevapta azalma ile ilişkilidir. Sonuç olarak hipoksi ve hiperkarbiye eğilimde artış olur. REM döneminde ise tidal volüm ve solunum hızında düzensizlik görülebilmekte, solunumsal kasların hipotonisitesi ve santral uyarının azalması sonucu alveolar hipoventilyasyon NREM'e göre belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (27,28).

Uykuda solunum bozukluklarının türü, yoğunluğu ve zamanı hastalığın türünü ve ağırlığını belirler. PSG; OUAS tanısında ve PAP (positive airway pressure) tedavisinin seçiminde gereklidir (29). Bu hastalıkların bir bölümünde gündüz de solunum problemleri mevcuttur. Son sınıflamada obstruktif uyku apne hastalıkları, SUAS, uyku ilişkili hipoksemi sendromları ismi ile bir alt başlık oluşturulmuştur, horlama ise izole semptom olarak ele alınmıştır. 'Out of Center Sleep Testing-OCST' denilen daha sınırlı parametrelili cihazların uyku apne sendromu tanısında kullanılmasının uygun olduğunun vurgulanması tanı için çarpıcı değişiklik olmuştur (30).

Uykuda Solunum Bozuklukları (USB) kapsamında sık kullanılan birçok terim yer almaktadır. Tıbbi literatürde ortak bir ifade dilinin yerleşmesi standart tanımlamaların yapılması amacıyla AASM'nin 2012 tarihli PSG skorlama kılavuzu yayınlanmış ve bir çok kez revize edilmiştir. Bu tanımlamalar aşağıdaki kriterlere göre belirlenmektedir:

2.1.3.1. Apne

Uykuda en az 10 saniye süreyle üst hava yollarında hava akımının kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Apne skorlamak için aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir:

1. Hava akımı amplitüdünde en az %90'lık azalma
2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi

2.1.3.2. Hipopne

1. Hava akımında en az %30 azalma olmalı,
2. Bu azalma en az 10 sn sürmeli,
3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya arousal olmalıdır.

Hipopnenin obstrüktif hipopne olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden birinin varlığı gereklidir:

1. Solunumsal olay esnasında horlama
2. Hava akımı kısıtlanmasında giderek artma
3. Solunumsal olay öncesinde var olmayan torako-abdominal paradoks hareket

ASO sırasındaki solunum çabasına göre olayın alt tiplendirmesi obstrüktif, santral veya mikst olarak yapılmaktadır. Buna göre:

Obstrüktif apne ve hipopne: hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığı

Santral apne ve hipopne: hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğu

Mikst apne ve hipopne: başlangıçta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı olarak tanımlanmaktadır (31).

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan parametreler ise aşağıda belirtildiği üzeredir:

Apne hipopne indeksi (AHI): uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısı (32).

Oksijen desaturasyon indeksi (ODI): uyku süresince görülen oksijen desaturasyonlarının her saat başına düşen sayısı (32).

Horlama: solunum yollarında oluşan direnç ile birlikte daha çok inspirasyon fazında farigeal alanın yumuşak dokularının titreşimiyle ortaya çıkan ve dışarıdan duyulabilen ses olarak tanımlanır.

Basit Horlama: oksijen saturasyonunun %90'nın üzerinde olduğu ve inspirasyon sırasında özofajiyal basıncın -10 cmH₂O'nun altına düşmediği, AHI<5 olan grup için tanımlanmaktadır.

Arousal: uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklığa ani geçişlerdir. Oksijen desatürasyonları ile oluşan ve uyanmalara neden olan uyku kalitesini azaltan durumdur.

RERA (Respiratory Effort Related Arousal): apne veya hipopne tanımlarına uymayan, 10 saniye süresince solunum eforunda artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur.

Klinik değerlendirme ve PSG incelemesi ile elde edilen verilere göre uykuda solunum bozukluğu tanısına gidilmektedir. ICSD 3'teki uyku ile ilişkili solunum bozuklukları şu başlıklarla ele alınmıştır (33):

a. Obstruktif Uyku Apne Sendromu

- Erişkinlerde
- Çocuklarda

b. Santral Uyku Apne Sendromu (SUAS)

- Cheyne Stokes solunumuna bağlı
- Cheyne Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- Yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi

- İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
 - Primer santral uyku apnesi
 - İnfantta primer santral uyku apnesi
 - Prematürelerde primer santral uyku apnesi
 - Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi
- c. Uyku İlişkili Hipoventilyasyon Bozuklukları
- Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)
 - Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
 - Hipotalamik disfonksiyonla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
 - İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
 - İlaç ve madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
 - Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- d. Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları
- e. İzole semptomlar ve normal varyantlar

2.1.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Üst hava yollarının obstrüksiyonu nedeniyle uykuda solunum durmaları ve hava akımının azalmaları ile karakterize tekrarlayan uyanma ve hipoksi atakları ile seyreden bir hastalıktır (34,35). Beyin, oksijen eksikliğine cevap olarak solunumun normale dönmesi için kısa ani bir uyanış gerçekleştirir. Bu olay gece boyunca tekrarlanabilir ve giderek artan uyku yoksunluğuna neden olur. Uyku yoksunluğu savunma mekanizmalarına zarar vererek immün sisteminin bileşenlerini ve tepkilerini etkileyen değişikliklere neden olabilmektedir. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları arasında erişkin dönemde en sık görülen tip olmakla beraber, yetersiz uyku sendromu sonrasında GAU'n en sık ikinci nedenidir (36).

Uyku hastalıklarının birbirinden ayrılmasında ve OSAS tanısında altın standart olan polisomnografi (PSG), Gastaut ve arkadaşları tarafından 1965 yılında ilk kez kullanılmıştır. Bu bozukluk Guilleminault ve arkadaşlarının 1973'te OSAS adını kullanması ile literatürdeki yerini almıştır (37). Ülkemizde OSAS hakkında yayınlanan ilk yayın 1973 yılında Barış ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (38).

Türkiyedeki ilk uyku merkezi Doç. Dr. Erbil Gözükmızı tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde kurulmuştur.

OSAS için prevalans bildirimleri sıklıkla erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. 1993-2013 yılları arasında Amerika, Çin, İspanya, Hindistan, Kore, Japonya ve İsviçre’de yayınlanan 11 epidemiyolojik çalışmada, tanım olarak apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olarak kabul edildiğinde OSAS prevalansı erkeklerde %22 kadınlarda ise %17 olarak bulunmuştur. OSAS ile birlikte GAUseptomları olması halinde erkeklerde %6 kadınlarda ise %4 olarak belirlenmiştir (39).

Ülkemizde OSAS sıklığı ile ilgili katı veriler elde etmek güçtür ancak bu konuda yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki OSAS prevalansı %0,9-1,9 olarak bulunmuştur (31). 2010 yılında 51 ilde yürütülen TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında ise toplamda 5021 hastada OSAS riski sorgulanmış ve risk prevalansı %13,7 erkeklerde %11,1, kadınlarda ise %20,2) olarak saptanmıştır (40).

OSAS oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve oluşumuna katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OSAS’lı bireylerin arasından farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte ortak kabul gören patoloji OSAS’lı hastaların %75’inden fazlasında velofarengeal ve retropalatal bölgede meydana gelen hava yolu kollapsıdır.

OSAS açısından diğer önemli anatomik yapılar ise üst solunum yolu dilatör kasları, farengeal duvarlar ve lateral farengeal yağ yastıklarıdır. Üst solunum yolu açıklığı, solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral olmak üzere birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle karmaşık bir hale gelmektedir. Patojenezde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok üstünde durulan mekanizmalar subatmosferik intralüminal basınç, ekspiratuvar daralma, azalmış ventilatuvar motor output ve Starling rezistansıdır. Bu komponentler birleşerek ‘Birleşik Teori’ oluşturmuştur. Bu teorinin temel dayanağı: obezite, ileri yaş, lümenin küçük olması, artmış ekstralüminal basınç gibi nedenlere bağlı kollabe olmaya eğilimli olan farenkse sahip olmaktır. Bir kez obstrüksiyon oluşunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi

apnenin uzamasına ve asfiksiye neden olmaktadır. Obstrüksiyonun düzelebilmesi için arousal gerekmektedir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuvar motor output azalır ve döngü tekrar başlar. Sonuç olarak, OSAS fizyopatolojisinde bilinen ve sorumlu tutulan mekanizma ÜSY obstrüksiyonu olmasına rağmen, üst solunum yolundaki olayların aslında bir neden değil sonuç olduğu ve tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün daha çok gündeme gelmektedir (31).

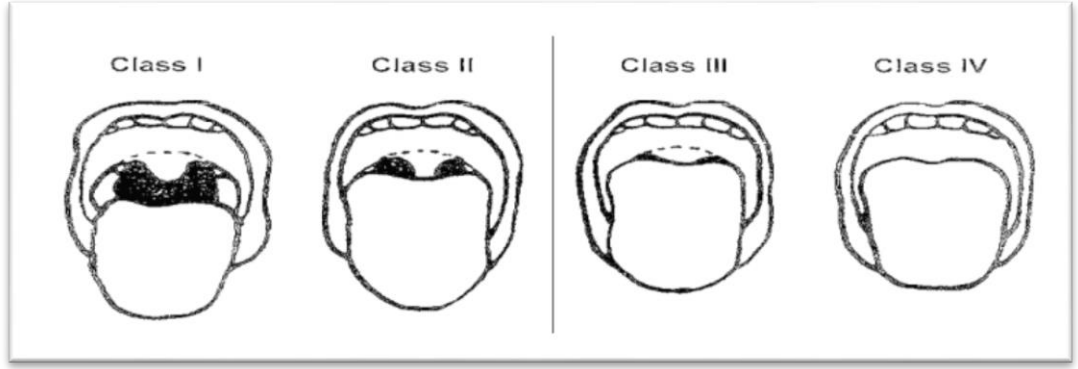
OSAS'ta, hastalığa tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur; ancak gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında olgulara geniş bir bakış açısıyla yaklaşp birçok branş tarafından değerlendirilmesi gerekir (41). Hastaların çoğu boyun bölgesinde yağ dokusu artışıyla beraber obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır.

%30-50 oranında sistemik hipertansiyon, ortak bulgulardandır. Pulmoner hipertansiyon normalde görülmezken, kronik akciğer hastalığı ve alveolar hipoventilasyon –varsa- görülebilir. Polisitemi, aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir.

Hastalarda üst solunum yoluna ait klasik bulgular olabilir (42-44).

1. Artmış orofarengeal doku: büyük ödemli uvula, geniş tabanlı posterior tonsiller plika, artmış mukozal katlantılar
2. Uzun, gevşek yumuşak damak ve düşük palatal ark
3. Büyük dil
4. 'Floppy' epiglot
5. Hipertrofik tonsil
6. Lateral farengeal bantların kalınlaşması
7. Nazal septum deviyasyonu

KBB muayenesi, hastalığın tanı ve tedavisi için çok önemlidir. Genelde kabul gören muayene skorlaması 'Mallampati' skorlamasıdır (Resim 1) (45). Muayene oturur pozisyonda değil, yatırılarak yapılmalıdır. Retorognati varlığı veya üst kesici dişlerin alt kesicilerin üzerine binmesi, dil kökünü arkasının dar olduğunun bir göstergesidir (46). 20 yaş dişinin erken çekilmesi, mandibula ve maksillanın gelişimini engeller ve dolayısıyla üst solunum yolunun daralmasına neden olur.



Resim 1.Mallampati sınıflaması

Orofarengeal muayenede makroglosi yönünden değerlendirme yapılmalıdır (47). Farenks muayenesinde %54 hastada büyük veya uzun uvula, büyük tonsiller, küçük veya dar farengeal giriş gibi bulgular saptanmış; buna karşın OSAS olmayan %35 kişide de anormal farenks bulgularına rastlanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar; tansiyon, BMI ve öyküye, farenksin fizik muayenesini de katınca hastalığın %50 tanısının yapılabildiğini bildirmişlerdir (48).

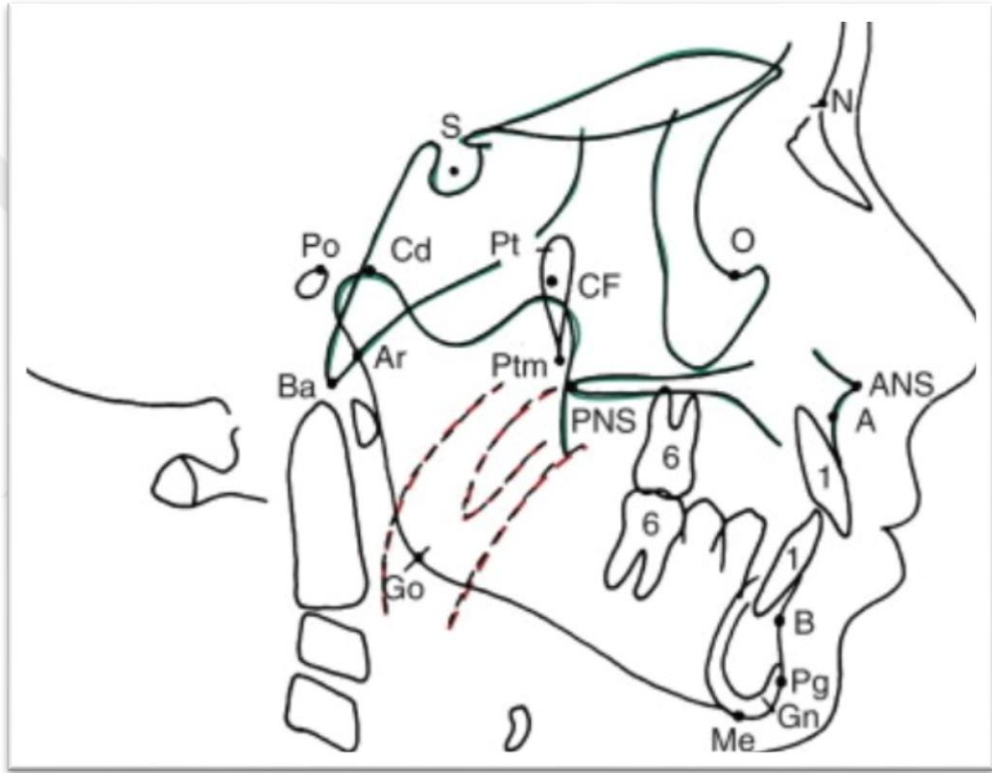
OSAS'ta sık karşılaşılan bir diğer anomali de kraniofasiyal iskelet bozukluğudur (Resim 2). Maksilo-mandibüler patolojilerden maksiler gerilik SNA (Sella-Nasion-A) açısıyla, mandibüler gerilik ise SNB (Sella-Nasion-B) açısıyla tespit edilir. Normalde SNA açısı 82, SNB açısı ise 80 derecedir. OSAS'larda bu açılar küçülmüş olarak bulunmuştur. Mandibula-maksilla arasındaki uyum ise ANB (A-Nasion-B) açısıyla belirlenir. Normalde bu açı 2 derecedir. Açının artması, mandibuler gelişme geriliğini gösterir. OSAS'ta her iki kemikte de, geri yerleşim görülebilir (49).

Maksilla uzunluğu, OSAS'lı hastalarda daha kısadır. Sefalometrik olarak ön ve arka nazal spinler arası mesafe (ANS-PNS) 54-55 mm'yken, OSAS'lılarda bu mesafe, 50 mm'nin altında bulunmuş ve maksiler prognatizmin bir göstergesi olarak kabul görmüştür (49).

Mandibulanın yatay ve dikey uzunluğu, ağız tabanı ve dilin pozisyonunu etkiler. Normalde 118-120 mm olan mandibulanın her iki kol uç noktasının birbirine olan uzaklığı (CD-GN) OSAS hastalarında 113-114 mm olarak bulunmuştur.

Mandibulanın yatay kolunun uzunluğu (GO-GN) normalde 74-75 mm'yken, apnelilerde ve horlayanlarda 70 mm'nin altına indiği, dikey kol uzunluğunun (GO-CD) ise, sadece horlayanlarda kısaldığı bildirilmiştir (49).

Total yüz yüksekliği OSAS hastalarında normal popülyasyona göre artmış olarak bulunmuştur. Araştırmalarda bu yüksekliğin, alt önyüz mesafesinden kaynaklandığı belirlenmiştir (49).



Resim 2. Kraniofasiyal İskelet

2.1.4.1. Risk faktörleri

1. Yaş: çocukluk çağı ve 45-65 yaşlar arasında olmak üzere iki yaş grubunda OUAS sıklığında artış gözlenmektedir (50).
2. Cinsiyet: erkeklerde faringeal anatomik yapıların obstrüksiyona yatkın olması nedeniyle kadınlara oranla yaklaşık 3-4 kat daha sık gözlenmektedir (50). Postmenapozal dönemde kadınlarda prevalans artar ve hormonal etki nedeniyle bu oran değişir (52, 53).

3. Obezite: özellikle lateral faringeal bölge yağ dokusunda artışı üst hava yolu darlığını arttırarak obstrüksiyon riskini arttırır (54). Yapılan çok sayıda çalışmalarla da kilo kaybının üst hava yolu kollapsını azalttığı ortaya konmuştur (55, 56).
4. Genetik: OUAS'lı hastaların akrabalarında OUAS normal populyasyondan daha sık görülmektedir (56).
5. Kraniyofasiyal anomaliler: Retrognati/mikrognati, tonsiller hipertrofisi, makroglossi gibi anomaliler uyku apnesine yatkınlığı arttırır. (58) Akromegali, Down sendromu gibi hastalıklarda da dar farinks yapısı ve makroglossi uyku apnesi riski artmaktadır (59).
6. Alkol kullanımı: alkol gerek uykunun makro ve mikroyapısını bozması sonucu apne sayı ve sıklığını arttırarak: gerekse farenksin dilatör kas aktivitesini azaltması sonucu obstrüksiyonun ağırlaşmasına sebep olmaktadır (60).
7. Sigara: sigara kullanımı olan bireylerde OUAS sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (61).

OSAS için bilinen ve en sık rastlanan risk faktörü obezitedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) $>29 \text{ kg/m}^2$ olanlarda OSAS riski 8-12 kat fazladır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve VKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan morbid obezlerde bu risk daha da artmıştır (62). Boyun çevresinin de OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Obez OSAS hastalarında boyun çevresinde aşırı yağ dokusu birikimi, normalden uzun yumuşak damak ve geniş uvula nedeniyle havayolunda daralma meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm'den fazla olmasının OSAS riskini daha da arttırdığı gösterilmiştir (63).

Erkek cinsiyet önemli bir risk faktörü olup OSAS sıklığı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazladır (64). Erkeklerde üst solunum yolunda faringeal ve supraglottik hava yolu direncinin daha yüksek olmasının sebep olduğu düşünülmektedir (65). Premenopozal dönemdeki kadınlarda progesteronun üst hava yolu dilatör kas aktivitesini arttırarak koruyucu etki sağladığı, postmenopozal dönem ve polikistik

over sendromu hastalarında ise progesteron etkisi azaldığı için OSAS sıklığının arttığı gösterilmiştir (66).

Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansının 40-65 yaş aralığında arttığı, 65 yaşından sonra plato çizdiği bilinmektedir (67). Nedeni tam aydınlatılmamış olsa da yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına yatkınlık yarattığı bilinmektedir (68).

Irksal ve etnik farklılıkların da OSAS için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Afrika kökenli Amerikalılar ve beyazlarla yapılan bir çalışmada genç zenci grupta OSAS riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (69). Ayrıca son yıllarda geniş etnik gruplarla yapılan çalışmalarda, Avrupa ırkıyla karşılaştırıldığında Çinlilerde OSAS sıklığının ve ağırlığının arttığı gösterilmiştir (70).

Öte yandan üst solunum yolunda anatomik değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta (Robin Sendromu ve Treacher Collins sendromu vb) uykuda solunum bozukluklarının sıklığının arttığı belirtilmektedir (69). Afrika kökenli Amerikalılarda genetik olarak serotonin reseptör reseptör 2a'da (HTRA2a) rs9526240 bulunan polimorfizmin OSAS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (71). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise OSAS tanılı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (72).

Sigara içiciliğinin üst hava yolu inflamasyonuna sebep olup arousal mekanizması ve uyku mimarisinde yaptığı değişikliklerle OSAS şiddetini arttırdığı gösterilmiştir (73). Alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise hipoglossal sinirde iletiyi ve üst solunum yolunun nöromusküler aktivitesini azaltarak uyku apnesi için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (68).

OSAS'ta en sık karşılaşılan semptomlar : horlama, tanıklı apne, GAU hali, uykusuzluk ve uykudan boğulma hissi ile uyanmadır. Kesin tanı koydurucu bir fizik muayene bulgusu yoktur ancak sıklıkla ek hastalıklar eşlik ettiği için hastaların multidisipliner yaklaşımla muayene edilmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir (74). Muayenede özellikle burun ve çene patolojileri ile farengeal patolojiler göz

önünde bulundurulmalıdır. Bu, hastalığın ağırlığıyla doğrudan korelasyon göstermese de, ön tanıda yardımcı olabilir. Kişinin obez olması, boyun çevresinin cinsiyet gözetilmeden 40 cm üzerinde olması, hastalığın varlığı konusunda şüphe uyandırmalıdır. Bu arada, OSAS'ın eşlik ettiği veya primer/sekonder neden olduğu hastalıkları da unutmamak gerekir (Tablo 1) (75).

Tablo 1. OSAS'la İlişkili Hastalıklar

Üst solunum yolu patolojileri	Hipertrofik tonsil Adenoit vejetasyon Septum deviasyonu Alerjik rinit Nazal Polip Makroglossi Mikro ve retrognati Larenks hastalıkları
Akciğer hastalıkları	Obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA-H-Bronş astması) Restriktif akciğer hastalıkları
Endokrin hastalıklar	Diabetes mellitus Hipotiroidi Akromegali Obezite
Kardiyovasküler hastalıklar	Aterosklerotik Kalp Hastalığı Hipertansiyon Kalp yetmezliği Aritmiler
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Gastro-özofageal reflü
Kolajen doku hastalıkları	SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) Romatoid artrit Crest sendromu
Nörolojik hastalıklar	Nöropatiler Primer kas hastalıkları Spinalhastalıklar Myastenia gravis
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, psikoz
Diğer uyku hastalıkları	Uykuda periyodik hareket bozukluğu Narkolepsi İnsomnia

2.1.4.2. Tanı Yöntemleri

Uyku apne sendromunun tanısında; klinik bulgular, radyolojik yöntemler, nazofarengoskopi ve PSG kullanılmaktadır. OSAS tanısında ‘altın standart’ olan PAG’nin yeri tartışmalıdır. Ancak dünyada ve ülkemizde uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça sınırlıdır. Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek hastalığın prognozu, gerekse uygun tedavinin verilmesi bakımından önemlidir. Bu nedenle OSAS’dan şüphelenilen olguların seçiminde, kesin tanı koydurmasa da pahalı, zaman alıcı ve özel ekipler gerektiren bir yöntem olan PSG öncesinde diğer tanı yöntemlerinden faydalanmak gerekir.

2.1.4.2.1. Klinik tanı

OSAS tanısında kullanılan tanı yöntemleri arasında klinik tanının önemi büyüktür.

Erişkinde OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C kriteri bulunmalıdır:

- A.** Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması
 - 1. GAU, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
 - 2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi uyanması
 - 3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
 - 4. Hastada hipertansiyon, KAH, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilyasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
- B.** PSG veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (RERA) saptanması
- C.** Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir.

Hastalar RDI (respiratory disturbance index) sonuçlarına göre değerlendirilir (76).

Tablo 2. OUAS evreleri

AHI/RDI	OSAS Derecesi
5<RDI	Normal PSG, Basit horlama
5<RDI<15	Hafif
15<RDI<30	Orta
RDI>30	Ağır

2.1.4.2.2. Semptomlar

SAS'nun majör semptomları horlama, tanıklı apne ve GAU halidir. Kardiyopulmoner semptomlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve diğer semptomlar (ağız kuruluğu, gece terlemesi, nokturnal öksürük vs) eşlik edebilir.

Tablo 3. OSAS Semptomları

Majör Semptomlar ➤ Horlama ➤ Tanıklı apne ➤ Gündüz aşırı uyku hali	Kardiyopulmoner Semptomlar ➤ Uykuda boğulma hissi ➤ Atipik göğüs ağrısı ➤ Nokturnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar ➤ Uyanınca baş ağrısı ➤ Yetersiz ve bölünmüş uyku ➤ İnsomnia ➤ Karar verme yetisinde azalma ➤ Unutkanlık ➤ Karakter ve kişilik değişiklikleri ➤ Depresyon, anksiyete, psikoz	Diğer Semptomlar ➤ Ağız kuruluğu ➤ Gece terlemesi ➤ Nokturnal öksürük ➤ Noktüri, enürezis ➤ Libido azalması, empotans ➤ İşitme kaybı ➤ Gastro-özofageal reflü

2.1.4.3. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali (GAUH):

OSAS'ta tekrarlayan kısmi ve tam havayolu obstrüksiyonuna bağlı gelişen uyku bölünmesi, gündüz uykululuk haline neden olabilir. Bu durum, hastalığın şiddetiyle ilişkili olup hafif vakalar sadece sedanter durumlarda uyku hali

tanımlarken, ileri derecedeki vakalarda yemek yeme, konuşma ya da araba kullanma sırasında görülebilir. Hastanın Epworth Uykululuk Skalası'ndan (EUS) 10 ve üzerinde puan alması durumunda aşırı uykululuk hali olduğu kabul edilir. (Tablo) Türk toplumunda bu skalanın güvenilir olduğu gösterilmiştir (77). GAUH'a neden olabilecek ilaç kullanımı, narkolepsi, katapleksi, periyodik kol bacak hareket bozukluğu, huzursuz bacaklar sendromu, idiyopatik hipersomni, santral sinir sistemi hastalıkları (tümörler vs) mutlaka ayrıntılı bir anamnezle ayırt edilmelidir. OSAS'ın bir aylık etkin tedavisi sonunda uykululuk halinin devamı durumunda, mutlaka klinik gözlemler ve gerekirse polisomnografi ve multipl uyku latansı testi (MSLT) ile hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Tablo 4.Epworth uykululuk skalası

1.	Otururken, okurken
2.	Televizyon seyrederken
3.	Tiyatro, toplantı salonları gibi genel yerlerde inaktif olarak otururken
4.	Araba içinde ara vermeden 1 saatlik sürede yolculuk yaparken
5.	Öğleden sonra dinlenirken
6.	Bir başkasıyla oturup konuşurken
7.	Alkol almadan öğle yemeğinden sonra otururken
8.	Araba kullanırken trafikte birkaç dakikalık sürede dururken
‘İç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?’ sorularına hastanın aşağıdaki seçeneklerden biriyle cevap vermesi istenir. 0-hiç yok 1-hafif derecede var 2-orta derecede var 3-ileri derecede var Tüm sorular cevaplanarak her bir cevabın karşılığı puan toplandığında EUS elde edilir.	

2.1.4.3.1. Horlama

Uykuda solunum bozukluklarının en sık görülen semptomudur. Erkeklerin 50'si, kadınların 25'i ve çocukların 10'u horlar. Horlamaya eşlik eden yakınların gözlemlediği apne, hava açlığı veya boğulma hissiyle uyanma yakınmaları olduğu zaman OSAS akla gelmelidir. Tek başına horlama yeterli olmayacağı gibi, belirgin horlama gelişmeksizin de OSAS olabileceği unutulmamalıdır. Bu durum, özellikle çocuklar için geçerlidir. Geceleri sıklıkla gürültülü solunum veya solunum çabasında artış görülmesi, en önemli belirti olabilir.

2.1.4.3.2. Tanıklı Apne

Uyku apnesinde horlama, arada oluşan 10-60 saniye kadar süren apneler nedeniyle zaman zaman kesintiye uğrar ve ardından derin bir inspirasyon ile yeniden başlar. Hastalar genellikle apnelerin farkında olmazlar. Ancak eşleri gürültü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu ve bu sırada göğüs ve karında paradoksal hareketin devam ettiğini gözleyebilirler. Hastalar bu sırada uyanırlarsa nefes alamama ve boğulma hissi tarif ederler. Genelde huzursuz uyuduklarından ve yeterince uykularını alamadıklarından şikayet ederler (77).

2.1.4.3.3. Kardiyopulmoner semptomlar

Özellikle ÜSY anomalisi olan hastalarda arousale rağmen yeterli bir ÜSY açıklığı saptanamaz ve uyandıktan sonraki inspirasyon eforu obstrüksiyonda artışa yol açar. Bu hastaların nadiren boğulma hissi ile uyanmasına neden olmaktadır. OSAS'lu hastalarda, apne sırasında vagal tonusun artmasına bağlı olarak bradikardi, apne sonrasında hiperventilyasyonla birlikte artan semptomatik aktivite ile taşikardi görülebilir. Hastalar bazen uyku sırasında gelişen çarpıntı ve ritm bozukluklarını tarif edebilirler. Nadiren daha ciddi aritmiler ve ani ölümler görülebilir.

2.1.4.3.4. Nöropsikiyatrik semptomlar

OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite nedeniyle baş ağrısı ve yorgunluk hissi olur. Genellikle frontal ya da diffüz baş ağrısı olur ve hasta uyandıktan sonra günün ilerleyen saatlerinde azalır. Hastalar uykularının büyük uykularının büyük bir kısmını yüzeysel uykuda geçirmeleri (NREM 1,2), apne epizodları ve sık tekrarlayan arousaller ile uykularının bölünmesi nedeniyle hiç uyumamış gibi hissedebilirler. Bir grup hasta ise gece ortası uyanıp bir daha uyumamaktan (insomni) yakınabilirler. Benzer mekanizmalarla bilişsel bozukluklar meydana gelen hastaların günlük yaşantıları aksamaya başlayarak, çevreye uyum göstermekte zorlanabilirler ve bu durum karşısında anksiyete ve depresyona girebilirler.

2.2. İnmeyle İlgili Genel Bilgiler

2.2.1. İnme Tanımı ve Önemi

Toplumda sıkça görülen, mortalitenin üçüncü, özürlülüğün ise en sık nedeni inmedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) güncel tanımlamasına göre inme; serebral, spinal kord veya retinada, fokal infarkt veya hemoraji (BT/MRI veya otopside saptanan) sonucu ani gelişen, fokal nörolojik disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen klinik bir durumdur (78). Bu tanım; serebral enfarkt, primer intraserebral kanama (PİK) ve subaraknoid kanamayı (SAK) kapsamaktadır. İnme; tromboz, emboli ya da sistemik hipoperfüzyona bağlı gelişmişse iskemik, intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı ise hemorajik inme olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır.

2.2.2. İnme: epidemiyoloji ve risk faktörleri

Dünyada görülen tüm ölümlerin yaklaşık %11,8'i inmeye bağlı oluşmaktadır. Bu haliyle ölümlerin %14,8'ini oluşturan KAH'dan sonra ölüm nedenleri arasında 2.sırada yer almaktadır. Ayrıca DALY (Disability Adjusted Life Year; Engelli Yaşam Yılı) kayıplarının gelişmekte olan ülkelerde ise üçüncü sık nedenidir (79).

Ülkemizde de inme ikinci sırada gelen ölüm nedenidir ve sakatlık nedeniyle DALY kayıplarında tüm hastalıklar arasında üçüncü sırayı almaktadır. Ülkemizde inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254/100.000 olarak bildirilmektedir. Yani her yıl yaklaşık olarak 132.000 yeni inme olgusu görülmektedir ve halen 191.000 kişi inme ve inmenin sekel bulgularıyla yaşamaya devam etmektedir (80). Türkiye’de 1991-1995 yılları arasında ilk kez inme geçiren 2000 hastanın prospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılan çalışmada; olguların %77’sinin iskemik inme, %19’unun PİK ve %4’ünde SAK olduğu bildirilmektedir (81). İlk kez inme geçirenlerde bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan görüntülemeye saptanan sessiz beyin infarktı oranının ABD’de %24, Danimarka’da %29 ve İtalyada %38 olduğu dünya genelinde yapılan farklı çalışmalarla saptanmıştır.

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizin nüfusu da giderek yaşlanan ve beklenen yaşam süresi artış gösteren bir profil göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu’nun verilerine göre ülkemiz için beklenen yaşam süresi 2018 yılında 78,2; 75,6; 80,9 iken, 2025 yılında 79,6; 77; 82,2 yıl olacağı tahmin edilmektedir. Bu veriler ülkemizde de inmenin önlenmesinin çok önemli olacağını göstermektedir (82). İnme insidansı hem yaşa spesifik hem yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Son 25 yılda her iki cinste de inme insidans oranında azalma gözlenmekle birlikte yaşayan inme ve yeni inmeli mutlak sayılarında anlamlı artış olduğu saptanmıştır (83). Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra iskemik inme insidansı erkeklerde 133/100.000 kişi-yıl ve kadınlarda 99/100.000 kişi-yıl’dır. Hemorajik inme insidansı erkeklerde 65/100.000 kişi-yıl ve kadınlarda 46/100.000 kişi-yıl’dır (84).

2.2.3. İnme Sınıflandırması

İskemik inme farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterebilir, bu serebral damarlarda farklı nedelere bağlı gelişen kan akımı yetersizliği sonucu, bu damarın beslediği beyin bölgesinin fonksiyonlarındaki bozulmalarla ilişkilidir. İnfarkt yeri ve genişliğini temel nörolojik bulgular değerlendirilerek belirlemek ve dolayısı ile prognozu tahmin etmek mümkündür. Klinik özellikler, infarkt alanı göz önüne alınarak iskemik inme sınıflamaları yapılmaya çalışılmıştır. Bamford ve arkadaşları

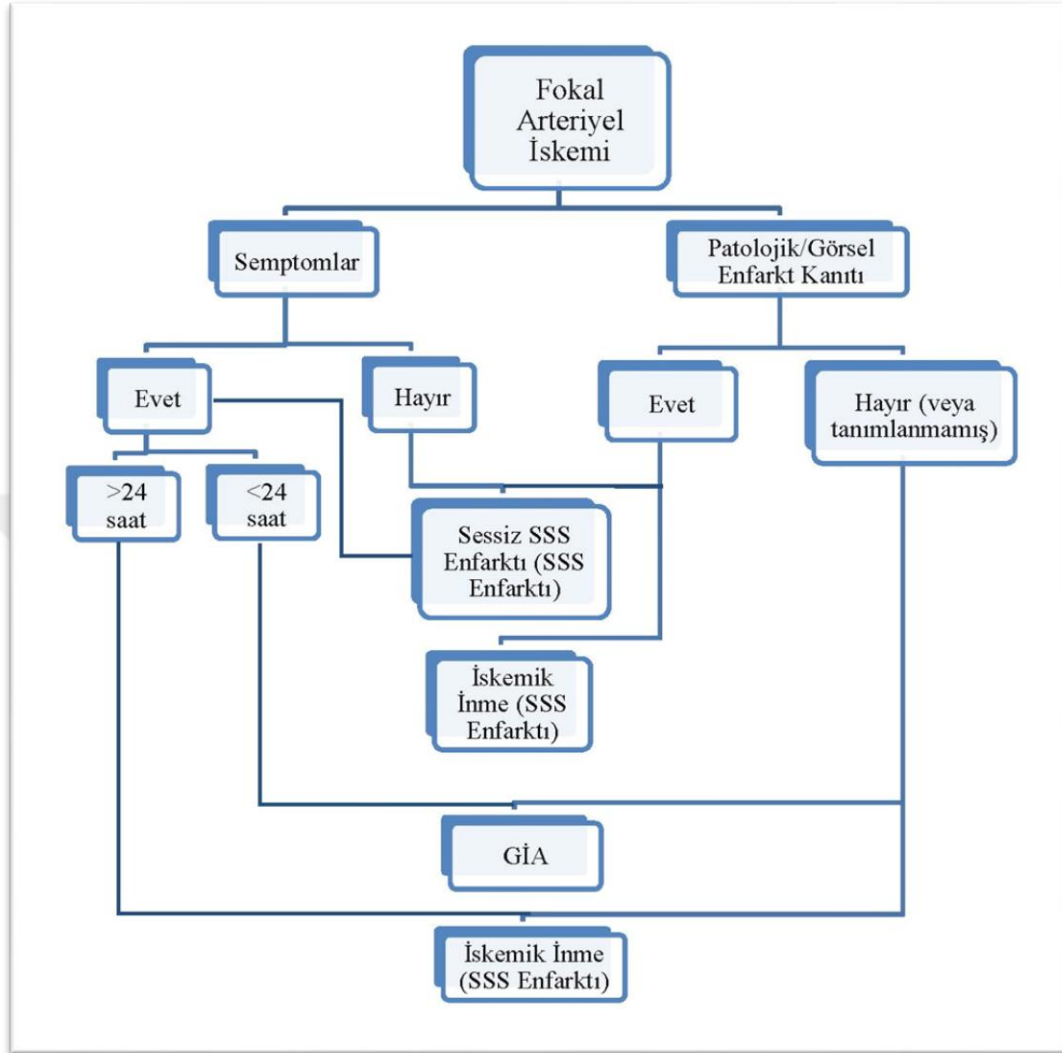
tarafından 1991’de geliştirilen etiyolojiye yer vermeyen sınıflama ile iskemik inmeler 4 alt tipe ayrılır (85).

1. Total anterior sirkülasyon infarktı (TACI). Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalkuli, vizyospasyal bozukluk), homonim görme alanı defekti ve yüz, üst ve alt ekstremitelerin en az ikisinde motor ve/veya duysal bulgularının bir arada olmasıdır. Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek serebral fonksiyonlar ve görme alanı test edilemiyorsa tek bir kayıp göz önüne alınır.
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI). Üç TACI komponentinden ikisi, tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya LACI’dekinden daha sınırlı kontralateral motor/duysal kaybın (bir ekstremiteye veya yüz ve ele sınırlı) varlığını içerir.
3. Posterior sirkülasyon infarktı (POCI). Beyin sapı ve/veya serebellum tutulduğu gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsinin varlığını içerir.
4. Laküner infarkt (LACI). Pür motor inme, pür duysal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

İskemik inme tiplerinin en sık ve günümüzde de kullanılan kategorizasyon sistemi, ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’ (TOAST) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan sınıflandırmadır. Nedene yönelik sınıflandırmalar arasında en sık kullanılanıdır. Hastanın nörolojik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte diğer diagnostik testler kullanılarak iskemik inmeleri alt gruplara ayıran bir sınıflamadır (86).

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar hastalığı (laküner infarktlar)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

Tablo 5. İskemik Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması (87)



2.2.4. Lökoariozis (Periventriküler Beyaz Cevher Lezyonları)

Lökoariozis (LA) ya da periventriküler beyaz cevher lezyonları (PVCL), esas olarak miyelin kaybı ve/veya iskemik hasar ile karakterize, diffüz hemisferik beyaz cevher anormalliklerini içeren nörogörüntüleme bulgularını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Akut inme ile başvuran hastalarda daha sık olmakla birlikte farklı nedenlerle yapılan görüntülemelerde LA saptanabilmektedir. LA'nın 60 yaşından önce görülme oranı %5-8 iken, 60 yaşından sonra bu oran %30-40'lara kadar çıkmaktadır. SVH (vasküler demans, amiloid anjiyopati, Binswanger hastalığı), hidrosefaliler ve MS ile sık olarak birlikte görülür (88).

İyi sınırlı olmaması, sadece serebral beyaz cevherde sınırlı kalması, kortikal uzanım göstermemesi, ventriküller ve kortikal sulkuslarda genişlemeye yol açmaması gibi özellikleri ile iskemik enfarktlardan ayırt edilebilir (88). LA kesin bir dağılım paterni izler. Primer olarak periventriküler beyaz cevherde ortaya çıkar ve kıvrımlardaki beyaz cevheri, U-liflerini, korpus kallozumu, internal kapsülü, anterior komisürü ve beyin sapının beyaz cevherini düzenli olarak tutulum dışı bırakır (89). Periventriküler beyaz cevherin, pial damarlardan neredeyse dik açılarla çıkan ve lateral ventriküle doğru düz bir hat üzerinde seyreden çok sayıda, paralel, penetran küçük arterler ile beslenmesi önemlidir. Diğer yandan, korteksi ve komşu beyaz cevheri sulayan arterler sıklıkla kortikal yüzeye paraleldir ve sık dallanmalar sergiler.

Lökoarozisin uzun dönem klinik izleminde, geçici iskemik atak (GİA) ve inme sonrası 3 aylık bağımlılık riskini (90), inme rekürrensini arttırdığı (91) ve mortalite ve günlük yaşam aktivitesinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (92).

Yapılan çalışmalarda LA'nın yaş ile arttığı saptanmıştır (93, 94). Yaşın bir etkisi olarak LA görülen hastalarda sessiz serebral infarkt prevalansı daha yüksektir (94). Bir çalışmada kortikal ve laküner infarktı olan hastalarda hemorajisi ve subkortikal infarktı bulunan hastalara oranla LA oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (93). Hipertansiyon, diyabet, kan şekeri yüksekliği, metabolik sendrom (MetS) ve inme ile LA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (95). Sessiz serebral infarkt ve lökoarozis arasında anlamlı ilişki vardır (96, 97). Bu da SBİ ve LA'nın beyin küçük damar hastalıklarının farklı manifestasyonları olabileceğini düşündürmektedir (98, 99).

2.2.5.Sessiz Beyin İnfarktı

2.2.5.1. Sessiz Beyin İnfarktı Tanımı

Sessiz beyin infarkt (SBİ) inme öyküsü olmayan, nörolojik semptomları olmayan bireylerde görülen iskemik lezyonlar olarak tanımlanmıştır (100). Klinik olarak asemptomatik olmasına rağmen, yapılan çalışmalar SBİ varlığının inme riskini arttırdığı, kognitif fonksiyonlarda etkilenmeye neden olduğunu göstermektedir (101). Sağlıklı bireylerde bile görülmesi sonradan gelişebilecek inme

ve demans riskini arttırabileceğinden, SBİ olan bireylerde uygun stratejik tedavi yöntemleri ile inmeden birincil ve ikincil korunma amaçlanmaktadır (102).

SBİ ve beyaz cevher hasarı (BCH) Framingham Offsprings çalışmasında inme için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş olup yalnızca BCH'nin vasküler risk faktörlerinden bağımsız ölüm, kognitif etkilenme ve inmeyle ilişkili olduğu saptanmıştır. BCH, gliozis, demiyelinizasyon, dejeneratif ve inflamatuvar değişiklikler, venöz hastalık gibi farklı etiyolojilere bağlı görülebilen, SBİ daha çok mikrovasküler ya da embolik natürde vasküler etiyolojiyle ortaya çıkmaktadır (103).

2.2.5.2. Sessiz Beyin İnfarktı Prevalansı

MRG ve BT çalışmaları prevalans ve insidans sonuçlarında farklılık göstermektedir. SBİ sıklığı MRG ile yapılan çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur. Prevalans yaş ile değişkenlik göstermekte, bununla birlikte %8 ile 28 arasındadır (104). Yapılan başka bir çalışmada 60-64 yaş grubunda prevalans %8, 80-90 yaş grubunda %35 bulunmuştur (105). SBİ'nin bazal ganglia lokalizasyonundaki prevalansı %45 iken subkortikal beyaz cevherdeki %43'tür (106).

2.2.5.3. Sessiz Beyin İnfarktı İnsidansı

SBİ insidansı yaşla artarken, her iki cinsiyet arasında farklılık gözlenmemektedir. Tüm yaş gruplarında yapılan nüfus temelli çalışmalarda SBİ insidansı inme insidansından beş kat daha fazla gözlenmiş ve bu oranın yaşla arttığı belirtilmiştir (106). Ayrıca SBİ görülmesinin yeni SBİ görülme riskini de üç kat arttırdığı gözlenmiştir.

Yaşlılık, erkek cinsiyet, diastolik kan basıncı ve beyin MRG'de iskemi gözlenmesi SBİ insidansı ile ilişkili ana faktörler olarak belirtilmiştir (107). Nöroloji kliniğine GİA ve inme dışındaki semptomlarla başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada SBİ yıllık insidansı %6 olarak bulunmuştur (104). Bazı tıbbi girişimsel işlemler SBİ insidansını artırabilmektedir. Şöyle ki, karotid endarterektomi ya da karotid arter stentlenmesi yapılan hastalarda işlem sonrası yeni sessiz iskemi %23

oranında bulunmuştur. Bu, inmesi olup karotid girişimi yapılan hastalara göre 4 kat daha fazladır. Karotid arter stentlenmesine kıyasla karotid endarterektomisi sonrası SBİ insidansı daha düşüktür (%10'a karşı %29) (104).

2.2.5.4. Sessiz Beyin İnfarkt Risk Faktörleri

Risk faktörleri multifaktöriyel olup, çevresel ve genetik faktörlerden oluşur. Genetik faktörler ile ilgili çalışmalar az sayıda ve yetersiz olup genel nüfusta yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada özellikle yaşlı bireylerde MTHFR TT genotipinin SBİ ve beyaz cevher lezyonları açısından bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (108). Yine yapılan benzer çalışmalarda apo (a) polimorfizminin SBİ ile ilişkisi gösterilmiştir (109).

Hipertansiyon ve yaş SBİ ile ilişkili yaygın bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ve küçük damar hastalığı SBİ patogeneğinde kritik rol oynar. Kan basıncındaki ani düşüşler SBİ ile ilişkili olabilmektedir. Kan basıncı monitorizasyonu ve HT kontrolü izole ölçümlerden daha değerlidir. OUAS gibi hastalıklar kan basıncını etkilemesi sebebiyle SBİ gelişiminde rol oynayabilir. İnme riskini artırdığı bilinen küçük damar hastalığı ve geniş arter ateroskleroza gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de hipertansiyondan daha düşük olarak SBİ riskini artırdığı gözlenmiştir (104).

KAH'da SBİ varlığını araştıran çalışmalarında SBİ oranı %39,6-43 olarak bulunmuştur. Hoshide ve arkadaşları etkilenen koroner arter sayısı arttıkça beyin infarktı riskinin arttığını bildirmişlerdir (104). İskemik kalp hastalığı ve karotis arter stenozunun bazal gangliyonlardaki SBİ'nin önemli ve bağımsız belirteçleri olduğu diğer çalışmalarda gösterilmiştir (110).

Kardiyoembolik inmelerin en önemli nedenlerinden biri de atriyal fibrilasyondur. AF laküner enfarktların nadir nedenlerindendir. Sessiz beyin infarktı ile AF arasında ilişki bulunmazken, semptomatik kortikal infarktlar ile ilişki gözlenmiştir (111).

Serum LDL, total kolesterol seviyesinin artışı ve SBİ arasındaki ilişki ülkemizde yapılan çalışmalarda anlamlı bulunmuştur (112, 113). Nüfus temelli çalışmalarda hiperlipidemi ile SBİ varlığı ilişkilendirilememiştir. Bu iki farklı

Çalışma sonuçlarının olması, genetik faktörler beslenme alışkanlıkları ve yaşam standartları gibi farklılıkları düşündürmektedir. Benzer şekilde Japonya’da yapılan bir çalışmada MetS, SSI ve LA için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiş ve SSI prevalansını arttırdığı gösterilmiştir (110).

2.2.5.5. Sessiz Beyin İnfarktı Patofizyolojisi

Sessiz beyin infarktı; ateroskleroz veya lipohyalinozis zemininde gelişen kk damar hastalığı, hipertansiyona bağlı kk hemorajik infarktlar veya serebrovasküler dolaşımdaki bir plak ya da atriyal fibrilyasona bağlı bir emboli sonucu oluşabilir.

Ateroskleroz tunica mediada fibro-hyalin madde birikimine bağlı düz kas hcreti kaybına bağlı lümende daralma ve duvar kalınlaşmasına neden olmaktadır. Diğer olası patoloji ise mikroaterom ve mikroanevrizmanın eşlik ettiği mikroanjiyopatidir (114).

Serebral arteryel kk damarların iki temel kökeni vardır; birincisi yüzeysel subaraknoid dolaşımda orta büyüklükteki arterlerin terminal dalları, ikincisi de daha derinde olan perforan arterlerdir. SBI’de periventriküler beyaz cevher lezyonları daha fazla görülmekte, ve farklı patofizyolojilerde gelişmektedir. İnrakranyal basıncın artmasına bağlı ventrikül civarında yerleşmiş olan arterlerde travmaya bağlı epandimal duvar değişiklikleri görülmektedir.

Serebral iskemi sürecinde lokal subklinik inflamasyon sonucu kan-beyin bariyeri hasarı ve oligodendrosit apoptozisi gelişir. Bunun sonucunda selektif oligodendrosit yıkımıyla miyelin kaybı gelişir, kronik beyaz cevher hipoperfüzyonu ile de damar lümeninde daralma olur.

SBI’ye sebep olan bir diğer neden de hiperhomosisteinemidir, artmış trombosit agregasyonu ve fibrinolizis ile bu anormalliğe sebep olmaktadır. Artmış trombosit agregasyonunun nedeni artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezidir. Bu da endotele bağlı vazodilatasyonda bozulmaya ve fibrine lipoprotein bağlanmasıyla artışa neden olmaktadır.

Serebellumun terminal dalları iyi anastamoz yapamadığı için parankime giren terminal dal çapları daralmaktadır. Süperior serebellar arter, anterior inferior serebellar arter ve posterior inferior serebellar arterden uzundur. Bu nedenle beyin kan akımında azalma ve trombüs kolayca oluşabilmektedir. Beyin kan akımındaki artış, koagülopati ve vazoaktif peptid sekresyonu da serebellar bileşke lezyonlarına neden olmaktadır. Artan kan basıncı sonucu bozulmuş vazomotor reaktivite, bozulmuş otonöregülasyon ve geçici vazospazm serebellar bileşkede sessiz lezyonlar oluşturur. Migreni olan hastalarda sessiz iskemiler serebellar bileşke yerlerinde görülmektedir. Auralı migrende beyin kan akımı %7-50 oranında azalmaktadır.

2.2.5.6. Sessiz beyin infarktı ve inme riski

Ciddi beyaz cevher lezyonu ve SBİ olan bireylerde inme riski daha yüksektir. SBİ varlığı kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini 2-4 kat artırır. SBİ saptanan hastalarda inme insidansı 18,7/1000 kişi-yıl belirtilirken, SBİ olmayan bireylerde inme insidansı 9,5/1000 kişi-yıl olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise GİA geçiren hastalarda SBİ yıllık insidansı %19 olarak bulunmuştur (107).

Yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan, bir ya da birden fazla aterosklerotik risk faktörü olan 282 hastanın 67'sinde (%23,7) SBİ saptanmıştır. Bu hastaların 4,1 yıllık süreçte SSİ'si olanların 8'inde inme/GİA gelişmiş ve SBİ'nin inme için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (115).

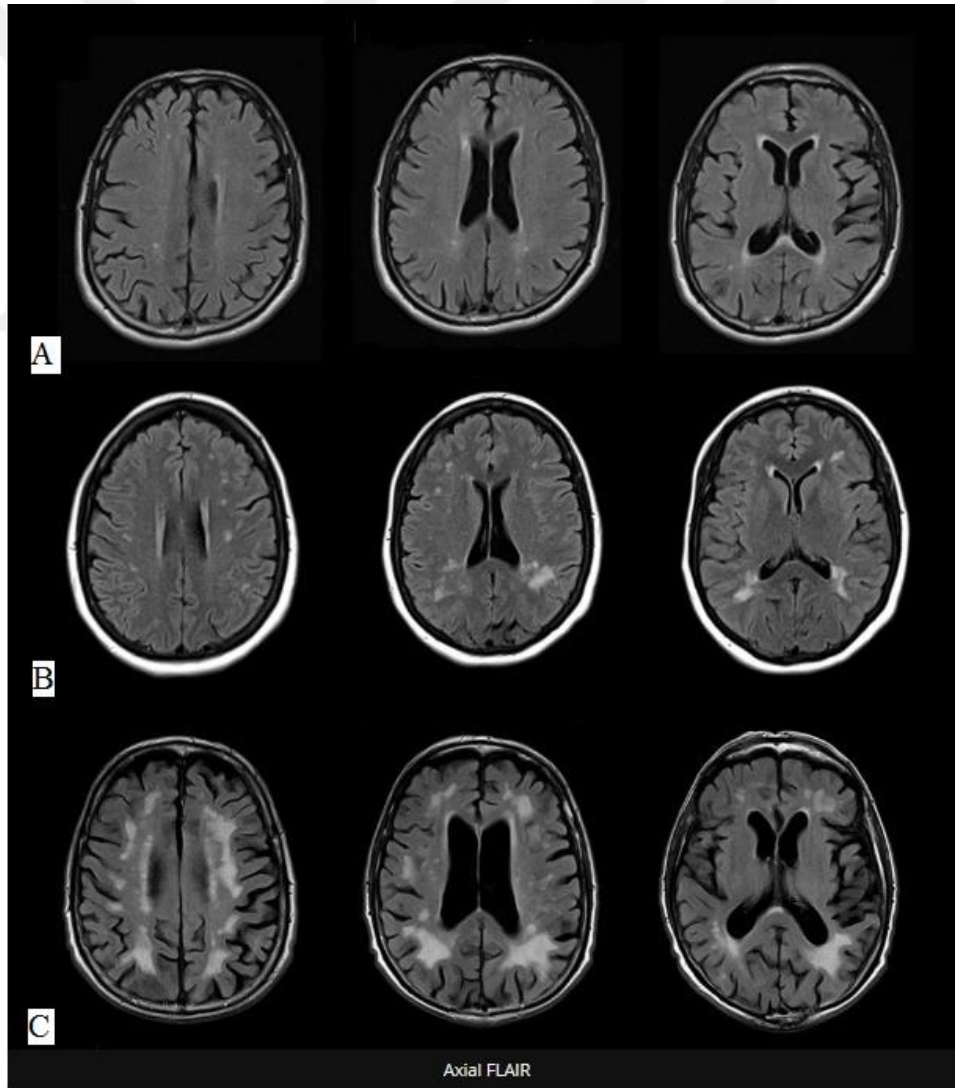
SBİ tanım olarak akut inme benzeri semptomların yokluğudur, lakin bununla birlikte hafif/sinsi nörolojik defisit ile ilişkili olabilir. Kalp ve damar sağlığı çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada tüm katılımcılara nörolojik muayene yapılmış ve SBİ olan olgularda farklı nörolojik defisitler saptanmıştır. Bu bulgular SBİ'lerin klinik olarak açık inme benzeri semptomlar yaratmadığı ancak sıklıkla fark edilmeyen hafif nörolojik bulgulara yol açtığı göstermektedir.

SBİ inmeden daha sık gözlenir ve inme ile ilişkilidir. Varlığı inme ve demans gelişimi riskini iki kattan daha fazla artırır. Bu nedenle SBİ olan bireyler yüksek risk grubunda kabul edilmeli ve bu lezyonların önemi küçümsememelidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda risk faktörlerinin genel kontrolünün nörolojik sonuçları

etkilediğine dair veriler kısıtlıdır. Tedavi etkinliği açısından SBI'lerin genetik ve moleküler patofizyolojisinin bilinmesi ve bu konu ile ilgili çalışmaların artırılması gerekmektedir.

MRG'de kronik küçük damar iskemilerini gösteren beyaz madde T2 hiperintens lezyonlarının basit olarak sayısal değerlendirilmesi amacıyla Fazekas skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu sınıflama 1987 yılında Fazekas ve arkadaşları tarafından sunulmuş olup, halen tıbbi yayınlarda beyaz madde hiperintensitelerinin tasvirinde en sık olarak kullanılmaktadır.



Resim3.A- evre 1, B- evre 2, C- evre 3

Fazekas Skorlaması

Evre 0: Beyaz cevher lezyonu yok

Evre 1: Ventriküle komşu ve küçük boyutta beyaz cevher lezyonu

Evre 2: Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 1/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

Evre 3: Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 2/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Araştırma tipi: Retrospektif Çalışma

Dosya veri tabanlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde planlanan tez çalışmamız Aralık 2018 – Şubat 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yürütüldü. Son 3 senede Uyku Bozuklukları Polikliniğine uykuda horlama, nefes durması yakınmaları ile ardsıra başvurmuş ve ön değerlendirmede obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) öntanısı düşünülerek polisomnografi tetkiki yapılmış hastalardan Beyin MRG'si olan hasta dosyaları çalışmaya alındı. Kranial MR istenme nedenleribaş ağrısı, nevrojji, unutkanlık, epilepsi, vertigo gibi serebrovasküler nedenler dışındakiler çalışmaya dahil edildi. Uyku polikliniğine başvurusu sırasında yapılan nörolojik muayeneler esas alındı. Hastalar PSG çekimi yapılmış ve OUAS saptanmamış kontrol grubu ve OUAS 3 farklı evreye göre toplam 4 grupta incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup, yerel etik kurulundan 26.12.2018 tarihinde onay alınmıştır. (Ek1).

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Herhangi bir zamanda Nöroloji Kliniği Uyku Laboratuvarına başvuran ve polisomnografi (PSG) testleri yapılmış olan 20-65 yaş arası, önceden SVH öyküsü olmayan hasta dosyaları arasından kranial görüntülemesinde serebral hemoraji, SAK, intrakrinal kitle lezyonu olmayanları çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Elde edilen sistem öyküsünde veya sistemde bulunan Kranial MR incelemesinde inme, ilişkili hastalık (geçici iskemik atak) öyküsü olan, uyku polikliniğinde yapılan nörolojik muayenelerinde fokal nörolojik defisit saptanan, kranial görüntülemesinde patoloji saptanan (serebral hemoraji, (SDH), SAK,

intrakranial kitle gibi) hastalar, 20 yaş altı ve 65 yaş üstü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı sistem öyküleri incelendi, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) komorbid hastalık durumları ile ilgili bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. İncelenen dosyalar içerisinde çalışmaya alınması kararlaştırılan hastaların sistem üzerinden laboratuvar tetkikleri, açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1C, düşük dansiteli lipoprotein düzeyi (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi (HDL) olanların sonuçları kaydedildi.

3.1.4. Görüntüleme Bulguları

Polisomnografi yapılan hastaların içindenson 3 yıl içinde çekilmiş kranial MR görüntüleri olanlar değerlendirildi. 1,5 tesla MR (Siemens, Aera) cihazı, 23 kesit, 5 mm kalınlıkta çekilen T1 (TR/TE: 408/10), T2 (TR/TE: 4830/96), T2 FLAİR (TR/TE:8000/84), difüzyon (TR/TEd:3700/89) ve ADC (TR/TEd:3700/89) kesitleri incelendi.

SBİ'ler MR görüntülemelerde 3-20 mm boyutlarında, T1 kesitlerde hipointens, T2 ve T2 FLAİR kesitlerde hiperintens lezyonlar olarak tanımlandı. 3mm altında olan lezyonlar, dilate perivasküler alan (Virchow-Robin aralıkları) olarak kabul edildi.

Periventrikler Beyaz Cevher lezyonları, T2 ve T2 FLAİR incelemelerde fazekas skorlaması ile derecelendirildi:

Evre 0 : Beyaz cevher lezyonu yok

Evre 1 : Ventriküle komşu ve küçük boyutta (punktat) beyaz cevher lezyonu

Evre 2 : Ventrikül-serebral korteks mesafesinin 1/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu

Evre 3 : Ventrikül-serebral korteks mesfesinin 2/3'ünü tutan beyaz cevher lezyonu (birleşen)

Evre 2-3 lezyonları ileri düzeyde periventriküler beyaz cevher lezyonu (id-PVBC) olarak kabul edildi.

Hastaların, MR görüntülemeleri bir radyoloji uzmanınca kör olarak yorumlandı.

3.1.5. Polisomnografik Değerlendirme

Standart tüm gece polisomnografi incelemesi, SBÜ Bozyaka EAH Uyku Bozuklukları Laboratuvarında sessiz ve karanlık tek kişilik odalarda gerçekleşmiştir. Hastaların uyku saati göz önünde bulundurularak polisomnografi kaydı 22:00-24:00 saatleri arasında başlatılmıştır. Değerlendirme olgular sabah spontan uyandığında ya da teknisyen tarafından uyandırılarak ortalama sabah 07:00-08:00 saatleri arasında sonlandırılmıştır. Tüm gece polisomnografi tetkiki, Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş, frontal, santral ve oksipital ensefalografi, sağ ve sol elektrookülografi, çene ve her iki bacak yüzeysel elektromiyografisi, elektrokardiyografi, oro-nazal hava akımı ölçümleri (kanül ve termistor), torakal ve abdominal solunum hareketleri, oksijen saturasyonu, vücut pozisyonu, solunum sesi ve senkron video kaydı ile yapılmıştır.

Polisomnografi kayıtları Embla S4000 ve Embla N7000 cihazları ile gerçekleşmiştir.

Tüm hastaların, polisomnografik kayıt ve değerlendirmeleri, 2016 yılında AASM tarafından, yayınlanan ‘Uyku ve Uyku ile İlişkili Olayların Sınıflandırılmasında El Kılavuzu’ kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Hastaların uykuları 30 saniyelik epoklar şeklinde skorlanmış ve uyanıklık, NREM1, NREM2, NREM3 ve REM olarak evrelenmiştir.

AASM 2016 kurallarında belirtildiği üzere, solunum parametrelerinde en az 10 saniye süren, temel aktiviteye göre tepe sinyalinde %90 düzeyinde bir düşme ile birlikte solunumun tam veya tama yakın kesilmesi durumu, eşlik eden torakal ve/veya abdominal solunum çabası varlığında obstruktif tipte apne olarak skorlanmıştır.

3.1.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi.

Sürekli değişkenlerin gruplar içerisinde normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanılmıştır.

AHI 15 ve üzerinde olan hastalar ile, AHI 15'in altında olan hasta grupları arasındaki farklılıklar sürekli değişkenler için Student t testi ile değerlendirilmiştir.

Parametrik test varsayımları sağlandığında üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), sağlanmadığında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı.

Sessiz serebral infarkt ve lökoarozis için tek değişkenli analiz sonucunda risk faktörü olabileceği düşünülen veya risk faktörü olarak belirlenen değişkenler ileriye doğru adımsal lojistik regresyon (forward stepwise logistic regression) analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Verilerin analizi SPSS 24.0 program paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 270 olgunun 100 kadın, 170 erkekti. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6.Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Oran
Kadın	100	% 37
Erkek	170	% 63

Olguların cinsiyete göre incelemesi yapıldığında erkek hastalarda OUAS varlığı kadınlara göre daha yüksek saptanmış oldu, aradaki fark anlamlıydı ($P>0,0001$). Şöyle ki, çalışmaya alınan toplam 170 erkek hastanın 159’da (%93,5), 100 kadın hastanın 75’de (%75) OUAS saptanmış oldu. Cinsiyete göre iskemi varlığı açısından analiz yapıldığında, MR görüntüleme tetkiki olan 163 hastadan 104’ü erkek olup, 52 hastada (%50) iskemi varlığı saptanmıştır. 59 kadın hastanın 32’de (%54,2) iskemi varlığı saptanmış olup istatistiksel olarak kadın/erkek hastalarda iskemi görülme olasılığı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 7.Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyete göre OUAS görülme olasılığı			OUAS varlığı		Toplam
			Yok	Var	
Cinsiyet	Erkek	Sayı, rakam ile	11	159	170
		% ile oranlar	% 6,5	%93,5	%100
	Kadın	Sayı, rakam ile	25	75	100
		% ile oranlar	% 25	% 75	%100
Toplam	Tüm gruplar (kadın+erkek)	Sayı, rakam ile	36	234	270
		% ile oranlar	%13,3	% 86,7	%100

OUAS olmayan hastaların yaş ortalaması $39,5 \pm 11,4$, diğer grubun yaş ortalaması ise $48,7 \pm 9,8$ olarak saptanmıştır. Bu da istatistiksel açıdan OUAS varlığında yaş yüksekliğinin anlamlı olduğunu göstermektedir ($P < 0,001$). Çalışmada değerlendirilen tüm hastaların yaş ortalamasının $47,5 \pm 10,5$ olduğu bulundu.

OUAS varlığında hastalar HT açısından incelendiği zaman, OUAS'lı olanların (185 hastadan 69'da) %37,3'de HT varlığı da eşlik etmekteydi. Bu ise istatistiksel açıdan anlamlıydı, $P=0,001$.

HT ve SBİ arasında ilişkiye bakıldığında SBİ saptanan hastaların %49,3'de (69 hastadan 34'de) HT eşlik etmeydi. HT olan hastaların %61,8'inde (55 hastadan 34'de) SBİ saptanmıştır. Bu ise istatistiksel açıdan anlamlıydı, $P=0,014$.

OUAS ve DM varlığı incelendiği zaman OUAS'lı olanların %31'de (187 hastadan 58'de) DM eşlik etmekteydi, bu ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı, $P=0,032$.

DM ve SBİ ilişkisi incelendiği zaman SBİ saptanan %37,3 hastada (67 hastadan 25'de) DM saptanmış, DM tanılı %53,2 hastada (47 hastadan 25'de) SBİ eşlik etmekteydi. Bu ise istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı, $P=0,34$.

Normal hasta grubunda açlık kan şekeri $93,4 \pm 21,5$ iken, OUAS olan grubun aynı değerleri $109,5 \pm 42,1$ olarak hesaplandı. AKŞ yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır ($P < 0,05$). Böylece tüm çalışmaya alınan 277 hastanın açlık kan şekeri ortalaması $106,9 \pm 39,9$ olarak saptandı. OUAS olmayan grupta ortalama HbA1C değeri $6,27 \pm 1,64$, hasta grubunda ise $6,69 \pm 1,8$ olarak elde edildi. Bu parametre çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($P > 0,05$). Çalışmada değerlendirilen tüm grupların ortalama HbA1C değerleri $6,65 \pm 1,78$ olarak saptanmıştır.

OUAS saptanmayan kontrol grubu olguların ortalama LDL değerleri $135,8 \pm 44,5$, HDL $53,8 \pm 13,07$ ve LDL/HDL oranı ise $2,57 \pm 0,79$ iken, OUAS saptanan grupta ortalama LDL değerleri $141,17 \pm 39,4$; HDL $48,56 \pm 14,16$; LDL/HDL oranı $3,04 \pm 1,03$ olarak saptandı. Bu parametrelerden LDL/HDL oranı istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı ($P < 0,05$). Çalışmaya alınan her iki grubun ortalama LDL değerleri $140 \pm 40,04$; HDL $49,27 \pm 14,1$; LDL/HDL oranı $2,98 \pm 1,01$ olarak sonuçlandı.

Vücut kitle indeksi normal hasta populyasyonunda $26,56 \pm 3,7$; OUAS olanlarda $32,63 \pm 6,75$; tüm grupların ortalama VKİ ise $31,7 \pm 6,74$ olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksi OUAS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($P < 0,0001$).

Tablo 8. Kontrol ve OUAS saptanan grupların klinik özellikleri

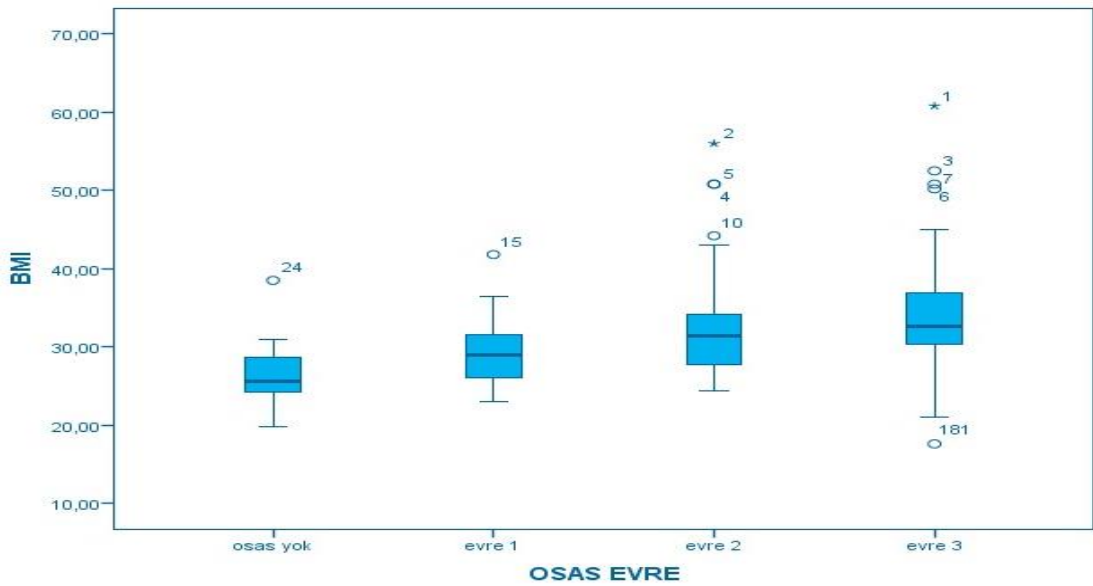
OUAS varlığına göre gruplar		Yaş (yıl)	Açlık kan şekeri	HbA1C	LDL	HDL	LDL/HDL oranı	Vücut kitle indeksi (kg/m^2)
Normal hasta grubu	Ortalama (Mean)	39,528	93,424	6,27	135,792	53,83	2,57	26,556
	Sayı (N)	36	33	10	24	24	23	27
	Standart sapma (SD)	11,423	21,461	1,638	44,492	13,067	0,791	3,703
OUAS saptanan hasta grubu	Ortalama (Mean)	48,718	109,541	6,686	141,168	48,56	3,03	32,63
	Sayı (N)	234	172	99	160	156	155	154
	Standart sapma (SD)	9,8	42,14	1,799	39,433	14,163	1,029	6,748
Çalışmaya alınan tüm hastalar	Ortalama (Mean)	47,493	106,946	6,647	140,467	49,267	2,979	31,723
	Sayı (N)	270	205	109	184	180	179	181
	Standart sapma (SD)	10,494	39,95	1,78	40,04	14,1	1,012	6,737

Tüm 4 grup açlık kan şekeri, HbA1C, LDL, HDL, LDL/HDL oranı ve VKİ açısından ONEWAY ANOVA testi ile değerlendirildi. AKŞ ve HbA1C yükseliği

açısından tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($P=0,011$). LDL yüksekliği açısından 4 grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($P=0,25$). HDL düşüklüğü açısından gruplar arasında fark anlamlıydı ($P<0,05$). LDL/HDL oranı ($P<0,01$) ve VKİ ($P<0,01$) açısından anlamlı fark vardı. VKİ ($P<0,0001$) ve desaturasyon değeri ($P<0,001$) açısından gruplar arasında farklılık anlamlı saptandı.

Bonferroni usulü ile POST-HOC çoğul karşılaştırmalı analizde HbA1C değerleri hafif evre ve ağır evre OUAS grupları arasında anlamlı saptandı ($P=0,008$). Aynı yöntemle yapılan karşılaştırmalı analizde kontrol grubu ve ağır evre OUAS grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ($P=0,02$). LDL/HDL oranı hem kontrol grubu ($P=0,033$), hem de hafif evre OUAS grubu ile ($P=0,038$) ağır evre OUAS sendromu arasında anlamlı farklılık saptandı. VKİ OUAS olmayan grupla hem orta evre OUAS ($P=0,001$), hem de ağır evre OUAS olan grup arasında ($P<0,001$) anlamlı farklılık saptanmıştır. OUAS olan hastalar arasında VKİ hafif ve orta evre OUAS arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0,116$), ancak hafif ve ağır evre OUAS grupları arasında fark anlamlı saptandı ($P<0,001$).

Hafif ve ağır evre OUAS grubunun T-test analizi ile kıyaslamaları sonucunda AKŞ ($P=0,003$), HbA1C değerleri ($P=0,006$), LDL ($P=0,001$) ve LDL/HDL oranları ($P<0,0001$), VKİ ($P<0,0001$) parametreleri anlamlı olarak sonuçlanmıştır.



Grafik 1. OUAS evrelerine göre VKİ değerlerinde değişiklikler

Tablo 9. OUAS evrelerine göre VKİ değerlerinde değişiklikler

OUAS Evrelerine göre saptanan VKİ ortalamaları			Vücut Kitle İndeksi
OUAS saptanmayan kontrol grubu	Ortalama		26,56
	Ortalamanın %95 güvenlik intervali	Üst sınır	25,09
		Alt sınır	28,02
Hafif evre OUAS grubu	Ortalama		29,31
	Ortalamanın %95 güvenlik intervali	Üst sınır	27,84
		Alt sınır	30,77
Orta evre OUAS grubu	Ortalama		32,64
	Ortalamanın %95 güvenlik intervali	Üst sınır	30,44
		Alt sınır	34,84
Ağır evre OUAS grubu	Ortalama		34,11
	Ortalamanın %95 güvenlik intervali	Üst sınır	32,53
		Alt sınır	35,69

OUAS varlığı ve kranial MR görüntülemeye SBİ varlığı değerlendirilerek yapılan analizde OUAS olan grupta toplam 163 hastadan 84’de (%51,5) SBİ saptandı. OUAS olmayan 23 hastadan 8’de iskemi bulgusu saptanmış oldu. Bu, yapılan hesaplamalarla istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($P>0,05$). OUAS her üç evre ve kontrol grubuna göre yapılan analizde orta ve ağır evre grubunda iskemi görülme olasılığının sırasıyla %62,5 ve %51,5 olarak saptandı. Hafif evre OUAS ve kontrol grubunda iskemi görülme olasılığının sırasıyla %36,6 ve %34,8 olduğu saptandı. Bunun üzerine hastaların apne-hipopne indeksi (AHİ) oranına göre değerlendirme yapıldı. AHİ $15 \leq$ olanlarda, SBİ anlamlı olarak fazla bulundu. Orta ve ağır evre grubunda olan 122 hastadan 69’unda (%56,56) SBİ saptandı. AHİ $15 >$ olan diğer grupta ise 64 hastadan 23’ünde (%39,94) SBİ görüldü ve bu istatistiksel olarak

anlamlıydı (P=0,009). Orta ve ağır OUAS varlığı SBİ görülme riskini 2,3 kat arttırıyordu (OR=2,3; %95 güven aralığı=1,18-4,48)

Tablo 10. OUAS varlığına göre iskemi görülme sıklığı

		İskemi varlığı, Fazekas skorlamasına göre		Toplam
		SBİ yok	SBİ var	
OUAS varlığı	OUAS saptanmayan	15	8	23
	OUAS saptanan	79	84	163
Toplam		94	92	186

Tablo 11. AHİ'ye göre iskemi görülme sıklığı

		İskemi Varlığı (Fazekas skorlamasına göre)		Toplam
		Yok	Var	
AHİ <15	Sayı	41	23	64
	Grup içinde % ile oranı	64,1	35,9	100
	İskemi varlığı açısından % ile oranı	43,6	25,0	34,4
AHİ ≥15	Sayı	53	69	122
	Grup içinde % ile oranı	43,4	56,6	100
	İskemi varlığı açısından % ile oranı	56,4	75,0	65,6
Toplam	Sayı	94	92	186
	Grup içinde % ile oranı	50,5	100	100
	İskemi varlığı açısından % ile oranı	100	100	100

Tablo 12. AHI'ye göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	AHI değeri	Sayı	Ortalama	Standart sapma
Yaş	<15	97	43,96	10,88
	≥15	173	49,47	9,75
AHI	<15	97	6,89	3,96
	≥15	172	41,92	25,03
Desaturasyon	<15	96	89,44	4,05
	≥15	168	84,76	10,38
Açlık kan şekeri	<15	81	96,75	18,19
	≥15	124	113,60	48,15
HbA1C	<15	32	5,93	1,03
	≥15	77	6,95	1,94
LDL	<15	65	132,60	41,30
	≥15	119	144,76	38,84
HDL	<15	64	50,73	13,86
	≥15	116	48,46	14,23
LDL/HDL oranı	<15	63	2,65	0,75
	≥15	115	3,16	1,09
Vücut Kitle İndeksi	<15	61	28,09	4,18
	≥15	120	33,57	7,04

5. TARTIŞMA

İskemik inmenin birçok risk faktörü bulunmaktadır, ancak her zaman inme etiyojisi bilinen risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Bu yüzden inme gelişimini etkileyen risk faktörlerinin araştırılması gerekmektedir. Önemli bir dizabilite sebebi olmayan GİA, minör inme ve SBİ olaylarının sonrasında majör inme gelişebileceği için bu durumların iyi bir şekilde araştırılması gerekmektedir. İnme sebepleri arasında gösterilen değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, bazı genetik faktörlerdir. Koroner arter hastalığı (KAH), HT, sigara, DM, karotid arter stenozu, intima media kalınlığı (İMK) artışı, AF, HL, obezite, MetS, alkol, hiperhomosisteinemi, CRP yüksekliği, migren, lipoprotein (a) yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, serebral amiloid anjiyopati, ürik asit yüksekliği, depresyon, KBY gibi risk faktörleri değiştirilebilir veya tedavi edilebilir olanlardır. İnme açısından OUAS'nun risk faktörü olduğu pek çok çalışmada bildirilmesine rağmen, SBİ'deki yeri tam anlaşılamamıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında HT'nin SBİ için bir risk faktörü olduğu ve OUAS'nun da HT'nin altta yatan sebep olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada SBİ'li hastalarda OUAS varlığı direkt olarak incelenmemiştir (104). Bazı çalışmalarda OUAS olan hastalarda SBİ prevalansı %25-33 (116), SBİ olanlarda OUAS rastlanma olasılığı %47 olarak bulunmuştur (117). Aynı çalışmada SBİ saptanmayanlarda %21 düzeyinde OUAS saptanmıştır. Hafif OUAS'lılarda SBİ oranı %12 iken, orta olanlarda %48,6, ağırlarda ise %54 oranında bulunmuştur (117). İnme ve GİA hastaları OUAS açısından araştırıldığında SVH ve OUAS arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen OUAS'nun bağımsız bir risk faktör olmadığı gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda OUAS varlığı ve kranial MR görüntülemeye SBİ varlığı değerlendirilerek yapılan analizde OUAS olan grupta toplam 163 hastadan 84'de (%51,5) SBİ saptandı. OUAS olmayan 23 hastadan 8'de (%34,7) iskemi bulgusu saptanmış oldu. Bu, yapılan hesaplamalarla istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($P>0,05$). OUAS her üç evre ve kontrol grubuna göre yapılan analizde orta ve ağır evre grubunda iskemi görülme olasılığının sırasıyla %62,5 ve %51,5 olarak saptandı. Hafif evre OUAS ve kontrol grubunda iskemi görülme olasılığının sırasıyla %36,6 ve %34,8 olduğu saptandı. Bunun nedeni normal ve hafif OUAS grubunun hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bu yüzden hastaları, apne-hipopne indeksine (AHİ) göre değerlendirdik. AHİ 15 ve

üzerinde olanlarda SBİ anlamlı olarak fazla bulundu. Orta ve ağır evre grubunda olan 122 hastadan 69'unda (%56,56) SBİ saptandı. AHI 15> olan diğer grupta ise 64 hastadan 23'ünde (%39,94) SBİ görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($P=0,009$).

MetS, DM veya bozulmuş glukoz toleransı veya insulin direncinden en az biri ve HT, dislipidemi, abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunmasıyla konulmaktadır. MetS ve OUAS arasındaki ilişki ilk kez OUAS'lı hastalara OGTT yapılması ve AHI ile insulin direncinin korele saptanmasıyla saptanmıştır. Ancak OUAS hastalarında diyabet ve obezite birlikteliğinin sıklığı nedeni insulin direncine obezite mi yoksa OUAS'ın mı neden olduğu net bilinmemektedir (119).

Yapılan çalışmalar sonucunda AHI ile insulin direncinin, obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğu ve minimum saturasyon düzeyinin bozulmuş glukoz toleransı ile korele olduğu gösterilmiştir. Diyabet tanısı olmayan ve AHI 15 ve üzerinde olarak saptanan OUAS'lı hastalarda kan glukoz değerlerine bakılan bir çalışmada AHI, ortalama desaturasyon ve minimum desaturasyon ile HbA1C ve kan glukoz düzeyleri korele saptanmıştır (120). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan ve açlık kan şekeri değerleri olan 277 hasta üzerinde yapılan istatistiksel analizde OUAS saptanmayan kontrol grup ile OUAS saptanan hasta grubu arasında AKŞ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmış oldu $P<0,05$. Bonferroni usulü ile POST-HOC çoğul karşılaştırmalı analizde HbA1C değerleri ağır evre OUAS grubuyla kıyaslandığında hem hafif evre OUAS hem de kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmış oldu $P<0,05$.

Hiperlipidemisinin inme riskini arttırdığı bilinmesine rağmen yapılan çoğu çalışmada SBİ ve hiperlipidemi arasında ilişki bulunamamış, ya da çok az sayıda çalışmada bu ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde SBİ varlığıyla LDL düzeyi ve LDL/HDL oranı arasında ilişki saptanmadı $P>0,05$.

Çalışmamızda LDL yüksekliği açısından incelediğimiz 4 grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($P=0,25$). HDL düşüklüğü, yani dislipidemi açısından gruplar arasında fark anlamlıydı ($P<0,05$). Total/HDL kolesterol oranı, ve LDL/HDL oranı, Castelli indeksi veya aterosjenik indeks olarak bilinmekte ve vasküler aterosjenite açısından önemli bir ölçektir. Castelli indeksi anlamlı bir ölçüde HDL seviyeleriyle

ilişkili bulunmuş ve Kanada bazlı yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde bu oran ikincil tedavi hedefi olarak belirlenmiştir (121). Çalışmamızda hem 4 farklı grup (kontrol grubu ve OUAS evrelerine göre) ile yapılan değerlendirmede hem de AHİ oranına göre yapılan iki farklı grup üzerinde ($AHİ_{15} >$ ve $AHİ_{15} \leq$ olmak üzere) LDL/HDL oranını değerlendirmek amacıyla yaptığımız istatistiksel analizde sonuçlar anlamlı olarak saptandı ve sırasıyla $P < 0,01$ ve $P < 0,0001$ olarak sonuçlandı. Bu ise OUAS ve dislipidemi ilişkisini araştırmak için yapılan çalışmalarla benzer şekilde sonuçlanmıştır (122).

SBI için önemli bir risk faktörü olan HT hem beyaz cevher hem de bazal gangliyada iskemik lezyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda da benzer bir şekilde HT tanısı olan 55 hastanın 34'nde (%61,8) aynı zamanda SBI vardı. Bu ise istatistiksel açıdan anlamlıydı, $P = 0,014$.

Toplumsal prevalansı yüksek olan kardiyovasküler komorbiditelerin başında gelen HT ile OUAS'da da sık olarak karşılaşılmaktadır. Tekrarlayan apne-hipopneler sonucunda oluşan hiperkapni ve hipoksemi sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve katekolamin artışı ile kalp hızı ve kan basıncını arttırmaktadır. Çalışmamızda OUAS'lı olan 185 hastanın 69'nda (%37,3) HT vardı ve bu istatistiksel açıdan anlamlı saptandı $P = 0,001$.

VKI, yaş ve OUAS ilişkisine bakıldığı zaman bu konuda yapılan çalışmalarda AHİ seviyelerinin hem yaşla, hem de VKİ artışı ile arttığı görülmektedir. AHİ seviyeleri ve ölçülen oksijen saturasyonundaki azalmanın yaşla arttığı bunun sebebi olarak da; farinks anatomisinde yaşa bağlı oluşan değişimler, VKİ artışı, yumuşak damak uzunluğundaki artış gösterilmektedir. Çalışmamızda OUAS olan hastaların yaş ortalaması ile diğer grubun yaş ortalaması ile kıyaslandığında sonuçlar istatistiksel açıdan OUAS varlığında yaş yüksekliğinin anlamlı olduğunu göstermektedir ($P < 0,001$). Çalışmada değerlendirilen tüm hastaların yaş ortalamasının $47,5 \pm 10,5$ olduğu bulundu. Vücut kitle indeksi normal hasta popülasyonunda $26,56 \pm 3,7$ iken OUAS olanlarda $32,63 \pm 6,75$ saptandı, tüm grupların ortalama VKİ ise $31,7 \pm 6,74$ olarak hesaplandı. Yüksek vücut kitle indeksi değeri ve obezite OUAS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($P < 0,0001$). Bu sonuçlar literatürle uyumluydu.

6. SONUÇ

- Çalışmamızda OUAS hastalarında HT görülme sıklığı yüksekti
- OUAS hastalarında kan şekeri ve HBA1c düzeyleri daha yüksekti.
- OUAS grubunda VKİ daha yüksekti.
- OUAS'lı hastalarda LDL/HDL oranı daha yüksek saptandı.
- MR görüntülemelerine göre OUAS'lı hastaların, %48,5'nin Fazekas 0,%43,5 Fazekas skoru 1 olarak, %8'nin skoru ise 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun %65'nin skoru 0, %30'de Fazekas skoru 1, sadece 1 hastada Fazekas skoru 2 olarak saptandı.
- AHİ 15 ve üzerinde olan yani orta ve ağır OUAS hastalarında sessiz beyin infarktları daha fazlaydı.
- Olguların cinsiyete göre incelemesi yapıldığında erkek hastalarda OUAS varlığı kadınlara göre daha yüksek saptanmış oldu. İskemi varlığı açısından analiz edildiğinde erkeklerin %50'de, kadınların %54,2'de iskemi varlığı saptanmış olup, bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Sonuç olarak çalışmamızda orta ve ağır evre OUAS hastalarında normal ve hafif OUAS grubu ile kıyaslandığında SBI görülme olasılığı anlamlı oranda fazlaydı.

Bu sonuçlara dayanarak OUAS hastalarında HT, DM, dislipidemi, obezite daha fazla görülmesi sessiz beyin infarktının oluşumuna katkıda bulunduğu söylenebilir. Uykuda desatürasyonlar ve hipoksinin iskemi gelişimine yol açması da ayrı bir faktördür. Bu nedenle bu çalışmamız orta ve ağır uyku apne sendromlu hastalarda iskemik SVH gelişim riskinin daha yüksek olabileceğini ve bu hastaların tedavisinin bu açıdan planlanması gerektiğini desteklemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev* 2002;6: 429—41.
2. Chouchou F, Pichot V, Barthelemy JC, Bastuji H, Roche F. Cardiac sympathetic modulation in response to apneas/hypopneas through heart rate variability analysis/ *PLoS One* 2014;9:e86434
3. Lim DC, Veasey SC. Neural injury in sleep apnea. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10;47-52
4. Aviles-Reyes RX, Angelo MF, Villarreal A, Rios H, Lazarowski A, Ramos AJ. Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis ve limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem* 2010;112;854—69.
5. Yun CH, Jung KH, Chu K, et al. Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Clin Neurol* 2010;6;89—98.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update; a report from American Heart Association. *Circulation*.2015;131:e29—e322: doi: 10.1161/CIR.0000000000000152
7. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, Lewis MR, Beauchamp NJ JR, OLeary D, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002;33:2376—2382
8. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215—1222. Doi: 10.1056/NEJMoa022066
9. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Jijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15:57—63. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.11.001.
10. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774—784

11. Minoguchi K et al. (2007) Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Med* 175: 612-617
12. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke*. 2014;45:3461—3471. doi:10/1161/STROKEAHA.114.005919
13. Hahne K et al. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vascular Health and risk management*. 2016:65-74.
14. S.Kobayashi S, Okada K, Koide, HBokura H, Yamaguchi S: Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relationship to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke* 1991;22:1379-83
15. Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G: Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 1988;19: 263-5
16. YouR, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995;45: 1483-7
17. Kryger MH, Roth T. Dement WC: *Principles and Practice in Sleep Medicine*, (5th) 2010
18. Jones B.E. Basic mechanisms of sleep-wake states in *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4. Baskı). Elsevier, 2005.
19. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. ve diğ *Principles of neural science*. McGraw-hill New-York, 2000.
20. Carskadon, M.A, Dement, W.C “Normal human sleep: An overview”; Kryger MH, Roth T. Dement WC: *Principles and Practice in Sleep Medicine* 4th ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2005 s.13-23
21. H.A. Beyin ve Kognisyon. *Çizgi Tıp Yayınevi*, Ankara, 2000;103-112
22. *International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester. IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005
23. Pal, D, Mallick, B.N: Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus cereleus. *Indian JMed/ Res/* 125, Haziran 2007, s.377-389
24. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related

- procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr; 28 (4): 499-521. PubMed PMID: 16171294. Epub 2005/09/21. Eng.
25. Kryger MH. Restrictive lung disorders. In :Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 976-83
 26. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001; 25; 29-44
 27. Carvana Montaldo B. Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest* 2000; 117: 205-225
 28. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
 29. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr; 28 (4): 499-521. PubMed PMID: 16171294. Epub 2005/09/21. Eng.
 30. Ito E, Inoue Y. (The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index). *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015 Jun; 73(6):916-23. PubMed PMID: 26065120. Epub 2015/06/13.jpn.
 31. Köktürk O.Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne (epidemioloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1(1): 40-45
 32. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea : pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2): 185-192
 33. Chokroverty S.Physiologic changes in sleep. In: Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann. 1999;95-126
 34. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):124-128.

35. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women. *Sleep*, 1997 20:705-706.
36. Klein D, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus. The mind's clock.* Newyork, Oxford, 1991
37. Cingi C. Horlama ve Obstrüktif Uyku Apnesi. 1. Baskı. Eskişehir, Deomed Medikal Yayıncılık, 2010:291
38. Baris Y, Artvinli M, Ozemsi M. Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airways obstruction in an obese patient, *Bull physiopathol respir*, 1973, 9(3):630.
39. Franklin K.A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7(8): 1311-22
40. Ardic S., Demir A.U., Ucar Z.Z. ve diğeri Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep and Biological Rhythms*
41. Andersson, L., Brattström, V. Cephalometric analysis of permanently snoring patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Int.J. Oral Maxillofac Surg.* 20 :159-162. 1991.
42. Hudgel. D.W. "Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients". *J. Appl. Physiol* 1: 1403-1409. 1986.
43. Kletzker, R., Bastian, R.W. "Acquired airway obstruction from histologically normal. Abnormally mobile supraglottic soft tissues". *Laryngoscope* 100: 375-379, 1990.
44. Stauffer, J.L., White, D.P, Zwillich, C.W. "Pulmonary function in obstructive sleep apnea". *Chest.* 97: 307, 1990.
45. Mallampati, S.R., Gugino, L.D., Ga SP. ve ark. "A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study". *Can Anesth Soc. J.* 1985; 32: 429-434
46. Jamieson, A., Guilleminault, C., Partinen, M. ve ark. "Obstructive sleep apnea patients have craniomandibular abnormalities". *Sleep* 1986; 9: 469—477

47. Guilleminault, C., Bassirri, "A.Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Upper Airway Resistance Syndrome". In Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger, M.H., Roth, T., Dmenet, W.C.(editorler(2005.1043-1052
48. Hoffstein, V., Szalai, J.P "Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea". Sleep 1993; 16:118-122
49. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. J.Appl Physiol 1998;84:1055-1062.
50. KwanSYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity,smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. Am Rev Respir Dis 1991;
51. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM, Epidemiology of obstructive Sleep apnea. Epidemiol Rev 1994; 16:210-227.
52. Strollo, P.J.,Jr.and R.M. Rogers, Obstructive sleep apnea. N Engl J Med, 1996; 334(2):p.99-104
53. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992;13:399-416.
54. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. JAMA 2000; 284 (23):3015-3021.
55. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J Med 1978; 229: 969-973.
56. Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. Shest 1983;84:184-185.
57. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med 1991;115:527-532.
58. Strandling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoe and snoring 1001 middle aged men. Thorax 1991; 46:85-90
59. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med.1994;154:2219-2224.
60. Dickens C. The Posthumous papers of Pick Wick Club. London, Chapman and Hall. Publish in serial form, 1836-7

61. Schwab R., Goldberg A., Pack A. Sleep apnea syndromes. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Hill Book Company. New York. 1998: 1617-37
62. Mackay T., Banham S. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2003.
63. Young T., Skatrud J., Peppard P.E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 2004; 291(16):2013-16
64. Malhotra A., Huang Y., Fogel R.B. ve diğ. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; 166(10):1388-95
65. Martins A.B., Tufik S., Moura S.M. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *J Bras Pneumol*. 2007; 33(1): 93-100.
66. Young T., Shahar E., Nieto F.J. ve diğ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(8):893-900
67. Straddling J. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions. Epidemiology, and natural history. *Thorax*. 1995; 50(6): 683
68. Hudgel D.W. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *Journal of Applied Physiology*. 1986;61(4): 1403-09
69. Hnin K., Mukherjee S., Antic N. A. ve diğ. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2018; 41: 78-86
70. Mokhlesi B., Gozal D Update in sleep medicine 2010 *Am J Resp Crit Care Med*. 2011; 183 (11): 1472-6
71. Alfazer S., Cuhadaroglu C., Tulek B. Ve diğ. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum*. 2003; 5(2): 54-8
72. Krishnan V, Dixon-Williams S, Thornton J.D. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest*.2014; 146(6): 1673-1680
73. Principles and Practice of Sleep Medicine. Mallow B. A. (Ed) Approach to the patient with disordered sleep. Elsevier 2005.

74. Wiegand. L., Zwillich, C.W. Obstructive sleep apnea. Disease a month. 40: 4: 199-252. 1994.
75. Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Hypertension research: official journal of Japanese Society of Hypertension. 2006 May; 29(5):315-22. PubMed PMID: 16832151. Epub 2006/07/13.eng.
76. İzci B., Ardiç, S.,Fırat, H., Şahin, A., Altınörs, M., Karacan, İ. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath. 2008; 12(2): 161-8
77. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47(1): 117-126
78. Sacco RL, KasnerSE. Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for 21st century: a statement for healthcare professionals from American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:2064-89
79. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology 2015;45(3): 161-76
80. Arsava M.Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri 2017;9
81. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. 2.Basım, s.3-15, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2011
82. Kablan Y. İnme: Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. İnme Dergisi 1.Baskı, Temmuz 2018, s.1-3
83. Feigin VL, Norving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. Circ Res 2017;120(3):439-448
84. Feigin VL, Norving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA.Prevention of Stroke: a strategic global imperative. Nat Rev Neurol 2016; 12(9): 13-32
85. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. Lancet 337:1521-1526, 1991

86. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35-41, 1993
87. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015;21(2):80-84
88. Çubuk A, Çubuk R, Koçer E, Koçer A, Gözke E. Lökarioza bağlı dengesizlik, üriner ya da bilişsel fonksiyon bozukluğu riski. *Türk Nöroloji Dergisi* 14: 323-327, 2008
89. Ay H, Arsava E.M, Rosand J, Furie KL, Singhal AB, Schaefer PW, Wu O, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Sorensen AG. Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke* 39: 1409-1413, 2008
90. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 26: 392-398,1995
91. Henon H, Vrolyandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 34:2935-2940, 2003
92. Miyao S, Takano A, Teramoto J, et al. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 23: 1434-1438, 1992
93. Coşkun E, İnan EL. Lökariozis. *Düşünen Adam* 15 (2): 125-127, 2002
94. Mounier-Vehier F, Leys D, Rondepierre P, Godefroy O, Pruvo JP. Silent infarcts in patients with ischemic stroke are related to age and size of left atrium. *Stroke* 24: 1347-1351, 1993
95. Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J et al. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch Neurol* 57: 967-973, 2000
96. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* 35: 1821-25, 2004
97. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm* 62 (suppl): 25-39, 2002
98. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28: 652-659, 1997

99. Longstreth WT Jr, Diehr P, Manolio TA, et al. Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 58: 635-40, 2001
100. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke patients presenting with initial stroke: The Framingham Study. *Stroke* 20: 850-852, 1989
101. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 60: 1394-1399, 2003
102. Oh SH, Kim NK, Kim DH, Kim JK, Kim HS, Kim WC, Kim OJ. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 293: 97-101, 2010
103. Shea S, Tullio MD. Atrial Fibrillation, Silent Cerebral Ischemia, and Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*
104. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 6(7): 611-9, 2007
105. Lim JS, Kwon HM. Risk of 'silent stroke' in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 7;5:239-51, 2010
106. Gouw AA, Van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*. 39(5):1414-20, 2008
107. Walters RJL, Holmes PA, Thomas DJ. Silent cerebral ischaemic lesions and atrophy in patients with apparently transient cerebral ischaemic attacks. *Cerebrovasc Dis* 10(4): 12-12, 2000
108. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: the NILS-LSA study. *Stroke*: 1130-1135, 2003
109. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 57: 1222-29, 2001

110. Oncel C, Demir S, Guler S, Cenikli U, Tabak E, Kiroglu Y. Association between cholesterol, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern Med J* 39:150-155, 2009
111. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 33: 2376-2382, 2002
112. Kırkan K, Pınar P, Çe P, Gedizlioğlu M. Sessiz beyin infarktli olgularda koroner arter hastalığının irdelenmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 16: 95-101, 2010
113. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Jijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 39: 1607-1609, 2008
114. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology* 9(7): 689-701, 2010
115. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, Okazaki S, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Internal Medicine* 49: 817-822, 2010
116. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*.16(4):269-73,2010
117. Nishibayashi M, miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*. 4(3):242-7,2008
118. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patient with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*. 47(5):1167-73, 1996
119. Tiihonen M, Partinen M, Narvanen S. The severity of obstructive sleep apnoea is associated with resistance. *J Sleep Res*. 1993; 2:56-61

120. Punjabi, Naresh M., et al. "Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men." *American journal of respiratory and critical care medicine* 165.5(2002):677-682
121. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ*. 2003 Oct 28; 169(9): 921-4
122. Adedayo, A. M., Olafiranye, O., Smith, D., Hill, A., Zizi, F., Brown, C., & Jean-Louis, G. (2012). Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep and Breathing*, 18(1), 13–18. doi:10.1007/s11325-012-0760-9

